



# A pluralidade do cuidado médico na Atenção Básica

## **Organizadores:**

Danielle Soares Gardone  
Fabio Henrique da Silveira Peixoto  
Ian Xavier Paschoeto dos Santos  
Layra Ton  
Pedro Antonio Rodrigues Dias  
Tainara Sales Miranda



# A pluralidade do cuidado médico na **Atenção Básica**

**Organizadores:**

Danielle Soares Gardone  
Fabio Henrique da Silveira Peixoto  
Ian Xavier Paschoeto dos Santos  
Layra Ton  
Pedro Antonio Rodrigues Dias  
Tainara Sales Miranda

2021 by Editora Pasteur  
Copyright © Editora Pasteur

Todo conteúdo dos capítulos é de total responsabilidade dos autores e organizadores

**Editor Chefe:**

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

**Corpo Editorial:**

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira	MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues	Dra. Hanan Khaled Sleiman
Dr. Daniel Brustolin Ludwig	MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
Dr. Durinézio José de Almeida	Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
Dr. Everton Dias D'Andréa	MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dr. Emerson Carraro	Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Fábio Solon Tajra	Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior	Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
Dra. Gabriela Dantas Carvalho	MSc. Raul Sousa Andreza
Dr. Geison Eduardo Cambri	Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

M672, Miranda, Tainara Sales. A pluralidade do cuidado médico na atenção básica/ Tainara Sales Miranda *et al.*

Irati: Pasteur, 2021. 1 livro digital; 210 p.; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-86700-64-0

DOI <https://doi.org/10.29327/542770>

1. Medicina 2. Atenção Básica 3. Cuidado Médico

I. Título.

CDD 610

CDU 601/618

## PREFÁCIO

O profissional que atua na atenção básica, seja ele médico, agente de saúde, enfermeiro ou o recepcionista da unidade, frequentemente se depara com situações desafiadoras.

Especialmente em um país tão plural e diverso quanto o Brasil, é fundamental que o atendimento em saúde da família aborde o paciente em sua plenitude, com o objetivo de reestabelecer a saúde em seu conceito mais amplo. Para isso, o conhecimento das principais doenças e afecções é imprescindível, desde a hipótese diagnóstica ao tratamento e manejo de cada entidade.

Com essa necessidade e considerando tamanha complexidade e variedade de casos, este livro foi concebido com o objetivo de ser prático e completo para a consulta dos diversos profissionais da atenção primária em saúde. Baseado nas melhores e mais recentes evidências sobre cada tema e associado às condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde, este compêndio apresenta informações fundamentais na condução de inúmeras doenças, escolhidas por sua relevância no cotidiano das Unidades Básicas Brasil afora.

Resultado do esforço de dezenas de acadêmicos de Medicina, brilhantemente orientados por professores dedicados ao ensino das Ciências da Saúde, esta obra é um trabalho inédito e enriquece a literatura nacional com ênfase na Atenção Básica, valorizando essa área que, por vezes, é subestimada pelo poder público.

Organizadores





# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 01</b>		<b>CAPÍTULO 14</b>	
Anemia Ferropriva .....	1	DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) .....	115
<b>CAPÍTULO 02</b>		<b>CAPÍTULO 15</b>	
Bronquiolite .....	9	FIBROMIALGIA .....	124
<b>CAPÍTULO 03</b>		<b>CAPÍTULO 16</b>	
Candidíase .....	17	GARDNERELLA .....	133
<b>CAPÍTULO 04</b>		<b>CAPÍTULO 17</b>	
GASTRITE .....	25	HIPERTIREOIDISMO .....	141
<b>CAPÍTULO 05</b>		<b>CAPÍTULO 18</b>	
Giardíase .....	33	HIPOTIREOIDISMO .....	149
<b>CAPÍTULO 06</b>		<b>CAPÍTULO 19</b>	
GOTA .....	42	PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC) .....	158
<b>CAPÍTULO 07</b>		<b>CAPÍTULO 20</b>	
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .....	51	PIELONEFRITE .....	165
<b>CAPÍTULO 08</b>		<b>CAPÍTULO 21</b>	
DIABETES .....	64	PITIRÍASE VERSICOLOR .....	173
<b>CAPÍTULO 09</b>		<b>CAPÍTULO 22</b>	
CISTITE .....	73	RINITE ALÉRGICA .....	180
<b>CAPÍTULO 10</b>		<b>CAPÍTULO 23</b>	
CONJUNTIVITE BACTERIANA .....	80	UROLITÍASE .....	188
<b>CAPÍTULO 11</b>		<b>CAPÍTULO 24</b>	
DERMATITE ATÓPICA .....	87	VARICELA .....	195
<b>CAPÍTULO 12</b>		<b>CAPÍTULO 25</b>	
DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA (DIP)....	96	ASMA .....	202
<b>CAPÍTULO 13</b>			
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) .....	105		



# CAPÍTULO 01

# ANEMIA FERROPRIVA

**MARIANA LAURA DE PAULA SOUZA<sup>1</sup>**  
**ANDREZA GONÇALVES DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**  
**CAROLINA NUNES CARO VARELA<sup>3</sup>**  
**GABRIELA HOFFMANN<sup>4</sup>**  
**ISADORA CORREIA DIAS<sup>5</sup>**  
**LORENNAL LEMOS DE AQUINO<sup>6</sup>**  
**PAULO GUILHERME ALVES GONZAGA<sup>7</sup>**  
**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>8</sup>**

1. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).
2. Universidade Nove de Julho (UNINOVE – Guarulhos).
3. Universidade Nove de Julho (UNINOVE – Osasco).
4. Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ).
5. Centro Universitário UNIFAMINAS.
6. Universidade de Rio Verde (UNIRV).
7. Centro Universitário IMEPAC.
8. Centro Universitário de Caratinga UNEC.



## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é uma patologia caracterizada pela concentração de hemoglobina anormalmente baixa no organismo, em que 75% dos casos acarretados por deficiência de ferro. Sendo a anemia ferropriva apontada como a maior deficiência nutricional presente, estima-se que metade das crianças e jovens de nações em desenvolvimento sejam afetados, mostrando-se claramente a patologia como um problema de saúde pública (FERRAZ, 2011).

O diagnóstico é facilitado pela rapidez e baixo custo do hemograma, mas limitado ao ser incapaz de detectar deficiência de ferro sem anemia. O tratamento da anemia ferropriva compreende na reposição oral ou venosa, sendo impreterível a busca da causa e sua correção, ou o tratamento será ineficaz a longo prazo. Apesar de muito incidente, os sintomas da anemia ferropriva costumam ser leves, visto que se instala de modo insidioso. Pode-se observar fadiga, palidez cutaneomucosa, baixa resistência ao exercício, perversão alimentar, entre outros (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

Um dos objetivos da Política Nacional de Atenção Básica (NAB) é a promoção de ações para amparar os grupos mais vulneráveis da população (BRASIL, 2011). Um exemplo disso é a realização da distribuição gratuita no Brasil desde 2005 de sulfato ferroso às unidades de saúde em todos os municípios brasileiros, pelo Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF). Constituindo-se a eficácia dessas medidas, são destinadas a população mais frequentemente acometida pela anemia ferropriva - crianças de 6 a 24 meses e gestantes, ficando explícito, assim, a importância do controle dessa patologia na atenção básica (DA SILVA *et al.*, 2017).

## EPIDEMIOLOGIA

A anemia ferropriva, caracteriza-se pela ausência ou diminuição das reservas de ferro, baixa concentração férrica no soro, concentração escassa de hemoglobina, fraca saturação de transferrina, e pode ser desencadeada por diversas causas, tais como: aumento das necessidades (crescimento, gestação), parasitoses, excesso de perda (hemorragia digestiva e menstruação), má-absorção de ferro da alimentação e dieta deficiente de ferro heme (status econômico e étnico), dentre outras (BRASIL, 2013).

Estima-se que aproximadamente dois bilhões de pessoas em todo o mundo apresentam anemia e que de 27% a 50% da população seja afetada pela deficiência de ferro. Embora acometa todos os grupos etários e níveis sociais, com ampla distribuição geográfica, a anemia ferropriva ainda é uma doença que atinge principalmente as camadas socialmente menos favorecidas, de menor renda e desenvolvimento (WHO, 2017). Variam de 40% a 50% das crianças estudadas, sendo maior em crianças menores de três anos e gestantes (BRASIL, 2009). No contexto brasileiro, os dados variam muito, porém a maior parte provém de estudos isolados, de grupos e não representativos da realidade nacional.

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) de 2006 mostra que a prevalência de anemia ferropriva entre crianças com menos de 5 anos no Brasil é de 20,9%, com prevalência de 24,1% em menores de 2 anos e de 29,4% das mulheres férteis (BRASIL, 2012). No entanto, outros estudos brasileiros apontam para uma mediana da prevalência de anemia em menores de 5 anos de 50%, chegando a 52% nas crianças que frequentam escolas ou creches e 60,2% nas que frequentam Unidades Básicas de Saúde (UBS)



(JORDÃO *et al.*, 2009). A prevalência em âmbito nacional varia entre 30% e 69%, pois depende do tipo de comunidade estudada (BRASIL, 2014).

## FISIOPATOLOGIA

O distúrbio nutricional mais comum no mundo é a deficiência de ferro, que resulta em sinais e sintomas clínicos que estão relacionados à síntese inadequada de hemoglobina. A maior porcentagem do ferro funcional está concentrada na hemoglobina, o restante encontra-se na mioglobina e enzimas que contêm ferro. Os principais locais de armazenamento do ferro são o fígado e os fagócitos mononucleares (ABBAS, 2016).

A composição corporal do ferro em um indivíduo saudável se encontra entre 3 e 4 g. O ferro é um micronutriente que desempenha importantes funções no metabolismo humano, como transporte e armazenamento de oxigênio. A homeostase do ferro é importante para manter a eritropoiese e as funções celulares normais. A maior quantidade de ferro do organismo é adquirida principalmente pela dieta e reciclagem de hemácias antigas. O ferro dietético é constituído pelo ferro heme e não heme. O ferro heme está presente nos alimentos de origem animal e o ferro não heme é encontrado em produtos de origem vegetal (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013; ABBAS, 2016; BRITO *et al.*, 2021).

Apenas uma pequena quantidade de ferro é perdida por dia, a baixa taxa de perda decorre do sistema mononuclear fagocitário, que possui o mecanismo de conservação e reciclagem do ferro. Quando absorvido pelo intestino o metal é transportado no plasma ligado à transferrina, e ao alcançar a medula óssea os precursores eritroides são capazes de sintetizar a hemoglobina. Em seguida, o

ferro, agora na forma de hemoglobina, é distribuído na circulação para facilitar o transporte de oxigênio. No meio intracelular é armazenado na forma de ferritina, o armazenamento na forma de hemossiderina é feito em macrófagos do baço, fígado, medula óssea, mioglobina e enzimas (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013; ABBAS, 2016; WONG, 2017; GINDER, 2018).

O processo absorptivo do ferro ocorre na membrana basolateral e apical dos enterócitos do duodeno. O duodeno é uma estrutura em formato de “C”, medindo em cerca de 25 cm, e que é dividida em quatro partes (superior, descendente, inferior e ascendente). No entanto, quando o ferro chega na borda das células epiteliais do duodeno, é reduzido da forma férrica para ferrosa por meio da redutase férrica. Logo, é transportado pelo metal divalente (DMT1) através da membrana apical, em seguida a ferroportina realiza o transporte do ferro do citoplasma para o plasma, através da membrana basolateral. O processo de absorção de ferro no duodeno pode ser prejudicado, principalmente em estados patológicos tais como má absorção intestinal generalizada, gastrite atrófica acompanhada de acloridria e cirurgias gástricas extensas (TRAINA, 2010; ABBAS, 2016; GINDER, 2018; MOORE, 2014).

As dietas que não possuem 1 a 2 mg/dia de ferro não são capazes de fornecer a quantidade necessária do metal, sendo assim, a ingestão inadequada leva à deficiência de ferro. Além da insuficiência alimentar, o uso de dietas que contêm grande quantidade de fitatos e tanatos, substâncias que inibem a absorção intestinal de ferro, resultam em uma deficiência (GINDER, 2018).

A anemia ferropriva ocorre quando os estoques de ferro se tornam tão baixos que a síntese de hemoglobina é prejudicada. A deficiência de ferro é de etiologia





multifatorial, podendo ser resultante da ausência dietética, absorção prejudicada, aumento da demanda ou perda de sangue crônica. Um desequilíbrio entre a quantidade de ferro corporal disponível para a produção de hemoglobina e as quantidades mínimas necessárias para manter a produção normal de hemoglobina na eritropoiese resulta na anemia ferropriva. Muitas vezes esse desequilíbrio é resultante de uma perda de sangue, localizada principalmente no trato gastrointestinal (GI). A perda sanguínea pela via GI é decorrente de lesões benignas ou neoplásicas do trato GI, ingestão crônica de medicamentos que causam danos na mucosa GI, ou infecções por helmintos. Em mulheres que menstruam, a perda de sangue pode ocorrer por meio do trato geniturinário, levando à deficiência de ferro (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013; ABBAS, 2016; WONG, 2017; GINDER, 2018).

A hepcidina, peptídeo circulante sintetizado no fígado, é um mediador da anemia. É responsável por regular a utilização e armazenamento do ferro no organismo. É liberada em resposta ao aumento nos níveis de ferro intra-hepático e ao ligar-se à ferroportina causa sua endocitose e degradação, inibindo a transferência de ferro do enterócito para o plasma. Ao inibir a ferroportina, a hepcidina reduz a captação de ferro das hemácias e suprime a liberação de ferro dos macrófagos, os quais são importante fonte do ferro utilizado pelos precursores eritroides com objetivo de originar a hemoglobina. Na anemia, quando a oferta de oxigênio é insuficiente, ocorre o aumento da produção de eritrócitos através da resposta homeostática. Sendo assim, o nível de hepcidina diminui e o seu efeito inibitório não é efetivo. As moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro devido à baixa concentração de hepcidina. Nesse sentido, há maior disponibilidade do

ferro proveniente da dieta e dos estoques dos macrófagos (LEMOS *et al.*, 2010; ABBAS, 2016).

A anemia ferropriva é o terceiro estágio da deficiência de ferro no organismo, antecedida pelo esgotamento das reservas, e pela elevação na capacidade de ligação de ferro e diminuição da concentração de ferro sérico. No terceiro estágio a quantidade de ferro é insuficiente para a síntese da hemoglobina, ocasionando uma redução nas concentrações de hemoglobina (BRITO *et al.*, 2021).

Independentemente de sua etiologia, a deficiência de ferro origina uma anemia microcítica hipocrômica. Em situações em que há desequilíbrio da manutenção do ferro podem ser utilizadas as reservas na forma de ferritina e hemossiderina, com o intuito de manter normais os níveis de hemoglobina e hematócrito. A contínua depleção das reservas inicialmente reduz o ferro sérico e os níveis de saturação de transferrina, mas não há produção de anemia. A anemia se torna presente apenas quando os depósitos de ferro estão completamente escassos e os níveis séricos de ferro, ferritina e saturação da transferrina estão abaixo do normal. Sendo assim, o estágio inicial é caracterizado apenas pelo aumento da atividade eritroide na medula óssea, o desaparecimento do ferro corado nos macrófagos da medula óssea é um achado morfológico significativo para o diagnóstico (ABBAS, 2016).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas encontrados na anemia propriamente dita, em geral, são astenia, dispneia e palpitações, variando no início do quadro de acordo com os esforços realizados. Dessa forma, é visto que as manifestações clínicas variam conforme a etiologia da anemia, podendo ser encontrado



fatores extrínsecos e intrínsecos. Também, variam de acordo com a gravidade do quadro e da velocidade de instalação, tendo em vista que as comorbidades de cada indivíduo podem interferir na gravidade da anemia (SANTIS, 2019).

Ao especificar a anemia por deficiência de ferro, é incluído como queixas usuais e mais inespecíficas, a cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e baixa tolerância aos exercícios. Enquanto os sinais e sintomas mais específicos incluem o apetite pervertido por barro, papéis e amido e até mesmo por gelo (também chamado de pica), coiloníquia (unhas em formato de colher), estomatite angular e disfagia (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

No exame físico, a palidez é um dos sinais mais encontrados em quadros de anemia. E, na deficiência de ferro, pode-se também encontrar hipotrofia dos três tipos de papilas da língua: fungiforme, foliáceas e circunvaladas (SANTIS, 2019).

Este tipo de anemia impacta em diversos mecanismos fisiológicos do nosso próprio corpo pelo fato das necessidades de ferro que qualquer indivíduo necessita, ainda mais quando se trata da primeira infância, sendo que a população infantil possui fatores relacionados às necessidades de ferro, como desenvolvimento do crescimento, cognitivo e motor. As gestantes também são um grupo vulnerável pois necessitam de um aumento expressivo da demanda de ferro, sendo assim, a deficiência de ferro pode implicar em grandes riscos ao recém-nascido e à mãe, como baixo peso ao nascer, alto risco de prematuridade e morbidade materna (BRASIL, 2014).

Dessa forma, o suprimento inadequado por razões de baixa ingestão ou de aumento na demanda são enquadrados em fatores extrínsecos, sendo que o ferro proveniente dos alimentos pode estar sendo pouco ofertado

para suprir as necessidades metabólicas ou pode estar em uma forma química inapropriada à sua absorção. Podendo estar sofrendo influência da administração de antiácidos e Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs) (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

Os fatores intrínsecos são por aumento das perdas, que em geral, envolve o trato gastrointestinal. Em sua maioria, essa perda é por causas secundárias, advindas de uma neoplasia, uso crônico de Antiinflamatório Não Esteroidal (AINEs) e sangramentos de cirurgias e traumas. Além disso, pode envolver os outros sistemas, como trato geniturinário e respiratório (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

As manifestações clínicas decorrentes da anemia ferropriva, caracterizada pela diminuição sanguínea de hematócrito e hemoglobina, assim como alterações hematimétricas são aparentes a decorrer dos estágios de depleção e deficiência de ferro, sendo possível observar palidez, cansaço, apatia, taquicardia, irritabilidade, entre outros, sintomas observados na anamnese e exame físico. No entanto, parâmetros bioquímicos e laboratoriais devem ser adicionados aos achados clínicos para que o diagnóstico seja possível precocemente, uma vez que os sinais e sintomas nem sempre são determinantes, pois podem ser observados apenas em quadros crônicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

O diagnóstico de anemia ferropriva sempre deve ser cogitado em qualquer paciente com anemia. Dados do hemograma e do esfregaço periférico são de grande valia, mas a confirmação diagnóstica é feita pelos exames laboratoriais a partir da avaliação do perfil do ferro. Deve-se avaliar o ferro sérico,



TIBC e ferritina sérica. Em casos duvidosos, a conduta deve ser a avaliação do mielograma que é feito a partir do aspirado de medula óssea (BRASIL, 2014).

Para confirmação de diagnóstico, temos os seguintes parâmetros:

O hemograma apresenta anemia microcítica e hipocrômica, anisocitose, padrão que avalia o tamanho das hemácias, poiquilocitose, que se relaciona a alteração da forma das hemácias). Os reticulócitos costumam estar diminuídos. A leucopenia é vista em 15% dos casos e a plaquetose em 75% dos casos, comumente causada pelo sangramento (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

O perfil do ferro deve ser avaliado, e o teste mais fidedigno do perfil de ferro é a ferritina, que se relaciona às reservas de ferro. As dosagens do ferro, propriamente dito, não são muito fidedignas. O ferro sérico, que tem valor de referência 50 – 170 mcg/dL se apresenta diminuído. A capacidade total de ligação do ferro ou TIBC tem como valor de referência 250 – 360 mcg/dL, e aparece aumentada. O índice de saturação da transferrina que relaciona ao Ferro x 100/TIBC tem como valor de referência 20 – 40% e se mostra diminuída. No caso da ferritina, o valor de referência é 10 – 300 ng/mL e aparece diminuída (ARRUDA & FIGUEI-REDO, 2013).

No mielograma, possível pelo aspirado de medula óssea, consiste na pesquisa de ferro medular. O mielograma é o exame de maior acurácia para o diagnóstico da anemia ferropriva, porém, só é solicitado em casos incertos (GODMAN, 2012; BRASIL, 2014).

A ferritina é uma proteína de fase aguda, ou seja, ela também é produzida quando se tem um estado inflamatório no organismo. Portanto, pacientes que têm doença crônica apresentarão a ferritina em níveis aumentados (estando ou não ferropênicos) o

que torna o diagnóstico diferencial entre anemia por deficiência de ferro e anemia por doença crônica difícil (BRITO *et al.*, 2021). Os índices hematométricos ajudam na classificação de anemias. O VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) costuma estar rebaixada na ferropriva, CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média), RDW que avalia a amplitude de distribuição dos eritrócitos orienta o índice de anisocitose, observando as diferenças entre as hemácias. Em uma ferropriva, as hemácias são menores, mas as antigas ainda são grandes e coradas, já em uma talassemia elas são constantemente pequenas e pouco coradas (SANTIS, 2019).

## TRATAMENTO

O tratamento baseia-se na prescrição nutricional, administração por via oral ou parenteral de compostos com ferro e, em casos mais graves, estabelecer transfusão de hemácias. Dentre as diversas classes de sais de ferro disponíveis para a suplementação, destacam-se o sulfato ferroso, o fumarato ferroso e o gluconato ferroso. O sulfato ferroso ainda é a classe indicada pelo Ministério da Saúde para a suplementação nos Programas disponíveis no SUS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018). Os sais de ferro não podem ser ingeridos com as refeições, e não devem ser associados com antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons, bebidas (café e chá), suplementos com cálcio e antibióticos, como por exemplo as quinolonas e tetraciclina (BRASIL, 2014). A absorção dos sais de ferro pode ser mais efetiva com a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, disponível nas frutas cítricas como a laranja, e de preferência, ingerir o medicamento com o estômago vazio ou 30 minutos antes das refeições principais





(FERRAZ, 2011). O sulfato ferroso é o primeiro medicamento indicado pelos profissionais da atenção básica para o tratamento da deficiência de ferro, sendo que é a forma mais eficiente de repor os níveis de hemoglobina no sangue (REGIS *et al.*, 2021).

A reposição do sulfato ferroso é feita por via oral, na dose de 3 a 5 mg de ferro elementar/kg/dia administrados em 2 a 4 doses fracionadas. A reposição é realizada de dois a seis meses ou por um período capaz de normalizar os valores da hemoglobina e restabelecer as reservas normais de ferro do organismo ou até se atingir a ferritina sérica maior que 30 ng/mL (ARRUDA & FIGUEIREDO, 2013).

Na prática, a dose recomendada para adultos é de 150 mg a 200 mg de ferro

elementar por dia, não sendo aconselhado a administração de doses diárias superiores a 200 mg. Nas crianças menores de dois anos é indicado doses de 3 mg de ferro/kg/dia, não podendo ser superior a 60 mg por dia (BRASIL, 2013). A resposta ao tratamento pode ser observada pelo número de reticulócitos, que a partir de 48 a 72 horas após o início da reposição aumentam e alcançam em 5 a 10 dias seu pico. A hemoglobina e o hematócrito iniciam sua elevação depois de duas semanas e se regulariza com dois meses, mas, como já referido, a reposição necessita ser continuada por pelo menos dois meses após essa regularização (FERRAZ, 2011).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K. Distúrbios eritrocitários e hemorrágicos. In: Abbas, A. K.; Kumar, V.; Fausto, N.; Aster, J. C. **Robbins & Cotran Patologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016. 1421 p.
- ARRUDA, M. M. & FIGUEIREDO, M. S. Anemia por deficiência de ferro. In: Zago, M. A.; Falcão, R. P.; Pasquini, R. **Tratado de Hematologia**. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2013. p.145-150.
- BRASIL. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento, organizadores. **Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher: PNDS 2006**, dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde: Centro Brasileiro de Análise e Planejamento; 2009. 298 p. (Série G. Estatística e informação em saúde).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro**. Acesso em: 26 jun. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.488, de 21 de outubro de 2011. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica, para a Estratégia Saúde da Família (ESF) e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n.204, p.55, 2011.
- BRASIL. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Ministério da Saúde. Brasília - DF.; 2012, 84 p.
- BRASIL. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro**: manual de condutas gerais. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 24 p.
- BRITO, M. E. *et al.* Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da anemia ferropriva: Uma revisão de literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, v.12, n.1, p.1-18, 2021.
- FERRAZ, S. T. Anemia ferropriva na infância: uma revisão para profissionais da atenção básica. **Revista APS**, v. 14, n. 1 p. 101-110, 2011.
- GINDER, G. D. Anemias microcíticas e hipocrômicas. In: Goldman, L.; Schafer, A.I. **Goldman-Cecil Medicina**. 25ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2018. 3112 p.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil. **Medicina Interna**. 24. ed. Saunders Elsevier, 2012.
- JORDÃO, R.E; BERNARDI, J.L; BARROS, F.A. *et al.* Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 27, n. 1, p. 90-8, 2009.
- LEMOS, A. R. *et al.* A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.5, p.596-599, 2010.
- MOORE, K. L. Abdômen. In: Moore, K.L; Dalley, A. F; Agur, A. M. R **Anatomia orientada para clínica**. 7ª ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014. p. 306.
- RÉGIS, I. S. *et al.* Profissionais da Estratégia Saúde da Família na prevenção e tratamento da deficiência de ferro em crianças. **Revista Interdisciplinar**, v. 14, n. 1, p. 5, 2021.
- SANTIS, G.C.D. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Portal da Revista da USP**, v.52, n.3, p.239-251. 2019.
- SILVA, L.M.P.C.D. *et al.* **Controle da anemia ferropriva na atenção básica**. Anais VI CONGREFIP. Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/27813>>. Acesso em: 27 jun. 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Consenso Sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica!** Rio de Janeiro (RJ), 2018.
- TRAINA, F. Deficiência de ferro no paciente submetido à ressecção gástrica ou intestinal: prevalência, causas, repercussões clínicas, abordagem diagnóstica e prevenção. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, n.2, p.78-83, 2010.
- WONG, C. Iron deficiency anaemia. **Paediatrics And Child Health**, v.27, n.11, p.527-529, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Iron deficiency anaemia. Micronutrient deficiencies. 2011**. Disponível em: <<http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>>. Acesso em: 24 jun. 2021.
- World Health Organization. Nutritional anemias: tools for effective prevention and control. Geneva: **World Health Organization**; 2017. p83.



A pluralidade do  
cuidado médico na  
Atenção Básica

# CAPÍTULO 02

# BRONQUIOLITE

**ADRIANE SANTOS NOGUEIRA<sup>1</sup>**

**ANA CLÁUDIA DOS ANJOS BORGES LEMOS<sup>2</sup>**

**BRENDA AKEMI GASPI OKAMOTO<sup>3</sup>**

**LARISSA SANTANA DOS SANTOS PINTO<sup>4</sup>**

**MARCELA ANNECHINO NOVAIS<sup>5</sup>**

**MARIA HELOÍSA PERDONÁ DA SILVEIRA<sup>6</sup>**

**TEREZA COSTA AMOROSO LIMA E PIVA<sup>7</sup>**

1. Centro Universitário FAMINAS Muriaé.

2. Faculdade de Minas de Belo Horizonte.

3. Faculdade de Medicina de Olinda.

4. Faculdade Estácio de Alagoinhas.

5. Centro Universitário de Volta Redonda – UNIFOA.

6. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

7. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.





## INTRODUÇÃO

A Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é uma infecção das vias aéreas inferiores que possui como principal agente etiológico o vírus sincicial respiratório (VSR), mas, pode ser ocasionada pelos patógenos: parainfluenza, adenovírus, influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, rinovírus, *Chlamydia pneumoniae*, metapneumovírus humano e coronavírus. Essa patologia é frequente nos pacientes pediátricos e é a principal causa de internação em lactentes, sendo resultado infeccioso e inflamatório da mucosa respiratória, que ocasionou a obstrução das vias aéreas inferiores (KORB, 2013).

De acordo com Neves e Vieira (2020), a BVA afeta anualmente cerca de 60 milhões de lactentes em todo o mundo, com mais de 3,4 milhões de hospitalizações e cerca de 160.000 óbitos. Grande parte das crianças são infectadas pelo VSR até os três anos de idade. Acontece de forma epidérmica e sazonal, sendo a maioria dos casos de forma leve, não produzindo sequelas (ALVAREZA *et al.*, 2013).

Por sua recorrência e alto potencial de atingir milhões de crianças em todo o mundo, são necessários cuidados à saúde relacionados aos fatores de risco. Recém-nascidos em situação de prematuridade, ausência de aleitamento materno, doenças crônicas, número de irmãos ou exposição ao tabaco, seja durante a gravidez ou após o nascimento corroboram para o desenvolvimento desta infecção respiratória (CUNHA *et al.*, 2020).

Medidas de controle como evitar hábitos tabágicos materno e parental, por exemplo, podem implicar na redução da morbimortalidade e consequentemente na hospitalização. A higienização das mãos com sabonete ou álcool antes e após o contato com os infectados, deve ser recomendada na busca de reduzir a transmissão viral, além de

incentivar o aleitamento materno. Medidas modificáveis como essas, podem ser incentivadas de forma simples por profissionais da saúde (CUNHA *et al.*, 2020).

Com base nessas informações sobre a BVA, nota-se a importância de estudar as características da patologia. Além de melhor compreensão desta doença, enfatiza-se a importância da escolha do melhor plano terapêutico e profilático, gerando grande impacto na saúde pediátrica, associando os grupos de risco da doença com o objetivo de redução de internações e óbitos (CAMÊLO, 2019).

Considerando que a bronquiolite viral aguda é uma das patologias que mais requerem atenção nos serviços de saúde nos primeiros anos de vida da criança, nota-se a necessidade de estudar os fatores associados ao seu desenvolvimento, como epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e prescrição terapêutica adequada, que serão abordados a seguir.

## EPIDEMIOLOGIA

A Bronquiolite é uma doença infecciosa aguda do trato inferior de etiologia principalmente viral. O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é responsável por até 75% dos casos de bronquiolite em crianças menores de 2 anos de idade, sendo os lactentes a principal população acometida (CARVALHO *et al.*, 2017).

A prevalência de outros agentes etiológicos é claramente elucidada por Fretzayas e Moustaki (2017), que apesar da baixa ocorrência, demonstram significativa importância. Desse modo, um exemplo seriam os casos de bronquiolite ocasionados pelo resfriado comum, que tem como principal agente o rinovírus, o qual é responsável por desencadear a bronquiolite na população infantil em cerca de 8% - 29% dos casos, além de ocasionar, de forma tardia a



infecção, constantes episódios de sibilância. Dentre outros agentes, destacam-se o adenovírus, o vírus parainfluenza, *Mycoplasma pneumoniae* e mais recentemente, o coronavírus (HcoV - NL63) (FRETZAYAS & MOUSTAKI, 2017).

A incidência do VSR é sazonal, ou seja, varia de acordo com a temperatura da região. Nota-se que, em estações frias, por exemplo no sul do Brasil durante os meses de maio a setembro, a ocorrência da bronquiolite aumenta consideravelmente, bem como em qualquer país que possua o clima temperado. Dentre outras regiões, destacam-se aquelas de clima tropical e subtropical, nas quais é notório os recorrentes surtos durante as estações mais chuvosas (SILVER & NAZIF, 2019).

A bronquiolite é uma doença autolimitada, porém existem fatores de risco internos e externos que influenciam na gravidade da doença. A imunidade do paciente é um fator determinante para adquirir tal infecção. Portanto, crianças prematuras possuem maior risco de quadros graves de bronquiolite, algo que está relacionado com a falta de anticorpos que são transmitidos de forma transplacentária para o lactente durante a gestação. Além disso, a faixa etária de 1 a 3 meses apresenta fase de queda dos anticorpos maternos, o que as tornam igualmente vulneráveis (SILVER & NAZIF, 2019).

Fatores externos também se mostram relevantes, como é o caso da exposição dos pacientes à fumaça do tabaco que, além de deixar o lactente mais suscetível à infecção, causa agravamento do quadro e aumenta o número de admissões de pacientes gravemente afetados na UTI. Ademais, há diferenças de prevalência entre os sexos, as incidências de bronquiolite na população masculina serão superiores a população feminina (SILVER & NAZIF, 2019). Por fim, outros fatores predisponentes

apresentados por Silver e Nazif (2019) são a doença pulmonar crônica da prematuridade, as doenças cardíacas congênitas, os distúrbios neuromusculares e a trissomia do cromossomo 21.

## FISIOPATOLOGIA

A bronquiolite aguda (BA) é responsável por muitos atendimentos em emergência e de hospitalizações na pediatria, sendo uma importante causa de morbidade e de mortalidade. A BA em lactentes evolui seguidamente com insuficiência respiratória grave a partir de um complexo mecanismo fisiopatológico envolvendo o aumento na resistência das vias aéreas, atelectasia alveolar, fadiga muscular e hipoxemia diante de um desequilíbrio entre ventilação e perfusão (SBP, 2017).

A bronquiolite é proveniente da infecção dos bronquíolos, principalmente de lactentes e infantes. A maioria dos casos ocorre por infecção viral, em especial aquela associada ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR) (BRANCHE & FALSEY, 2016). Porém, outros vírus também podem ser responsáveis pelas infecções como o rinovírus, metapneumovírus e adenovírus (SINHA *et al.*, 2015). O VSR, por sua vez, quase sempre provoca manifestações clínicas em crianças, mas essas variam amplamente em gravidade de acordo com a idade, comorbidades, exposição ambiental e infecções anteriores.

Segundo Piedimonte e Perez (2014), em lactentes jovens há anticorpos neutralizantes em altos títulos adquiridos passivamente durante a vida fetal que protegem e previnem das formas graves da doença, resultando em menores índices de hospitalização. Já os lactentes prematuros perdem, em parte ou completamente, a janela do terceiro trimestre de vida embrionária, durante o qual a placenta expressa receptores Fc que medeiam



a transferência de IgG materno para o feto e, então, nascem com uma proteção humoral reduzida contra infecções. Além disso, no prematuro, as respostas mediadas por células T - essenciais para combater um agente invasor - são ineficientes, já que essas também amadurecem durante o terceiro trimestre de gestação.

Alguns fatores anatômicos típicos da faixa etária contribuem para ocorrência dessas infecções em lactentes, por exemplo, a respiração exclusiva pelo nariz se torna difícil quando há acúmulo de secreções, o diâmetro reduzido dos bronquíolos, os alvéolos imaturos que ainda estão se desenvolvendo em número e em função, assim como as fibras dos músculos respiratórios que ainda são pouco resistentes à fadiga (SINHA *et al.*, 2015).

A transmissão da infecção viral ocorre pelo contato das gotículas de secreções ricas em partículas virais de indivíduos infectados com a mucosa orofaríngea e conjuntival do novo hospedeiro. Especificamente o VSR apresenta um período de incubação de 2 a 8 dias e indivíduos imunocompetentes podem eliminar o vírus por até 3 semanas. Assim, a patogênese da doença tem início no epitélio nasofaringe com rápida disseminação viral até as vias aéreas inferiores, aderindo às células epiteliais dos bronquíolos terminais e aos pneumócitos, replicando com maior eficiência. Como resultado, ocorre descamação das células epiteliais necróticas com exposição das fibras nervosas nociceptivas que participam do reflexo da tosse. Desse modo, tem início os sintomas de congestão nasal, rinorreia, irritabilidade e hiporexia (MEISSNER, 2016).

O agente etiológico recruta as células inflamatórias, granulócitos, linfócitos T CD4 e CD8 e células *Natural Killer*, responsáveis pela inflamação que gera edema, maior proliferação de muco e prejuízos ao batimento

ciliar. Com o mecanismo de batimento ciliar comprometido, ocorre acúmulo de secreção mucóide no trato respiratório inferior e consequente obstrução e edema generalizado da mucosa. A obstrução, dessa forma, é responsável pelo sibilo durante a expiração, pois a pressão positiva contrai ainda mais as vias aéreas, não sendo observado durante a inspiração devido à pressão intrapleural negativa. Esse quadro sustentado causa complicações como atelectasia por reabsorção do ar que não é liberado na respiração (MEISSNER, 2016).

As alterações inflamatórias agudas seguidas da obstrução de vias aéreas com aprisionamento de ar levam à tríade clássica da doença: sibilância polifônica, atelectasia irregular e hiperinsuflação bilateral. Porém, a resposta imune do hospedeiro determina a gravidade da patologia, já que os mecanismos imunes inatos fornecem uma barreira ao trato respiratório contra o desenvolvimento de uma infecção produtiva, de modo que a imunidade humoral específica desempenha um papel essencial na eliminação da infecção e, conseqüentemente, na intensidade das suas manifestações (PIEDIMONTE & PEREZ, 2014).

Apesar da importante participação dessa resposta imune, ela não é suficiente para prevenir e proteger contra infecções subseqüentes. Lactentes a termo apresentam anticorpos neutralizantes de VSR derivados da mãe que reduzem o risco de hospitalização por esse agente etiológico, de modo que esse mecanismo pode ser também utilizado como profilaxia em bebês de alto risco. Como os linfócitos T citotóxicos são essenciais para o controle da infecção e na depuração viral, os indivíduos com células deficientes apresentam doença por VSR mais severa e prolongada (PIEDIMONTE & PEREZ, 2014).





Geralmente, a bronquiolite é uma doença autolimitada e de bom prognóstico (SBP, 2017). Entretanto, ainda está em debate na comunidade científica a possível relação causal entre infecções por VSR e asma infantil. O principal ponto de estudo é se o VSR é um fator causal direto ou simples gatilho para indivíduos geneticamente predispostos a desenvolver asma. Estudos epidemiológicos prospectivos publicados por Sigurs *et al.* (2005) e Stein *et al.* (1999), sugerem uma probabilidade de 20 a 40% de episódios sibilantes típicos asmáticos após a infecção por VSR na infância.

Segundo Meissner (2016), ressalta-se ainda que ocorrem reinfecções pelo VSR apesar da manutenção das glicoproteínas de superfície do vírus e da resposta envolvendo anticorpos e células T após a primeira infecção. Nesse sentido, foi mostrado em ensaio clínico (MEISSNER & HALL, 2014) que a vacina contra VSR não induziu resposta imunológica e ainda, os indivíduos que receberam a vacina desenvolveram infecção posterior mais grave que os participantes do grupo controle.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Visualmente o Lactente inicia com sintomas de disfunção respiratória, seguida de taquipneia, retrações, tosse seca, e estertores, isso com aumento progressivo. Desta forma, os lactentes mais novos com menos de 2 meses de idade e prematuros podem possivelmente apresentar apneia, e início dos sinais típicos de bronquiolite de 24 a 48 horas. Além do mais, a disfunção ciliar pode ocasionar cianose ao redor da boca, retrações profundas, e estertores audíveis (FLORIN *et al.*, 2016).

Quanto à febre, esta é usual, podendo ou não aparecer conforme o caso clínico.

Preliminarmente, os lactentes podem aparentar estarem saudáveis, apesar da taquipneia e das retrações, entretanto pode progredir a letargia caso ocorra a evolução da doença. A hipoxemia é comumente verificada nos afetados que desenvolvem a forma grave. Vômitos e diminuição da ingesta de líquidos podem levar a desidratação. Ademais, fadiga é seguida de respiração superficial e ineficiente, provocando acidose respiratória. A ausculta torna sibilos, período expiratório prolongado e crepitações finas. É frequente a análise de crianças com otites média aguda concomitante (FLORIN *et al.*, 2016).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da bronquiolite é baseado nos dados clínicos já descritos e, na maioria dos casos, não necessita de um teste específico; exceto os casos especiais a fim de determinar com precisão a terapia antiviral. Nesse sentido, a avaliação específica do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) pode ser feita por meio de aspirados de nasofaringe nas formas a seguir:

1 - Isolamento do vírus em cultura de tecido, o qual promove a caracterização antigênica e o perfil de susceptibilidade aos fármacos, porém é uma técnica que não é popular, visto que exige mais tempo e alto investimento.

2 - Detecção de antígenos virais, a qual possui resultado em curto tempo e grande especificidade e sensibilidade nas crianças menores em comparação ao método anterior. Embora no Brasil esses testes rápidos não sejam frequentemente utilizados, são efetivos na detecção e confiáveis como recurso de diagnóstico.

3 - RT-PCR, o qual apresenta diversas vantagens, tais como: resultados rápidos e com exatidão, além de significativa sensibilidade. Essa ferramenta deve ser



considerada para crianças maiores e adultos, uma vez que são reconhecidos como tática de diagnóstico específico das infecções respiratórias em diversas situações.

4 - Sorologias são importantes apenas para estudos epidemiológicos por não demonstrar utilidade para diagnóstico em tempo suficiente (CARVALHO *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

Os tratamentos da bronquiolite geram muita dúvida, visto que há inúmeras opções, mas que muitas das vezes causam divergência pelos profissionais por não terem efeito comprovado. Para mais, há algumas opções profiláticas (BEDRAN *et al.*, 2016).

A oxigenoterapia é a terapia mais proveitosa para a bronquiolite. Caso a medicação com o oxímetro identifique saturação de oxigênio abaixo de 90% a suplementação de oxigênio será necessária, pode ser feita mediante cânula nasal, máscara facial, HOOD (dispositivo colocado ao redor da cabeça para aumentar a concentração de oxigênio a ser inspirado), ou máscara com reservatório, dependendo da necessidade do paciente. Além da medição pelo oxímetro, outros fatores devem ser avaliados, por exemplo, sinais clínicos de esforço respiratório pela criança e a presença de fatores de riscos, tais como recém-nascidos, principalmente prematuros, portadores de cardiopatia congênita cianótica, de displasia broncopulmonar, de neuropatias e imunossuprimidos (BEDRAN *et al.*, 2016).

Outra terapia que se mostrou eficiente foi o uso de nebulização de solução salina hipertônica para crianças com menos de 2 anos diagnosticadas com bronquiolite é indicado, haja vista que a solução é capaz de hidratar a superfície das vias aéreas, além do seu efeito de desobstrução e recompor as características da produção de muco,

estabelecendo a clearance mucociliar nasal (CMN). No entanto, a solução nebulizada não tem efeito com apenas uma dose, sendo necessário 24 horas de terapêutica, bem como não é eficaz para prevenção (BEDRAN *et al.*, 2016).

A administração de  $\beta$ -adrenérgicos, albuterol, adrenalina, norepinefrina, não deve ser utilizada como tratamento rotineiro em lactentes, haja vista que não possui comprovações de seu efeito e, ainda, pode desencadear efeitos colaterais, como taquicardia, vômitos, palidez e tremores. Entretanto, esses broncodilatadores podem ser empregados para alívio do paciente em casos de incômodo ao respirar, a fim de diminuir a resistência de vias aéreas (JONES *et al.*, 2011).

Outra terapia sem comprovação de benefícios para bronquiolite é o uso de corticosteroides, sendo oral, inalatório ou venoso. Apesar de serem muito utilizados em hospitais, ainda não possuem garantia de segurança quanto a sua administração. Ademais, o antibiótico ao ser comparado com um placebo não teve nenhum diferencial para o paciente diagnosticado com bronquiolite, logo, a antibioticoterapia não é recomendada nesses casos, apesar de seu uso ainda ser amplo na prática clínica (JONES *et al.*, 2011).

A Ribavirina é um agente antiviral usado em casos mais graves de bronquiolite, mesmo sem dados clínicos que comprovem o seu benefício. Diante disso, a administração de ribavirina rotineiramente como terapêutica para bronquiolite não é recomendado, principalmente quando é levado em conta os efeitos colaterais, que implica náuseas, cefaleia, piora da broncoconstrição e conjuntivite (BEDRAN *et al.*, 2016).

Durante todo o tratamento da bronquiolite a administração de fluidos é necessária. Deve ser estimulado a hidratação por via oral,



no entanto, se não possível por via oral a hidratação pode ser feita através de sonda enteral ou por via parenteral (CABALLERO *et al.*, 2017).

O Palivizumabe é um anticorpo monoclonal que pode ser utilizado como forma de prevenção. Foi incorporado pelo Ministério da saúde como profilaxia para bronquiolite, em casos de prematuros com 28 semanas ou menos e crianças com menos de 2 anos que apresenta comorbidades, tais

como doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. A administração é feita mensalmente, variando de 1 a 5 doses, sendo por via intramuscular, o início de aplicação das doses ocorre de acordo com o período de maior incidência de casos (BEDRAN *et al.*, 2016).





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVAREZA, A. E *et al.* Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial vírus. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 89, n.6, p. 531–543, 2013.
- BEDRAN, R.M. *et al.* Atualizações no tratamento de bronquiolite viral aguda. **Revista Médica de Minas Gerais**. 26 (Supl 2): S23-S25, 2016.
- BRANCHE, A. R.; FALSEY, A. R. Respiratory Viral Infections: Parainfluenza Virus Infection. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. **Thieme Medical Publishers**. p. 538, 2016.
- CABALLERO, M.T. *et al.* Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. **Jornal de Pediatria**, Vol 93, Supplement 1, November–December 2017, Pages 75-83.
- CAMÊLO, N. B. Fatores de risco para bronquiolite viral aguda em crianças internadas em hospital de referência do estado da paraíba. **UNIPÊ**. João Pessoa, 2019.
- CARVALHO, A.P. *et al.* **Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada Pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR)**, 2017.
- CUNHA, M. *et al.* Bronquiolite aguda: (in)formar para prevenir. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, Lisboa, v. 36, p. 208-214, 2020.
- FLORIN, T *et al.* 2016. **Viral bronchiolitis.**; v.389, n ISSUE 10065, e p.211-224, janeiro 14, 2017.
- FRETZAYAS, A & MOUSTAKI, M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. **World Journal of Pediatrics**, v. 13, n. 4, p. 293-299, 2017.
- JONES, M.H *et al.* Bronquiolite aguda: Tratamento e prevenção. **Sociedade Brasileira de Pediatria Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, 2011.
- KORB, C. Os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica. **PUCRS**. Porto Alegre, 2013.
- MEISSNER, H. C. Viral bronchiolitis in children. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 1, p. 62-72, 2016.
- NEVES, K. C & VIEIRA, S. E. Conditions of vulnerability to the inadequate treatment of bronchiolitis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 66, n.2, p. 187-193, 2020.
- PIEDIMONTE G & PEREZ MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. **Pediatrics in Review**. 35 (12): 519-530, 2014.
- SILVER, A. H. & NAZIF, J.M. Bronchiolitis. **Pediatrics in Review**. v. 40, n. 11, pág. 568-574, 2019.
- SINHA, I. P. *et al.* CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. **Chest**, v. 148, n. 3, p. 810-823, 2015.



# CAPÍTULO 03

# CANDIDÍASE

**ANA CATARINI LOPES BALTAZAR<sup>1</sup>**

**BRUNO EUSTÁQUIO ROCHA RIBEIRO<sup>2</sup>**

**JULLYANA LOPES ALMEIDA<sup>3</sup>**

**LARISSA VIANA MAIA MORAIS<sup>4</sup>**

**LUCAS MESQUITA FERREIRA<sup>4</sup>**

**MARCELA SCARDUA ZANOTTI GUERRA<sup>5</sup>**

**WANESSA GONÇALVES ALVES<sup>6</sup>**

1. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

2. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho- UNIFAGOC.

3. Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - UNITPAC.

4. Universidade de Itaúna - UIT.

5. Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC.

6. Universidade de Rio Verde - UNIRV.



## INTRODUÇÃO

A candidíase é uma infecção fúngica que possui um amplo espectro clínico, causada por leveduras do gênero *Candida* (BARBEDO & SGARBI, 2010). A *Candida* spp. representa uma levedura comensal, cuja colonização ocorre muito precocemente, inserindo-se na microbiota normal do indivíduo sadio desde o nascimento. O fungo pode ser encontrado na pele, nos tratos gastrointestinal, urogenital e respiratório dos seres humanos (MUNDULA *et al.*, 2019).

Quando ocorrem mudanças nos mecanismos de defesa ou nas barreiras anatômicas secundárias do hospedeiro, esses microrganismos se tornam patogênicos e estabelecem uma infecção. Entre os fungos de interesse clínico, a *Candida* spp. configura-se de grande importância devido à alta frequência em que colonizam e infectam seus hospedeiros. Nos relatos médicos, a candidíase oral e a vulvovaginal são queixas frequentes (COLOMBO *et al.*, 2013).

O principal agente da candidíase é a *C. albicans*, que corresponde a cerca de 60% de amostras clínicas isoladas em grande parte dos estudos. Outras espécies também podem ser contagiosas, porém com menor frequência como a *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondii*, dentre outras (BARBEDO & SGARBI, 2010).

Estima-se que 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal em sua vida e pelo menos 40 a 50% têm pelo menos uma recorrência (GONZÁLEZ *et al.*, 2011). Essas condições podem determinar um amplo espectro de sintomas, variando de assintomáticos até muito severos, como prurido, leucorreia, dor, sensação de queimação, eritema, entre outros (MUNDULA *et al.*, 2019).

Sintomas mais severos podem ocorrer em indivíduos com disfunção metabólica e/ou imunossupressão. Nesse contexto, a candidíase oral é a mais prevalente em indivíduos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e é considerado marcadora da progressão da queda imunológica que acomete essa população (COLOMBO *et al.*, 2013).

Em casos mais graves, uma infecção superficial pode espalhar-se por via hematogênica e causar candidíase invasiva, que está associada a altas taxas de hospitalização e mortalidade. De maneira geral, os tratamentos farmacológicos para essa condição (como as drogas antifúngicas) são muito eficazes, mas apresentam alguns pontos críticos como efeitos colaterais frequentes e a resistência antifúngica. Portanto, é fundamental o adequado conhecimento, manejo e estratégias terapêuticas e profiláticas adequadas para resolução dessa patologia (MUNDULA *et al.*, 2019).

## EPIDEMIOLOGIA

A candidíase oral junto a vulvovaginal (CCV) são as infecções por cândida de maior significância médica. Esse fungo faz parte da microbiota da cavidade oral com prevalência de 20% a 40% na população geral (COLOMBO *et al.*, 2013). Percebe-se também que 10% a 20% das mulheres terão cultura vaginal positiva para *Candida sp.*, porém serão assintomáticas dispensando, dessa maneira, o tratamento (CARVALHO *et al.*, 2021). Desse modo, esse microrganismo se tornar nocivo à saúde quando há ou desequilíbrio imunológico ou rompimento de barreiras anatômicas, as quais promovem seu crescimento exagerado (COLOMBO *et al.*, 2013; WILLEMS *et al.*, 2020).

O principal agente etiológico da CCV é a *Candida albicans* (80% a 92%), entretanto,





pode ocorrer por outros como espécies não *albicans* (*glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis*) e *Saccharomyces cerevisiae* (BRASIL, 2020). Essa infecção vaginal, não é considerada uma IST (Infecção Sexualmente Transmissível), contudo, é abordada junto a elas por ser diagnosticada em mulheres com queixas vaginais ou com hipótese diagnóstica de IST (WORKOWSKI & BOLAN, 2015). Dessa maneira, a CVV é a segunda maior causa de vaginite, estando atrás apenas da vaginose bacteriana, sendo que de 70% a 75% das mulheres irão manifestar um episódio de tal alguma vez na vida e 5% a 10% terão a forma recorrente (GONÇALVES *et al.*, 2015). Apesar disso, a CVV é subnotificada, devido ao tratamento sem prescrição médica e mesmo não sendo letal, é responsável por grandes gastos médicos que são estimados em 1,8 bilhões de dólares anuais nos Estados Unidos (WILLEMS *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a CVV pode ser classificada como complicada e não complicada. Na não complicada os sintomas são leve a moderado com frequência esporádica, ausência de comorbidade e provocada por *C. albicans*. Já a complicada os sintomas são intensos e recorrentes (Mais de 4 ocorrências em 1 ano) com presença de comorbidade ou gravidez e causada por agente etiológico não *albicans* (*glabrata*, *krusei*) (BRASIL, 2020). O pico de incidência é em mulheres de idade fértil entre 20 à 40 anos e os locais com maior número de novos casos são o Brasil, África e Austrália (GONÇALVES *et al.*, 2015).

Os fatores que predisõem a CVV são gravidez, obesidade, diabetes mellitus não controlada, uso de medicamentos como corticoides, antibióticos, contraceptivos orais e imunossupressores, realizar radio/quimioterapia, imunodeficiência, higiene inadequadas, vestir roupas que aumentam a umidade e calor na área, infecção pelo HIV e

entre outros (BRASIL, 2020). Ademais, a candidíase oral está relacionada a distúrbios na imunidade com predominância em idoso e crianças sendo associada, também, à AIDS, diabetes, uso de antibióticos e corticoides. Portanto, é recomendado que todo adulto que seja diagnosticado com essa doença sem causa evidente se investigue HIV (COLOMBO *et al.*, 2013).

## FISIOPATOLOGIA

A candidíase é caracterizada por uma infecção fúngica causada majoritariamente pelo fungo do gênero *C. albicans*, fungo esse que tem sucesso comensal e patogênico no hospedeiro humano. Usualmente o seu modo de infecção é através do deslocamento em direção a corrente sanguínea entre outros tecidos, partindo de regiões gastrointestinais, cutâneas e geniturinários (PEIXOTO *et al.*, 2014). Por conseguinte, pode colonizar grandes extensões de diversos sítios anatômicos e a sua transição de estado comensal para patogênico requer alguns fatores, como hospedeiro suscetível e processo de ativação (BARBEDO & SGARBI, 2010).

Entre os múltiplos fatores que contribuem para a infecção fúngica se destacam o rompimento das barreiras cutâneas e mucosas, disfunção na imunidade celular, deficiência dos neutrófilos, exposição direta aos fungos, distúrbio metabólico, extremos de idade, prolongado tratamento com antibióticos, entre outros (BARBEDO & SGARBI, 2010). Ademais, os dois principais fatores que são essenciais para a patogenicidade da *C. albicans* são a virulência do patógeno e o estado imune do hospedeiro.

Além dos primordiais fatores de virulência serem a capacidade de adesão, hidrofobicidade da superfície celular, produção de enzimas hidrolíticas, surgimento de biofilme, mudanças morfológicas, toxinas, variação de



pH e temperatura, captação de ferro, variação fenotípica, sobrevivência dentro de fagócitos, sua capacidade de multiplicação em elevadas temperaturas (39°C – 42°C), adaptação ao meio oxidativo e modulação do sistema imune. Dessa forma, capacitando a regulação das defesas do hospedeiro (SOARES *et al.*, 2018; BARBEDO & SGARBI, 2010).

Uma das principais defesas do corpo humano é o sistema imune. No entanto, a cândida tem uma capacidade de contorná-lo. Por conseguinte, a fagocitose, seguida pela destruição de neutrófilos, macrófagos e monócitos é a primeira linha de defesa do hospedeiro (PEIXOTO *et al.*, 2014). Além disso, as barreiras para a fagocitose são a capacidade da *Candida spp.* de formarem estruturas filamentosas (hifas e pseudo-hifas), sendo a hifa a melhor forma de transpor a barreira dado ao seu desenvolvimento filamentosos, visto que a fase leveduriforme possui uma forma arredondada, possuindo melhor eficiência em sua disseminação (SOARES *et al.*, 2018). A colonização do indivíduo sadio é, na maioria dos casos, preponderante pela forma de levedura, enquanto em indivíduos imunodeprimidos há o predomínio pela proliferação de hifas. Entretanto, é observado a importância de ambas as formas, visto a importância patogênica em situações diversas no hospedeiro (BARBEDO & SGARBI, 2010).

Por outro lado, em pacientes com quadros de imunossupressão, especialmente indivíduos com soluções de continuidade na mucosa do trato gastrointestinal, em tratamento de quimioterapia, apresentam maior risco de penetração dos fungos. Esse fato ocorre devido ao comprometimento do sistema imune, além do uso de cateteres intravenosos e ureterais e por consequência disso a disseminação hematogênica ocorre nessas situações em que a *Candida* tenha

exposição à corrente sanguínea. Por conseguinte, é possível perceber maior risco do desenvolvimento da candidíase mucocutânea persistente ou recorrente em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida humana (AIDS) (PEIXOTO *et al.*, 2014).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A candidíase pode se manifestar clinicamente de três formas: mucocutânea, cutânea e sistêmica. A forma mucocutânea é a mais comum e acomete a cavidade oral e o canal vaginal. A cutânea atinge as áreas úmidas do corpo, como os espaços interdigitais das mãos e dos pés e as regiões de dobras de pele. A forma sistêmica pode atingir diversos órgãos e tecidos como pulmões, rins, bexiga, articulações, fígado, coração, olhos e meninges. Geralmente, essa forma ocorre em pacientes oncológicos ou imunodeprimidos (LACAZ *et al.*, 2009).

A candidíase mucocutânea é dividida em: candidíase orofaríngea, a qual se manifesta por placas brancas, na mucosa bucal, no palato, na orofaringe ou na língua, sobre uma mucosa eritematosa e não ulcerada. Pode estar associada a queilite angular, que se caracteriza por rachaduras dolorosas nas comissuras labiais (GOLDMAN *et al.*, 2018); esofagite que ocorre, principalmente, em pacientes com AIDS e baixa contagem de linfócitos CD4 e sua principal manifestação clínica é a odinofagia (dor ao engolir) (GOLDMAN *et al.*, 2018); e vulvovaginite, a qual é uma infecção comum em mulheres no período fértil.

Os sinais e sintomas incluem: prurido vulvovaginal, o qual é o principal sintoma e de variável intensidade; disúria (dor ao urinar); dispareunia (dor na relação sexual); presença de um corrimento branco, grumoso e com aspecto caseoso (semelhante à “nata”); hiperemia e edema vulvar; fissuras e



maceração da vulva, além de placas brancas ou branco-acinzentadas recobrimdo tanto a vagina como o colo uterino (BRASIL, 2020).

A chamada candidíase cutânea é representada por lesões de pele eritematosas, pruriginosas e pustulares com bordas bem delimitadas, normalmente, associadas a lesões satélites menores. Além disso, pode ocorrer onicomicose (unhas friáveis, espessas e opacas) e paroníquia (infecção da pele ao redor das unhas) (GOLDMAN *et al.*, 2018).

Já a candidíase sistêmica é exemplificada pela endocardite que ocorre, principalmente, em usuários de drogas endovenosas, pacientes com próteses valvares e pacientes com cateteres venosos centrais. O diagnóstico é ecocardiográfico devido à presença de vegetação, a qual pode embolizar (GOLDMAN *et al.*, 2018); pelas infecções osteoarticulares sendo a manifestação mais comum, a osteomielite vertebral, que se caracteriza por dor lombar e febre (GOLDMAN *et al.*, 2018) e pela endoftalmite que é a inflamação do globo ocular devido à disseminação hematogênica da cândida, a qual se manifesta por exsudatos brancos na retina, que pode evoluir com infecção vítrea e perda da visão (GOLDMAN *et al.*, 2018).

## DIAGNÓSTICO

A Candidíase Vulvo Vaginal (CVV) clássica pode ser diagnosticada pela sintomatologia clínica do paciente. O diagnóstico pelo exame físico ainda hoje é amplamente realizado, embora apresente baixa especificidade e sensibilidade. Vários exames complementares podem ser usados para auxílio do diagnóstico, como métodos moleculares, microscópicos, cultura, dentre outros (BLOSTEIN *et al.*, 2017).

Dentre os exames destaca-se a citologia a fresco e a coloração de gram, que permitem

o diagnóstico rápido a partir da análise microscópica de material coletado. O primeiro consiste na aplicação de hidróxido de potássio (KOH) a 10% e soro fisiológico na escarificação das lesões ou do material coletado pelo swab nas paredes vaginais. A solução permite a visualização de pseudo-hifas e brotamentos a partir da inativação dos elementos celulares, e assim, a confirmação do diagnóstico de candidíase. A ausência de odor de peixe na amostra colhida e solubilizada em KOH é uma característica da infecção fúngica (FEUERSCHUETTE & SILVEIRA, 2010). Contudo, o acréscimo desse exame a suspeita clínica ainda é de baixa especificidade (BLOSTEIN *et al.*, 2017), sendo úteis para o diagnóstico diferencial entre vaginite fúngicas e aquelas de patógenos bacterianos e de protozoários.

O exame atualmente tido como padrão ouro é a cultura do microrganismo, que permite além do diagnóstico, o reconhecimento da espécie responsável pela doença (SOBEL, 2016). As espécies do gênero *Candida* se caracterizam, em maioria, pela coloração branca ou creme, em colônias leveduriformes de caráter homogêneo e de textura cremosa com superfície lisa. O principal uso da cultura na prática médica se destina ao diagnóstico de CVV na presença de microscopia negativa e pH vaginal normal e à investigação de recorrência ou persistência da infecção (FELIX, 2017).

Nos casos de resistência, a cultura possibilita distinguir se a espécie causadora é um patógeno típico ou um mais resistente, como o *C. krusei* e *C. glabrata*. No que tange a recorrência, a investigação clínica e laboratorial deve ser criteriosa, visto que a maioria dos casos de recorrência resultam de erros de diagnóstico (FELIX *et al.*, 2019). Com isso, para o diagnóstico acurado deve haver a adequada orientação da paciente sobre a assepsia antes da coleta. Além disso, é fundamental





que a quantidade colhida seja adequada para o exame.

Outros métodos para a identificação da espécie do patógeno são a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e as sondas de homologia do DNA. Contudo, o uso desses testes é limitado pela sua disponibilidade e por não demonstrarem vantagens à prática clínica, respectivamente (SOBEL, 2016). Embora as sondas de homologia apresentem maior sensibilidade que a cultura microscópica, seu uso não é uma realidade na prática clínica.

Quando há a suspeita da candidíase atípica, a endoscopia digestiva alta é reservada para suspeita de esofagite e caso apareça lesões em forma de placas ou ulcerações. A biópsia pode demonstrar a invasão da mucosa por leveduras em padrão de brotamento e pseudo-hifas. A candidíase cutânea vaginal crônica, muitas vezes, está associada ao enfraquecimento da resposta humoral e celular individual, como observado nos portadores do HIV e de imunodeficiências primárias. Gravidez, diabetes mellitus, imunossupressão, falha na produção de antígeno de Lewis, e atopia marcam alterações do sistema imune relacionadas à CVV crônica (FEUERSCHUETTE & SILVEIRA, 2010). Essa atenção é importante pois há aumento da incidência de infecções por *Candida* em pacientes imunocomprometidos (ÁLVAREZ *et al.*, 2007).

Nas últimas décadas, é perceptível a tendência de aumento do autodiagnóstico da candidíase pela população feminina, o que pode ser explicado pelo fato de que os antifúngicos de base para tratamento da CVV são disponíveis à população sem a necessidade de receita médica (BLOSTEIN *et al.*, 2017). Com isso, se agrava o já patente subdiagnóstico ou o sobrediagnóstico médico dessa afecção, visto que muitas vezes o reconhecimento dessa afecção é baseado em

empirismo e em tentativa e erro (SOBEL, 2016).

## TRATAMENTO

O tratamento da candidíase é baseado no uso de medicamentos, tópicos ou oral. O tratamento da candidíase vulvovaginal, orientado pelo Ministério da Saúde, tem como primeira opção o uso de miconazol creme vaginal a 2%, 1 tubo, por sete dias, ou nistatina 100.000 UI, via vaginal, por 14 dias. Ambos devem ser aplicados à noite, antes de deitar-se. Como segunda opção pode ser administrado Fluconazol 150 mg, via oral, em dose única ou itraconazol 100 mg, 2 comprimidos, via oral, duas vezes ao dia por 1 dia. É importante ressaltar que durante a gestação e lactação não se deve utilizar azóis por via oral, o tratamento é feito somente via vaginal com miconazol e nistatina (BRASIL, 2020).

Em casos de candidíase de repetição está indicado o uso de Fluconazol 150 mg, via oral, nos dias 1, 4 e 7 de tratamento e manter uma dose de manutenção, sendo fluconazol 150 mg, via oral, 1 x na semana por seis meses. Nesse contexto, cita-se as outras espécies de *Candida*, como a *glabrata* e *tropicalis*, que possuem tendência de serem resistentes ao tratamento convencional. Nesses casos, deve ser utilizado ácido bórico 600 mg/dL, via vaginal, por 7 a 14 dias. A parceria sexual não necessita de ser tratada, visto que a candidíase não é sexualmente transmissível, exceto se a mesma apresenta sintomas (BRASIL, 2020).

Em caso de candidíase oral, a nistatina é o medicamento de escolha, apesar de que a resistência ao medicamento vem crescendo. Deve ser administrada Nistatina suspensão oral, 500.000UI, 4 vezes ao dia, de 7 a 14 dias. Deve-se instruir o paciente a bochechar e após isso engolir o medicamento. Outro



medicamento normalmente utilizado é o Clotrimazol em pastilha oral ou comprimidos de 10 mg, administrados pelo período de 14 dias, cinco vezes por dia. Alguns medicamentos sistêmicos como o fluconazol e o cetoconazol também podem ser utilizados,

porém, são poucos indicados na prática clínica. O fluconazol deve ser utilizado na dose de 100 mg, VO, 1 vez ao dia de 7 a 14 dias. O Cetoconazol VO, de 200-400 mg/dia em jejum de 7 a 14 dias (PEIXOTO *et al.*, 2014).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ CA *et al.* Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 43:319-27, 2007.
- BARBEDO, L.S & SGARBI D.B.G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Rio de Janeiro, v.22, n.1, p.22-38, 2010.
- BLOSTEIN, L-S. E *et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Annals of Epidemiology**, 2017.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)**. Brasília, 2020.
- CARVALHO, N.S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 30, n. 1, p. e2020593, 2021.
- COLOMBO, A.L. *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: sociedade brasileira de infectologia, sociedade paulista de infectologia and sociedade brasileira de medicina tropical. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**. v.17, n.3, p.283-312, 2013.
- FELIX TC, *et al.* Candida species in the genital tract of women attending a university hospital for gynecological interventions. **Brazilian Journal of Medicine and Human Health**; 5(1): 13-18, 2017.
- FELIX, T.C *et al.* Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. **Folia Microbiologica**, v. 64, n. 2, p. 133-141. 2019.
- FEUERSCHUETTE, SSK *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Feminina**; 38(2):32-36, 2010.
- GOLDMAN, L. *et al.* Cecil: Tratado de Medicina Interna. 25. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2018; 359:2713-15.
- GONÇALVES, B. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews In Microbiology**. v. 6, n. 1, p. 1-20, 2020.
- GONZÁLEZ, I.D. *et al.* Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. **BMC Public Health**. v.11, p.63-4, 2011.
- LACAZ, C. S. *et al.* Tratado de micologia médica 9ª ed. São Paulo: Editora Sarvier; 2009.
- MUNDULA, T. *et al.* Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. v.11, n.10, p.2449, 2019.
- PEIXOTO, J. *et al.* Candidíase: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgical Clinical Research**. V.8, n.2, pp.75-82 (Set - Nov 2014).
- SOARES, D. *et al.* Candidíase Vulvovaginal: Uma revisão de literatura com abordagem para Candida albicans. **Brazilian Journal of Surgical Clinical Research**. V. 25, n.1, pp.28-34 (Dez 2018 – Fev 2019).
- SOBEL, J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 15-21. 2016.
- WILLEMS, H. M. E. *et al.* Vulvovaginal Candidiasis: a current understanding and burning questions. **Journal Of Fungi**. v. 6, n. 1, p. 1-20, 2020.
- WORKOWSKI, K.A & BOLAN, G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **Centers for disease control and prevention**. 64, n. 3, p. 1-137, 2015.





A pluralidade do  
cuidado médico na  
Atenção Básica

# CAPÍTULO 04

# GASTRITE

**PRISCILA NUNES DE CARVALHO<sup>1</sup>**

**BÁRBARA CAETANO RIBEIRO<sup>2</sup>**

**BEATRIZ BRAGA SILVA<sup>3</sup>**

**MARCELA ALVES GUSMÃO<sup>4</sup>**

**MARCOS DE OLIVEIRA CARNEIRO<sup>5</sup>**

**MARINA SAMMARCO EZILIANO<sup>6</sup>**

**NATHÁLIA SANTOS TIGRE<sup>7</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>8</sup>**

1. Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).
2. Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME-FUNJOBE).
3. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
4. Universidade de Itaúna.
5. Universidade Federal do Acre (UFAC).
6. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
7. Universidade José do Rosário Velano (UNIFENAS).
8. Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO).

*Palavras-chave: Gastrite; Helicobacter pylori; Doenças do Sistema Digestório*



## INTRODUÇÃO

A gastrite é uma inflamação da mucosa gástrica, confirmada histologicamente, que se manifesta de maneira aguda ou crônica. É diferenciada também, na forma não atrófica ou atrófica, que irá caracterizar a anatomopatologia da evolução da doença instalada. Pode ser provocada por diversos fatores como o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), álcool, estresse físico e mental. Na maior parte dos casos, a bactéria *Helicobacter pylori* (HP) representa o principal fator etiológico da gastrite crônica, acometendo em torno de 50% da população mundial (IANNITTI *et al.*, 2018; SIPPONEN & MAAROOS, 2015).

A transmissão do HP tem prevalência associada às condições socioeconômicas, ambientais e comportamentais, tendo algumas condições que favorecem a sua disseminação. Além disso, manifesta-se principalmente nos países em desenvolvimento, colonizando até 80% de indivíduos adultos, o que pode ou não resultar em condição patológica (RIBEIRO *et al.*, 2016; GARCÍA *et al.*, 2019).

O comportamento dessa bactéria no processo inflamatório e a sua progressão vai se diferenciar de acordo com os aspectos da virulência bacteriana, suscetibilidade do hospedeiro e das condições ambientais. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, porém a doença é comumente diagnosticada após as manifestações clínicas como epigastralgia, refluxo esofágico e náusea. Constatou-se que o rastreamento com endoscopia digestiva alta e posterior comprovação com a análise histológica é uma estratégia de investigação conclusiva e efetiva para a doença (BERNARDY *et al.*, 2019; IANNITTI *et al.*, 2018).

Atualmente, quando o diagnóstico é instituído demanda-se que o tratamento

erradique a presença do HP. Porém, um dos desafios enfrentados é a falha na terapia, sendo a não adesão do paciente e a resistência aos antibióticos as causas mais prevalentes desse problema. O esquema terapêutico habitual concilia um inibidor da bomba de prótons com dois antibióticos, que resulta em bons indicadores de melhoria. No entanto, para os casos que não respondem a essa medicação usual, é necessário buscar alternativas disponíveis (BERNARDY *et al.*, 2019).

Uma das abordagens nos casos refratários é investigar desde o princípio se esse paciente entende a importância do tratamento e de manter o controle correto com o uso das medicações, visto que, 20% dos doentes não obtêm êxito na terapia primária. É necessário compreender também, fatores que possam ter desencadeado a sua não adesão, para que assim o profissional possa esclarecer as dúvidas e buscar evitar o uso inadequado dos remédios pelo paciente (SHAHBAZI & SHARIATPANAH, 2018).

Dessa forma, é importante compreender os impactos clínicos dessa doença e analisar a efetividade das novas possibilidades de terapias. Na abordagem do paciente com gastrite é relevante estadiar e tratar de maneira a eliminar a infecção, haja visto que essa patologia tem potencial evolutivo para úlcera péptica e câncer gástrico (SIPPONEN & MAAROOS, 2015).

## EPIDEMIOLOGIA

A gastrite atrófica crônica é resultado de um processo inflamatório que resulta na perda das glândulas mucosas. A prevalência da gastrite atrófica tende a aumentar com a idade, sendo que países desenvolvidos exibem uma prevalência mais baixa desde a infância, apresentando em grupos de crianças e jovens prevalência inferior a 50%. Mesmo assim, o risco de progressão anual da gastrite



crônica de uma etapa para a outra é estimado entre 2 e 3% e calcula-se que 50% dos pacientes com gastrite crônica terão gastrite atrófica de algum grau e extensão durante a vida (RODRIGUES-CASTRO *et al.*, 2018; SIPPONEN & MAAROOS, 2015; FRUGIS *et al.*, 2016).

Sendo a infecção primária por HP o principal fator etiológico para a gastrite crônica, existem alguns fatores de risco que favorecem a colonização do patógeno, como idade (particularmente os cinco primeiros anos de vida), fatores ambientais (fumo, consumo de álcool, tipo de dieta e exposição ocupacional) e condição socioeconômica durante a infância. Além disso, a doença demonstra grande potencial para o surgimento de úlceras pépticas e neoplasias gástricas, como o adenocarcinoma e linfoma MALT, sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua a HP como um agente cancerígeno (GUIMARÃES *et al.*, 2008; COELHO *et al.*, 2021).

É estimado que a HP esteja presente em cerca de metade da população mundial e que 5% das pessoas por ela infectadas atingirão estágio grave ou avançado de gastrite atrófica. No entanto, cerca de 80% dos indivíduos infectados permanecem clinicamente assintomáticos e menos de 1% dos indivíduos infectados pela bactéria desenvolverão câncer gástrico durante a vida (VARBANOVA *et al.*, 2014; SIPPONEN & MAAROOS, 2015; FRUGIS *et al.*, 2016; BERNARDY *et al.*, 2019).

A prevalência da infecção por HP é variável e depende principalmente da região geográfica e das condições socioeconômicas, variando de 8% (América do Norte) a 90% (Sibéria). Em países em desenvolvimento, a prevalência da HP em adultos chega a 80% na população até 50 anos, enquanto em crianças e jovens, possivelmente devido ao uso de antibióticos e a melhoria das condições

sanitárias e socioculturais, foram observados redução da infecção por esta bactéria nos últimos 20 anos, sendo hoje a sua presença em menos de 10% das crianças ocidentais (MALFERTHEINER *et al.*, 2014; SIPPONEN & MAAROOS, 2015; FRUGIS *et al.*, 2016; BERNARDY *et al.*, 2019).

No Brasil, a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), estima que a HP esteja presente em cerca de 70% da população. Segundo o IV Consenso Brasileiro sobre Infecção pelo *Helicobacter pylori*, em 2017, estudos epidemiológicos brasileiros realizados nos últimos 20 anos mostraram alta taxa de prevalência de infecção nos primeiros dois anos de vida, estando relacionado a áreas com más condições de vida, baixa renda e recursos de saúde limitados. Nessas regiões, a infecção pelo HP afeta até 50% das crianças de 2 a 5 anos e em crianças com idade  $\leq 10$  anos a taxa de prevalência pode chegar a 70% – 90%, sendo estas porcentagens semelhantes às encontradas em adultos. Estudos demonstraram, ainda, que indivíduos com maior escolaridade, filhos de pais com maior escolaridade, famílias com melhor nível socioeconômico e indivíduos residentes em cidades com melhores condições de saneamento e moradia apresentaram taxas de prevalência de infecção pelo HP menores do que aquelas em populações com piores condições de vida (COELHO *et al.*, 2018).

## FISIOPATOLOGIA

A gastrite crônica geralmente se inicia na infância como uma inflamação mononuclear crônica simples em coexistência de uma inflamação neutrofílica aguda de vários graus, a depender da citotoxicidade da cepa de HP. Quanto mais citotóxica, mais ativa é a gastrite. A presença da bactéria promove uma resposta imunológica local e sistêmica e, uma vez adquirida, a infecção persiste até que seja





tratada adequadamente. A infecção da mucosa gástrica pelo HP pode dar origem à gastrite crônica, atrofia glandular, metaplasia intestinal e adenocarcinoma gástrico (SIPPONEN & MAAROOS, 2015; BERNARDY *et al.*, 2019; COELHO *et al.*, 2021).

A partir do contato com a bactéria, ocorre a mediação da resposta imunológica contra o HP, que é desencadeada por níveis elevados de interleucina 8 (IL-8), produzidas pelas células epiteliais gástricas. A IL-8 atrai neutrófilos que vão liberar radicais livres de oxigênio danosos ao epitélio gástrico e não danosos à bactéria, pois estas apresentam enzimas, como a catalase e hidrogenase, que bloqueiam o estresse oxidativo. Também ocorre uma infiltração de linfócitos, podendo gerar a formação de folículos linfoides. Esses linfócitos, principalmente do tipo Th1 e Th17, liberam citocinas pró-inflamatórias, como IFN-gama e IL-17. Na mucosa gástrica normal, não existem folículos linfoides e seu surgimento torna a gastrite crônica por HP uma precursora do surgimento de linfomas ao longo do tempo (VARBANOVA *et al.*, 2014; SIPPONEN & MAAROOS, 2015).

Como resultado das alterações celulares e imunológicas descritas acima, surgem os padrões histológicos característicos da gastrite. Um deles é a atrofia corporal grave, inclusive com o desaparecimento completo ou parcial das glândulas oxíntico-pépticas, que deram lugar a glândulas metaplasias junto de graus variáveis de condensação de elementos fibrosos da lâmina própria. Além disso, pode haver o aparecimento de metaplasia intestinal e metaplasia pseudoantral (PSA) na mucosa atrofica. Também pode ocorrer a hiperplasia linfoide, com espessamento das pregas gástricas e hiperplasia de folículos linfoides (BARBOSA *et al.*, 2016; BERNARDY *et al.*, 2019).

Quanto ao tipo de metaplasia, além do tipo intestinal e da PSA, também foi descrita uma hiperplasia das células endócrinas semelhantes ao enterocromafino (ECL), comumente associada à redução da acidez gástrica devido à atrofia oxíntica. A hiperplasia das ECL pode transformar-se em tumores neuroendócrinos do tipo I em casos mais raros. O último padrão morfológico descrito é a neoplasia intraepitelial, sendo a consequência mais temida da gastrite atrofica crônica a longo prazo (BARBOSA *et al.*, 2016; SIPPONEN & MAAROOS, 2015).

A gastrite por HP inicialmente tende a acometer o antro gástrico e essa infecção interfere nas funções do estômago, causando falhas na secreção de ácido clorídrico, de fator intrínseco e de gastrina. A extensão da gastrite atrofica para o corpo e o fundo gástrico resulta em uma hipocloridria ou acloridria permanente. Na gastrite atrofica, as glândulas, epitélio e células altamente diferenciadas da mucosa gástrica se atrofiam e são substituídas por novos elementos glandulares e epiteliais imaturos, com glândulas do tipo intestinal (metaplasia intestinal) (SIPPONEN & MAAROOS, 2015).

Ainda que esteja clara a associação do HP com a gastrite, nem todos os indivíduos portadores da bactéria apresentarão a mesma evolução clínica. Essa diferença ocorre por fatores de patogenicidade e virulência bacteriana, suscetibilidade do hospedeiro e do contexto ambiental. Dentre as características da bactéria, a proteína do gene A associado a citotoxina (cagA), é um potente desencadeante da inflamação. As variações desse gene parecem estar associadas com a maior incidência de câncer gástrico, bem como à toxina indutora de vacúolo (vacA), capaz de levar ao dano celular (vacuolização) e apoptose. Em relação ao hospedeiro, alguns polimorfismos genéticos que alteram a codificação de receptores bacterianos parecem influenciar na



evolução natural da gastrite crônica. No entanto, ainda não existem biomarcadores no hospedeiro ou na bactéria capazes de prever com precisão o desfecho da infecção do HP (VARBANOVA *et al.*, 2014).

Sabe-se que apesar do HP ser a causa mais comum de gastrite crônica, não é a única etiologia conhecida. Inclui-se nessa lista o componente químico e o autoimune. A gastrite química pode ocorrer pelo refluxo duodenal de bile para o estômago, pelo uso de aspirina, antiinflamatórios não esteroides (AINEs) e outros agentes como o álcool. A consequência dessa exposição é uma inflamação de baixo grau e aumento da renovação epitelial, culminando em hiperplasia foveolar. Por outro lado, a gastrite autoimune, que tipicamente se restringe ao corpo (células parietais), gera hipo ou acloridria e uma hipergastrinemia, perda das glândulas oxínticas e anemia macrocítica por deficiência de vitamina B12, associada ou não a deficiência de ferro (VARBANOVA *et al.*, 2014).

Existem ainda entidades raras de gastrite, como gastrite linfocítica, gastrite colágena, gastrite eosinofílica a gastrite de Crohn. Por fim, cabe ressaltar que o HP não é o único agente transmissível da gastrite, sendo relatados também vírus (citomegalovírus e vírus herpes), algumas microbaterias, fungos (histoplasma, cândida) e parasitas (ascaridíase, estromboloidíase). Esses agentes, porém, estão associados à deficiência imune e não na via oncogenética gástrica (BARBOSA *et al.*, 2016; VARBANOVA *et al.*, 2014).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A gastrite pode ter o seu curso clínico de forma silenciosa sendo notada apenas quando apresenta complicações como perfuração ou hemorragia gástrica. Quando sintomática, as

principais manifestações clínicas envolvem desconforto abdominal, dor em queimação ou pontada localizada no epigástrico, que pode irradiar para as costas e com menor frequência para o tórax e outras regiões do abdome. O paciente pode, ainda, apresentar queimação retroesternal, náuseas e vômitos (GOLDMAN, 2014).

A divisão entre gastrite aguda ou crônica têm maior relevância no contexto histológico e possíveis complicações, sendo a clínica bem parecida. As gastrites agudas têm como particularidade o caráter instantâneo, apresentando duração curta e afecções, em geral, transitórias. Nesses casos, pode ser observada a ocorrência de vômitos, diarreia, febre e repugnância a alimentos, sendo esta clínica mais compatível com uma gastrite infecciosa. Destaca-se, nesse contexto, a gastrite por HP que possui como característica clínica desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, halitose e astenia (EISIG & FERREIRA, 2015).

A gastrite crônica, por sua vez, apresenta sintomatologia de menor gravidade quando comparada a gastrite aguda, porém de maior duração causando maior preocupação ao paciente e merecendo maior atenção pelo médico. Suas manifestações principais consistem em distensão abdominal superior, náuseas, vômitos e mais raramente hematêmese (KUMAR, 2013).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da gastrite depende do exame anatomopatológico, só podendo ser estabelecido após realização biópsia gástrica, a partir de uma endoscopia digestiva alta. Dessa forma, a histologia ainda é o método padrão-ouro de diagnóstico da doença. Alguns autores defendem a correlação entre as aparências endoscópicas e histológicas, mas ainda não há consenso estabelecido



sobre essa associação (BERTGES *et al.*, 2018).

Nesse contexto, a classificação de Sydney, criada em 1990, surge como forma de padronizar a interpretação histológica das biópsias gástricas, integrando assim todos os critérios morfológicos, etiopatogênicos e topográficos em uma classificação global, sendo uma excelente ferramenta diagnóstica. Essa classificação possui dois componentes: um endoscópico e outro anatomopatológico (BERNARDY *et al.*, 2019; BACHA *et al.*, 2018).

Outros parâmetros também devem ser pesquisados em biópsias gástricas, como a alteração do epitélio superficial e do muco, a hiperplasia foveolar, a presença de folículos linfóides, a presença de metaplasia pseudo-pilórica ou pancreática, a hiperplasia de células neuroendócrinas, a ascensão de fibras musculares lisas no córion e presença de granulomas epitelióides (BACHA *et al.*, 2018).

A classificação OLGA, proposta em 2007, permite a avaliação da intensidade das lesões atróficas na mucosa gástrica, definidas histologicamente como a perda de glândulas gástricas nativas e consequente substituição por fibrose, sendo útil para a categorização dos pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco para desenvolver câncer de estômago. Esse sistema classifica os pacientes em cinco estágios. Os mais graves, OLGA III e IV, se caracterizam por extensa atrofia do antro e/ou da mucosa oxíntica, e revelam um risco aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico (KRYSSIA *et al.*, 2018; BACHA *et al.*, 2018).

Além das alterações histológicas da biópsia, que é o padrão-ouro, existem alguns marcadores sorológicos e salivares úteis no diagnóstico da gastrite crônica. Existem dois tipos de pró-enzimas da pepsina, o pepsinogênio I (PGI), que é produzido pelas

células principais e mucosas do corpo gástrico, e pepsinogênio II (PGII), produzido pelas mesmas do PGI e por glândulas pilóricas, glândulas de Brunner da mucosa duodenal e por células mucosas da cárdia. Na fase atrófica leve da mucosa corporal, há redução mais significativa de PGI do que de PGII, enquanto na grave, os níveis de PGI e PGII podem estar elevados. Para superar a limitação desse marcador, utiliza-se a relação PGI/PGII (RPG), que é considerada o melhor marcador sorológico de atrofia gástrica, sendo utilizada como ferramenta de rastreamento de risco de câncer gástrico em alguns países (COELHO *et al.*, 2021).

Como a infecção pelo HP está entre as principais etiologias da doença, a identificação dessa infecção é de suma importância, necessitando de pelo menos dois testes segundo as diretrizes europeias. Esse diagnóstico pode ser feito por meio de técnicas endoscópicas como o teste da urease, histologia, cultura, ou por técnicas não endoscópicas, como o teste respiratório com ureia, a sorologia e a detecção de antígenos fecais. Apesar dos padrões endoscópicos ainda não serem consagrados no diagnóstico, novas técnicas como magnificação e cromoscopia mostram alguns aspectos que estão claramente associados à infecção pelo HP, como por exemplo a presença de enantema em mosaico ou salpicado no corpo gástrico. Entretanto, são necessários ainda novos estudos sobre essa abordagem menos invasiva que poderá um dia ser mais presente no processo diagnóstico da doença (GOMES *et al.*, 2016; BERNARDY *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

O tratamento das gastrites agudas é indicado quando existem sintomas. Este é individualizado, e ocorre com a suspensão do agente causal. No caso da gastrite associada



a AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais), deve-se descontinuar o uso, quando possível, ou substituí-lo por inibidor específico da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2). O tratamento consiste na introdução do anti-secretor (inibidor da bomba de prótons) em dose plena uma vez ao dia, por 8 semanas (EISIG & FERREIRA; NAKAGAWA, 2016).

A terapêutica da gastrite crônica varia de acordo com sua etiologia, podendo ser utilizados antibióticos (na gastrite por HP), bem como suplementação de vitaminas (na gastrite atrófica metaplásica autoimune), em conjunto com modificações dietéticas específicas (AZER & AKHONDI, 2021).

Segundo Eisig *et al.* (2016), na gastrite associada a HP, está indicado a erradicação da bactéria em pacientes com gastrite crônica ativa, naqueles com antecedentes pessoais ou familiares de neoplasia gástrica, em pacientes com necessidade do uso persistente de AINE e naqueles com desejo de tratar.

O tratamento da infecção é realizado a partir de uma combinação de agentes antimicrobianos e anti-secretores (fármacos que modulam a acidez gástrica), sendo a alcalinização do pH gástrico necessária para o efeito bactericida dos antibióticos. Dentre os anti-secretores, os inibidores da bomba de prótons (IBP) como omeprazol e o pantoprazol, são preferencialmente escolhidos e mais eficazes (YANG *et al.*, 2014).

Além disso, a escolha terapêutica deve-se levar em conta se o paciente teve exposição prévia a macrolídeos - claritromicina, azitromicina ou estreptomicina (podendo gerar resistência das cepas bacterianas), indivíduos alérgicos a penicilina, e a possibilidade de eventos adversos. Nas Américas, devido à baixa resistência do HP aos macrolídeos, o esquema preferencial é de 500 miligramas (mg) de claritromicina de 12/12 horas, 1 grama (g) de amoxicilina de 12/12 horas e IBP por 14 dias.

Outra possibilidade engloba o uso de terapia quádrupla com 240 mg de bismuto de 12/12 horas, 500 mg de tetraciclina de 6/6 horas, 500 mg de metronidazol de 12/12 horas e IBP para pacientes expostos ou alérgicos a macrolídeos ou a substituição de amoxicilina por metronidazol em pacientes alérgicos à penicilina (CROWE, 2019).

Após o tratamento, é essencial documentar a eliminação da infecção, normalmente por meio de um teste de antígeno fecal ou teste respiratório da ureia realizado um mês após o término da antibioticoterapia e do uso de IBP. Orienta-se ainda a proscrição da ingestão de álcool; cessação do tabagismo e substituição do AINE por paracetamol, dipirona, corticoide ou inibidores seletivos da COX-2 (SILVA *et al.*, 2016).

Em relação à gastrite crônica autoimune, estudo realizado por Park *et al.* (2013), orienta a terapia de reposição vitalícia de ferro e vitamina B12 (parenteral 1000 microgramas ou oral 1000 a 2000 microgramas), necessário para prevenção da anemia perniciosa, complicação comum em portadores deste tipo de gastrite. Inicialmente em dias alternados por uma semana, seguido por uma administração semanal por um a dois meses e, em seguida, mensalmente ao longo da vida.

Em pacientes com manifestação neurológica devido a diminuição da absorção vitamínica, a administração parenteral de vitamina B12 também é recomendada. Estes pacientes apresentam maior risco de neoplasias gástricas (câncer gástrico e tumor neuroendócrino), sendo indicado acompanhamento com endoscopia a cada três anos (MASSIRONI *et al.*, 2019).





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZER, S.A.; AKHONDI, H. Gastritis. StatPearls [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>. Acesso em: 02 jul. 2021.
- BACHA, D. *et al.* Chronic gastritis classifications. **La Tunisie Medicale**. v.96, n.7, p.405-410, 2018.
- BARBOSA, A.J.A. *et al.* Características histopatológicas da atrofia da mucosa na gastrite atrófica do corpo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.52, n.1, p.50-54, 2016.
- BERNARDY, I. *et al.* Perfil histopatológico dos pacientes portadores de *Helicobacter pylori* com diagnóstico de gastrite. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 48, n.1, p. 22-32, 2019.
- BERTGES, L. C. *et al.* Comparação entre os achados endoscópicos e o diagnóstico histológico de gastrite antral. **Arquivos de Gastroenterologia**. v.55, n.3, p.212-215, 2018.
- COELHO, L. G. V. *et al.* IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* infecção. **Arquivos de gastroenterologia**. v. 55, p. 97-121, 2018.
- COELHO, M. C. F. *et al.* *Helicobacter pylori* chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 58, p. 39-47, 2021.
- CROWE, S. E. *Helicobacter pylori* Infection. **New England Journal of Medicine**. v.380, n.12, p.1158-1165, 2019.
- EISIG, J. N.; FERREIRA, R. B.; NAKAGAWA, D. M. Doenças do estômago e duodeno. In: Martins, M.A; Carrilho, F.J; Alves, V.A.F; Castilho, E.A; Cerri, G.G; Wen, C.L. **Clínica médica. Volume 4 USP**. 2º edição. São Paulo: Manole, 2016. 101-123p.
- EISIG, J. N.; FERREIRA, R. P. B. **Clínica Médica-Volume 4 USP**. 2º edição. São Paulo: Manole, 2015. 96-119p.
- FRUGIS, S *et al.* Prevalência do *Helicobacter pylori* há dez anos comparada com a atual em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. v. 29, p.151-154, 2016.
- GARCÍA, R. A. *et al.* Novos desafios no tratamento da infecção por *helicobacter pylori*. **Revista Médica Electrónica**. v. 41, n.4, p. 979-992, 2019.
- GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Medicina adaptado a realidade brasileira**. 24º edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 2974p.
- GOMES, A. *et al.* A videoendoscopia convencional pode identificar as gastrites por *Helicobacter Pylori*? **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**. v.29, p.73-76, 2016.
- GUIMARÃES, J. *et al.* *Helicobacter pylori*: fatores relacionados à sua patogênese. **Revista Paraense de Medicina**. v.22, n.1, p.33-38, 2008.
- KRYSSIA, I.R.C. *et al.* Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. **Acta Bio Médica: Atenei Parmensis**. v.89, Suppl 8, p. 88, 2018.
- KUMAR, V. *et al.* **Robbins Patologia: Básica**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 910p.
- MASSIRONI, S. *et al.* The changing face of chronic autoimmune atrophic gastrites: an updated comprehensive perspective. **Autoimmunity Reviews**. v.18, p.215- 222, 2019.
- PARK, J. Y. *et al.* Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. **Gastrointestinal Endoscopy**. v.77, n.2, 2013.
- RIBEIRO, C. S. *et al.* Relação entre a Presença do *Helicobacter Pylori* com Alterações Endoscópicas Inflamatórias na Mucosa Gastroduodenal. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**. v. 29, p. 142-145, 2016.
- RODRIGUEZ-CASTRO, K.I. *et al.* Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. **Acta Bio Médica: Atenei Parmensis**, v. 89, p.88 - 92, 2018.
- SHAHBAZI, S.; SHARIATPANAH, Z. V. Comparison between daily single-dose triple therapy and conventional triple therapy on patient compliance and *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial. **Indian Journal of Gastroenterology**. v.37, n.6, p. 550-554, 2018.
- SILVA, E. P.; SILVA, D. S.; SILVA, P. E. S. Gastrite crônica. In: Marinho, J.R; Averbach, M; Deguti, M.M; Rodriguez, T.N. **Tratado de gastroenterologia da graduação à pós-graduação**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. p.563- 591.
- SIPPONEN, P.; MAAROOS, H. I. Chronic gastritis. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v.50, n.6, p.657-667, 2015.
- VARBANOVA, M. *et al.* Chronic gastritis – An update. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n.6, p.1031-1042, 2014.
- YANG, J. C. *et al.*, J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. **World Journal of Gastroenterology**. v.20, n.18, p.5283-5293, 2014.



# CAPÍTULO 05

# GIARDÍASE

**THAIS BRANDÃO FONSECA VEIGA<sup>1</sup>**

**BRUNA REIS MARQUES DE BARROS<sup>2</sup>**

**GABRIELA ASSIS DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**

**CAISLANE MARIA SANTOS MORAIS<sup>3</sup>**

**LORENA SOUZA DE JESUS<sup>4</sup>**

**MARCELA CHIRIANO<sup>5</sup>**

**PAULA XAVIER LAZARINI<sup>6</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>7</sup>**

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema).

2. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ).

3. Faculdade Estácio de Alagoinhas.

4. Universidade Nilton Lins.

5. Universidade do Oeste Paulista (Unoeste).

6. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG).

7. Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO).



## INTRODUÇÃO

A giardíase é uma doença causada pelo protozoário flagelado *Giardia duodenalis*, que se liga à mucosa do intestino delgado em hospedeiros infectados. Esta patologia também é conhecida por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis* e se apresenta sob as formas de trofozoíto e de cisto, sendo o cisto a forma infectante encontrada no ambiente. Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a população infantil é mais afetada pela doença devido, principalmente, aos hábitos inadequados de higiene (SCHNELL *et al.*, 2016; BRASIL, 2010; LISBOA *et al.*, 2021).

Esta parasitose afeta mais de 280 milhões de pessoas em todo mundo anualmente. Sua transmissão ocorre pela ingestão de cistos presentes em alimentos e água contaminados ou por transmissão fecal-oral. A prevalência da giardíase pode chegar a 30% em países de baixa e média renda, uma vez que há um risco maior de exposição à água contaminada em comunidades pobres. Dessa forma, o nível socioeconômico mais baixo está associado a uma prevalência mais alta da doença (COELHO *et al.*, 2017).

Essa doença é caracterizada por uma pluralidade de sintomas que variam de leves a graves, entretanto, na maioria dos casos, pode ocorrer infecção assintomática. Os principais sintomas clínicos incluem perda de peso, náusea, dor abdominal e diarreia. Embora seja uma infecção com bom prognóstico na maioria das vezes, pode apresentar gravidade em alguns casos (SANTANA *et al.*, 2014).

O diagnóstico é primordialmente clínico e, a partir da suspeita clínica, podem ser solicitados exames laboratoriais para identificar parasitas de giárdia nas fezes do paciente (CDC, 2021). O tratamento preconizado é o metronidazol (MTZ), ou o tinidazol (TNZ) que podem ser usados em crianças e adultos

sintomáticos e assintomáticos. Existem também alguns tratamentos alternativos que podem ser usados como nitazoxanida (NTZ), paromomicina (PRM), mepacrina ou quinacrina (QC), furazolidona (FZD), albendazol (ABZ) e mebendazol (MBZ) (ORDONEZ-MENA *et al.*, 2017).

No Brasil, há presença da doença em todo o território, ressaltando a necessidade da adoção de políticas públicas voltadas para o controle de infecções parasitárias. Uma vez que os principais fatores associados à giardíase estão relacionados às condições de saneamento básico, nível educacional e socioeconômico e hábitos de higiene pessoal, ações educativas podem ser de grande relevância no controle e prevenção sobre os parasitas intestinais. Nesse sentido, reforça-se a importância das ações de atenção primária, inseridas nas comunidades, com o intuito de ampliar o conhecimento da população e desenvolver uma melhoria na saúde dos indivíduos (RODRIGUES *et al.*, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

Os determinantes do parasitismo intestinal têm origem social e ambiental, uma vez que regiões com deficiência de saneamento, abastecimento de água potável, educação e condições inadequadas de moradia são as mais afetadas, e a giardíase não foge a esse padrão (COSTA *et al.*, 2007).

Assim, a giardíase é uma infecção intestinal que afeta, anualmente, mais de duzentos milhões de pessoas. A infecção se inicia com a ingestão dos cistos infecciosos provenientes de água e alimentos contaminados, por um hospedeiro suscetível. A transmissão também pode ocorrer pela via direta fecal-oral ou ainda por pessoa-pessoa. Por isso, é especialmente encontrada em áreas com precário saneamento básico, sendo o protozoário





mais comum isolado em todo o mundo. Em termos epidemiológicos, por ter prevalência em países em desenvolvimento variando entre 20% a 30% da população, com relatos que podem chegar a 100%, considera-se a giardíase humana um patógeno cosmopolita (COELHO *et al.*, 2017; ALLAIN & BURET, 2020).

Nos países com baixa renda e saneamento básico precário, esta infecção parece ser endêmica e, conseqüentemente, implica na deficiência e retardo do crescimento em crianças. Estima-se que de 50 a 75% das infecções ocorrem de forma assintomática e as maiores prevalências são observadas nas idades de 1 a 9 anos e 45 a 49 anos, sendo moderadamente mais comum em homens (ALLAIN & BURET, 2020; LEUNG *et al.*, 2019).

Todavia, este parasita microaerofílico binucleado, não é exclusivo de países em desenvolvimento, ocorrendo também em países de alta renda, com prevalência que pode variar de 3% a 10%, sendo considerada, nestes locais, uma doença reemergente por ser responsável pela maioria das doenças diarreicas em creches, associadas à contaminação da água e a medidas de baixa higiene (ALLAIN & BURET, 2020). Nos Estados Unidos da América, estima-se que, anualmente, 1,2 milhões de indivíduos sejam afetados pela giardíase, ocasionando, desta forma, 3.584 hospitalizações/ano relacionadas à doença (LEUNG *et al.*, 2019).

De uma maneira geral, os fatores de risco para a infecção são: contato com pessoas ou animais contaminados, viagens a áreas endêmicas, ingestão de água contaminada, indivíduos com fibrose cística, com hipocloridria e indivíduos que praticam sexo oral-anal desprotegido (LEUNG *et al.*, 2019). Já os fatores de risco associados à infecção por giardia em países de alta renda incluem viagem ao exterior, especialmente para

países em desenvolvimento, constante contato com fraldas utilizadas por crianças e distúrbios de imunodeficiência (MINETTI *et al.*, 2016).

Por todas essas características, a giardíase é uma das doenças incluídas na iniciativa de doenças negligenciadas da Organização Mundial da Saúde, que são doenças que prevalecem não só em condições de pobreza, mas que também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam um entrave forte ao desenvolvimento dos países (ALLAIN & BURET, 2020; VIVANCOS *et al.*, 2018).

## FISIOPATOLOGIA

O processo patológico da giardíase envolve seus estágios de cistos e trofozoítos. O protozoário apresenta oito tipos genéticos, sendo eles do tipo A até o H. Entretanto, os tipos que infectam os seres humanos e outros animais, como os domésticos, são o tipo A e o tipo B (COELHO *et al.*, 2017).

Após a ingestão, os cistos evoluem para a forma de trofozoíto no intestino. Acredita-se que o meio ácido do estômago seja o gatilho para o início da fase de excitação. Na primeira porção do intestino, a parede do cisto é dissolvida pela ação das proteases pancreáticas e da bile. Esses estímulos auxiliam o processo de excistamento, originando um parasita tetranucleado, cuja forma é o trofozoíto (ALLAIN & BURET, 2020; HALLIEZ & BURET, 2013).

Na primeira porção do intestino, a parede do cisto é dissolvida pela ação das proteases pancreáticas e da bile. Esses estímulos auxiliam o processo de excistamento, originando um parasita tetranucleado, cuja forma é o trofozoíto. Esse padrão celular explica a baixa dose infectante de Giardia, ou seja, são necessários apenas dez a cem cistos para o





início da doença (ALLAIN & BURRET, 2020).

Na região proximal do intestino delgado, os trofozoítos aderem às microvilosidades intestinais por meio dos discos adesivos e começam a reprodução e, desse modo, ocorre a colonização descontrolada. A reprodução dos trofozoítos ocorre por divisão binária, levando de 9 a 12 horas para a duplicação da quantidade, e é nesse momento que se iniciam os sintomas (LEUNG *et al.*, 2019). No epitélio intestinal, enzimas proteolíticas e moléculas de superfície auxiliam na adesão na borda dos enterócitos, o que dificulta sua eliminação pela ação da peristalse (VIVANCOS *et al.*, 2018).

A borda em escova dos enterócitos é um ambiente rico em muco, cuja função é garantir a proteção do epitélio intestinal do conteúdo digestivo, além de desempenhar um papel bactericida com o auxílio de anticorpos IgA e lisozimas. Logo, a adesão transitória dos trofozoítos é um mecanismo que contribui para que não haja resposta imune do hospedeiro, à medida que há migração no endotélio (ALLAIN & BURRET, 2020).

A patogênese da doença é caracterizada pelo dano aos enterócitos, o que provoca perda da borda em escova, atrofia das microvilosidades e deficiência da função epitelial de barreira. Esse processo induz uma resposta inflamatória, aumenta a permeabilidade intestinal e corrobora para o atapetamento do endotélio, resultando em má absorção de nutrientes (HALLIEZ & BURET, 2013). Também ocorre uma modificação na composição da flora do intestino, induzindo uma disfunção na sua barreira e, consequentemente, apoptose dos enterócitos (DIXON, 2021; SANTANA *et al.* 2014).

Alguns trofozoítos podem se desprender do epitélio intestinal e encistar ao chegar no cólon. Uma vez encistado e num ambiente

úmido e frio, o parasito pode sobreviver por até um mês. Os cistos saem juntamente com o bolo fecal e entrando em contato com o ambiente dão início novamente ao ciclo de transmissão (LEUNG *et al.*, 2019).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De acordo com o guia de bolso de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Ministério da Saúde (2010), a infecção causada pelo agente etiológico *Giardia duodenalis* (*G. lamblia*, *G. intestinalis*) pode manifestar-se tanto em adultos quanto em crianças, sendo assintomático ou oligossintomático majoritariamente. Quando sintomática, pode apresentar-se sob duas formas: a forma aguda, frequentemente com disenteria acompanhado de dor nos quadrantes abdominais (enterite aguda); ou de natureza crônica, geralmente caracterizada por fezes amolecidas com exterioridade gordurosa, distensão abdominal, flatulência, fadiga e anorexia (que pode acarretar perda de peso e anemia resultante da má absorção nutricional).

Em suma, as condições clínicas mais comumente encontradas referem-se a síndrome diarreica. Esta se caracteriza por uma evolução crônica, contínua ou através de surtos com duração variável, acompanhada de cólicas abdominais, com alternância referente ao funcionamento do trânsito intestinal, hora com exonerações em sua normalidade, hora em constipação. As fezes tendem a ser pastosas, abundantes e fétidas (SANTANA *et al.*, 2014).

Outras apresentações clínicas incluem: mal-estar, fadiga, náusea, vômito. Particularmente astenia e dor abdominal são frequentes em crianças hospitalizadas. Já os sintomas menos comuns abrangem: cefaleia, febre baixa, calafrios, síndrome da má absorção, síndrome dispéptica e síndrome pseudoulcerosa. Tenesmo e disenteria (tanto por sangue,



muco ou leucócitos nas fezes), caracteristicamente, encontram-se ausentes. As manifestações sintomatológicas tendem a regredir entre duas a quatro semanas (SANTANA *et al.*, 2014; LEUNG *et al.*, 2019).

O quadro sintomatológico (25 a 50% dos indivíduos infectados), representado por uma pequena parcela de amostras positivas, pode surgir de forma súbita ou gradual. Na giardíase aguda a sintomatologia, geralmente, expressa-se após um período de incubação referente uma a três semanas após a infecção parasitária. Já na cronicidade da infecção parasitária, o paciente não necessariamente desenvolveu a infecção aguda, os sintomas podem variar entre contínuos ou episódicos que tendem a se estender por semanas (SANTANA *et al.*, 2014; LEUNG *et al.*, 2019).

O quadro infeccioso produzido pela giardíase ocasiona uma ampla gama de desfechos frente às manifestações clínicas. Em indivíduos imunocompetentes, a giardíase tende a ser autolimitante e em crianças, pode gerar consequências mais graves desde anorexia, deficiência de proteínas e vitaminas A e zinco, deficiências estas que interferem em seu estado nutricional e no desenvolvimento físico e cognitivo. Recentemente foram identificados como sequelas a síndrome do intestino irritável pós-infecção e a síndrome da fadiga crônica a longo prazo (SINGER *et al.*, 2019; ALLAIN & BURET, 2020).

O parasita pode acarretar, ainda, uma variedade de complicações extra intestinais que incluem: função cognitiva inferior, alergias, artrite, patologias oculares, miopatia hipocalêmica inclusive sendo associada também a casos de neoplasias (ALLAIN & BURET, 2020).

No entanto, a maioria das infecções ocasionadas pelo agente etiológico *Giardia*

*duodenalis* tendem a ser autolimitadas, podendo ocorrer casos de reinfecção ou evoluir para a forma crônica da doença. Sintomatologicamente variam de acordo com alguns vieses como: idade do paciente, história de exposição anterior, carga parasitária, virulência do parasita e resposta imunológica do hospedeiro. Paralelamente, os sintomas tendem a ser menos graves durante o processo de reinfecção, porém, por outro lado as crianças e indivíduos imunocomprometidos tendem a sofrer consequências mais graves da doença em relação a sua severidade e persistência (ALLAIN & BURET, 2020; LEUNG *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é inespecífico. Já diagnóstico laboratorial, faz-se por meio do exame parasitológico de fezes ou por fluido duodenal, ou seja, procura-se por cistos, trofozoítos ou antígenos de *G. intestinalis* nessas amostras (SANTANA *et al.*, 2014; MINETTI, 2016).

No que tange à pesquisa de cistos em fezes já formadas, deve ser feita a fresco ou utilizando coloração por lugol. No que tange a pesquisa por trofozoítos no fluido duodenal, feita através da aspiração, como esses não são resistentes ao meio externo mais do que 15 minutos, o indicado é que sejam fezes frescas ou conservadas com Schaudinn ou MIF (SANTANA *et al.*, 2014).

As amostras de fezes devem ser coletadas em dias alternados para que a sensibilidade do teste aumente e a possibilidade de falsos negativos seja reduzida, uma vez que os parasitas são excretados em intervalos irregulares e, portanto, faz-se necessário essa coleta espaçada (LEUNG *et al.*, 2019). Destaca-se que alguns medicamentos como laxantes, antiácidos e antimicrobianos podem alterar o



aparecimento do protozoário nas amostras de fezes (SANTANA *et al.*, 2014).

Além dos testes supracitados, ainda há dois testes que são muito mais sensíveis e com maior especificidade do que os anteriores. O primeiro deles é o teste ELISA, que detecta os antígenos e o segundo é o teste de imunofluorescência (IMS-IFA), que detecta o próprio protozoário na lâmina (SCHNELL *et al.*, 2016; LEUNG *et al.*, 2019). Esses testes são utilizados para sanar as dúvidas provocadas pelos possíveis falsos negativos e, por isso, são utilizados como forma de confirmação diagnóstica (SANTANA *et al.*, 2014).

Com raras exceções, para aqueles pacientes que são assintomáticos e apresentam exames de fezes negativos, é indicado a biópsia do duodeno e do jejuno, para a verificação direta da presença dos trofozoítos na lâmina (BRASIL, 2010; LEUNG *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

O tratamento da giardíase tem por objetivo promover a manutenção da hidratação, a correção dos desequilíbrios eletrolíticos e a redução da sintomatologia do paciente. O tratamento dos indivíduos sintomáticos é recomendado a fim de extinguir os focos de infecção e reduzir as taxas de transmissão, uma vez que a doença pode ser transmitida de pessoa para pessoa (ORDÓÑEZ-MENA *et al.*, 2018; LEUNG *et al.*, 2019; DIXON, 2021).

Em relação aos indivíduos assintomáticos, alguns autores sugerem não ser necessário o tratamento, exceto em algumas situações de risco, tais como: possibilidade de transmissão para grupos domiciliares, manipuladores de alimentos, controle de surtos, participação em creches e escolas primárias, e contato com água indevidamente

tratada (LEUNG *et al.*, 2019; VIVANCOS *et al.*, 2018; MINETTI *et al.*, 2016).

Atualmente, existem inúmeros fármacos que têm apresentado eficácia no tratamento da giardíase, como o Metronidazol, Tinidazol, Albendazol, Mebendazol, Nitazoxanida, Paramomicina, Furazolidona, Quinacrina, Secnidazol, Ornidazol e outros. Contudo, já foi constatado que não há nenhum medicamento com condições ideais para o tratamento da doença, uma vez que apresentam falhas, efeitos colaterais e resistência emergente, sendo este último um aspecto preocupante nos últimos tempos (VIVANCOS *et al.*, 2018; DIXON, 2021; MINETTI *et al.*, 2016).

Os medicamentos da classe 5-nitroimidazóis (5-NI), que incluem o Metronidazol, Tinidazol, Secnidazol e Ornidazol, são os mais utilizados no tratamento da doença, sendo o Metronidazol a droga de primeira escolha sugerida por muitos autores e o único medicamento preconizado para tratamento da giardíase incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS de 2015 (ORDÓÑEZ-MENA *et al.*, 2018; LEUNG *et al.*, 2019).

Muitos estudos atuais avaliaram a eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento da giardíase, entretanto os resultados são diversos e, por vezes, conflitantes. As duas revisões de Cochrane evidenciaram a maior eficácia do Metronidazol em comparação com outras drogas (GRANADOS *et al.*, 2012; ZAAT *et al.*, 2007). Uma revisão sistemática utilizando uma metanálise de rede pontuou a maior eficácia do Tinidazol em relação ao Albendazol e Metronidazol e a menor eficácia do Albendazol em relação ao Metronidazol, Ornidazol, Paramomicina, Cloroquina e Tinidazol (ORDÓÑEZ-MENA *et al.*, 2018).

Em contrapartida, outras evidências destacaram a eficácia semelhante entre



Albendazol, Mebendazol e Metronidazol e eficácia maior do Tinidazol em comparação ao Albendazol no tratamento da giardíase em crianças. Algumas evidências sustentam ainda a eficácia semelhante entre Ornidazol e Tinidazol sendo esta superior a do Metronidazol, eficácia semelhante entre Nitazoxanida e Metronidazol e a maior eficácia do Secnidazol em comparação ao Metronidazol (LEUNG *et al.*, 2019; VIVANCOS *et al.*, 2018).

A Paramomicina e a Quinacrina são fármacos que apresentam as menores taxas de eficácia quando comparados aos demais agentes medicamentosos, sendo a primeira reservada para casos particulares, como o tratamento de gestantes, uma vez que apresenta baixa absorção sistêmica, e a segunda utilizada no tratamento de casos refratários (LEUNG *et al.*, 2019; VIVANCOS *et al.*, 2018).

No entanto, todos os fármacos utilizados no tratamento da giardíase apresentam efeitos colaterais em maior ou menor grau, os quais podem comprometer a adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns encontrados entre os medicamentos anti-giardiais, incluem: gosto metálico, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, diarreia, alterações na pele, alterações no sistema nervoso, alterações hepatobiliares e outros (ORDÓÑEZ-MENA *et al.*, 2018; VIVANCOS *et al.*, 2018).

Portanto, apesar do grande número de fármacos disponíveis para o tratamento da giardíase, deve-se avaliar a eficácia em cada caso, a acessibilidade, a maior probabilidade de adesão e os menores riscos ao paciente. O Ministério da Saúde preconiza o tratamento da giardíase por meio de três fármacos principais (BRASIL, 2010):

Terapêutica para adultos:

- Metronidazol: 250 mg via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias.
- Tinidazol: 2 g via oral, em dose única.
- Secnidazol: 2 g via oral, em dose única.

Terapêutica para crianças:

- Metronidazol: 15 mg/kg/dia via oral, dividida em 2 doses, durante 5 dias. A dose máxima permitida é 250 mg/dia.
- Tinidazol: 30 mg/kg via oral, em dose única. A dose máxima permitida é 2g.
- Secnidazol: 30 mg/kg ou 1 ml/kg via oral, em dose única após as refeições.

Diante do cenário de resistência cada vez maior da *Giardia lamblia* aos medicamentos, tem-se evidenciado uma taxa de falhas crescente nos tratamentos. Dessa forma, emerge a necessidade de novas formas de abordagem da doença e, nesse contexto, várias técnicas promissoras estão sendo desenvolvidas a fim de estabelecer a terapêutica mais adequada para a giardíase, tais como: o uso de extratos naturais de plantas e óleos essenciais com propriedades anti-giardiais; o uso de medicamentos utilizados no tratamento de outras doenças; alterações químicas na composição dos fármacos usados no tratamento da giardíase; e a administração via oral de *Lactobacillus*, micro-organismos capazes de promover alterações morfológicas no parasita e inibir o seu crescimento, sua densidade e a aderência à mucosa intestinal (VIVANCOS *et al.*, 2018).

Atualmente não existe uma vacina contra giardia disponível para humanos devido a variação antigênica apresentada pelos mecanismos parasitários de evasão do sistema imune. Portanto, a melhor forma de prevenir a giardíase é por meio de medidas simples que incluem: o tratamento adequado da água; a lavagem frequente das mãos; o tratamento





dos casos sintomáticos e a exclusão desses indivíduos de atividades relacionadas a creches, preparação de alimentos e contato com águas recreativas; o estabelecimento de programas de educação sobre higiene pessoal e alimentar; limitação do acesso de pessoas e animais à reservatórios de água; a higiene e

preparação adequada dos alimentos; evitar o sexo oral-anal desprotegido; evitar o consumo de água e alimentos de origem desconhecida; e as boas práticas de manejo e higiene dos ambientes destinados à animais (LEUNG *et al.*, 2019; DIXON, 2021; MINETTI *et al.*, 2016).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAIN, T.; BURET, A. G. Advances in Parasitology: Pathogenesis and post-infectious complications in giardiasis. **Department of Biological Sciences, Calgary, Canada**. v. 107, n. 5, p. 173-199, 2020.
- ALMEIDA, T. M. *et al.* Artigo Ocorrência de enteroparasitos em escolares no município de Bandeirantes, Paraná, Brasil. **Seminário: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina**, v.41, n.1, p.31-42, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Bolso: Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8 ed. Brasília: MS, 2010. 444p.
- CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS (CDC). **Informações de diagnóstico e tratamento para profissionais médicos**. Parasitas-Giárdia. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/giardia/>. Acessado em: 26 jun. 2021.
- COELHO, C. H. *et al.* Giardiasis as a neglected disease in Brazil: Systematic review of 20 years of publications. **Neglected Tropical Diseases**. v.11, n.10, 2017.
- COSTA, F. A. *et al.*, Giardia lamblia and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v.49, n.3, p.147-153, 2007.
- DIXON B. R. Giardia duodenalis in humans and animals – Transmission and disease. **Research in Veterinary Science**, v.135, p.283-289, 2021.
- GRANADOS, C. E. *et al.* Drugs for treating giardiasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. n.12, p.1-54, 2012.
- HALLIEZ, M. C.; BURET, A. G. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. **World journal of gastroenterology**. v.19, n.47, p.8974-85, 2013.
- LEUNG A. K. C. *et al.* Giardiasis: An Overview. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. **Bentham Science Publishers**. v.13, n.2, p.134-143, 2019.
- LISBOA, L. A. V. *et al.* Amebíase e Giardíase. In: Corrêa, M. I. **Doenças Tropicais e Negligenciadas**. 1 ed. Irati: Editora Pasteur, 2021. p. 1-7.
- MINETTI, C. *et al.* Giardiasis. **British Medical Journal**. v.355, p. 1-9, 2016.
- ORDÓÑEZ-MENA, J. M *et al.* Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.73, n.3, p. 596-606, 2018.
- RODRIGUES, C. D. C. *et al.* Infecção por Giardia duodenalis entre crianças em idade escolar no sul do Mato Grosso. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**. v.9, n.3, p.193-199, 2019.
- SANTANA, L. A. *et al.* Atualidades sobre giardíase. **Jornal Brasileiro de Medicina**. v.102, n.1, p.7-10, 2014.
- SCHNELL, K. *et al.* Giardiasis in the United States – an epidemiologic and geospatial analysis of county-level drinking water and sanitation data, 1993–2010. **Journal Water Health**. v.14, n.2, p.267-279, 2016.
- SINGER, S. M.; *et al.* Recent insights into innate and adaptive immune responses to Giardia. **Advances in parasitology**. v.106, p.171-208, 2019.
- VIVANCOS, V. *et al.* Giardiasis: Characteristics, Pathogenesis and New Insights About Treatment. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. v. 18, n. 15, p. 1287-1303, 2018.
- ZAAT, J. *et al.* Drugs for treating giardiasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. n.2, p.1-52, 2007.



A pluralidade do  
cuidado médico na  
Atenção Básica

# CAPÍTULO 06

# GOTA

**ISABELLA SOUZA MONTANHA<sup>1</sup>**

**ANA LAURA COSTA PENA<sup>1</sup>**

**BRUNO CHAVES MONTEIRO<sup>2</sup>**

**JAÍZA APARECIDA DIAS SILVA<sup>3</sup>**

**LETÍCIA LOURENÇO BOTELHO<sup>4</sup>**

**PAULA LIMA SPERANDIO<sup>5</sup>**

**RAÍSSA FREDERICO GIACOMIN<sup>6</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>7</sup>**

1. Universidade Federal de Lavras (UFLA).
2. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
4. Centro Universitário de Valença (UNIFAA).
5. Centro universitário UNIFAMINAS.
6. Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).
7. Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO).



## INTRODUÇÃO

Gota é a artrite inflamatória mais pertinente na atenção primária. No entanto, apesar de sua incidência progressiva e de ser uma das poucas doenças reumáticas sanáveis, o manejo desta patologia no nível básico de atenção à saúde ainda é deficiente. Dentre os fatores de risco que acompanham a gota, incluem-se comorbidades cardiovasculares, doença renal crônica (DRC), obesidade e fatores de estilo de vida (DEHLIN *et al.*, 2020).

Trata-se de uma doença inflamatória resultante de hiperuricemia persistente, fator que estimula a deposição de cristais de Urato Monossódico (MSU) principalmente em articulações e tecidos periarticulares e subcutâneo, independente de manifestações clínicas dos sintomas. Apesar de ser um produto residual do metabolismo das purinas, o MSU provoca uma reação imunológica responsável pelo quadro de inflamação, dor e limitação de movimento (CHEN *et al.*, 2017).

A descrição clínica clássica da gota é o quadro agudo de artrite inflamatória, normalmente monoarticular, sendo a artrite na primeira articulação metatarsfalangeana (podagra) responsável pela grande maioria dos casos. Em casos de pacientes crônicos e com tratamento deficiente, o acometimento oligoarticular e poliarticular é mais frequente, mesmo quando a primeira articulação metatarsfalangeana não é envolvida. As manifestações clínicas podem variar entre crises agudas, período intercrítico entre as crises e artropatia crônica (NEOGI, 2016.)

A artrite gotosa aguda pode ser desencadeada por desbalanço entre o nível de Ácido Úrico Circulante (AUC) na corrente sanguínea, por estresse metabólico (por exemplo, os que acompanham infarto agudo do miocárdio e cirurgias), por intensa redução dos níveis de

ácido úrico (por efeito de terapias hipouricêmicas) ou por ingestão excessiva de alimentos ricos em purina ou álcool. Uma das principais complicações da artropatia crônica é o desenvolvimento de tofos gotosos, coleções de cristais de MSU secundárias à hiperuricemia crônica e não tratada que contribuem para deformidades visíveis ao exame físico com possível perda de função articular (AZEVEDO *et al.*, 2017).

O diagnóstico da gota é determinado através de história clínica compatível e análise do líquido sinovial para confirmar a presença de cristais de MSU, mais frequentemente identificados em pacientes com artrite inflamatória aguda. A análise do nível de urato sérico auxilia na investigação da história clínica, porém, isolada, não é suficiente para sustentar a hipótese diagnóstica. Ademais, métodos de imagem contribuem para confirmação diagnóstica, bem como possibilitam a exclusão de diagnósticos diferenciais. O manejo da gota requer tratamento rápido e eficaz das crises agudas e gestão ao longo prazo, principalmente através da terapia medicamentosa hipouricemiante (DALBETH *et al.*, 2016).

## EPIDEMIOLOGIA

O aumento significativo da incidência e prevalência de gota nas últimas décadas afeta, especialmente, os pacientes mais idosos e de ambos os sexos, entretanto, a população com menos de 65 anos, os homens têm uma propensão quatro vezes maior de desenvolver gota do que as mulheres. Porém, essa proporção reduz com o avançar da idade (BARROS *et al.*, 2018).

Os estudos indicam que a distribuição da gota é desigual em todo o mundo, com os países desenvolvidos geralmente tendo uma prevalência mais alta do que os países em





desenvolvimento. Porém, a extensa heterogeneidade entre metodologias de estudos realizados até o momento, bem como a confiabilidade das fontes de dados, impede estimativas fidedignas de prevalência e incidência da gota, bem como a comparação precisa dessas medidas entre os países (KUO *et al.*, 2015).

Mesmo diante dessa deficiência de dados epidemiológicos sobre a doença, estudos existentes demonstram claramente a existência de uma variação regional da gota. Prevalências elevadas, superiores a 10%, foram encontradas em países da Oceania (TU *et al.*, 2015). Na Europa, especificamente no Reino Unido, o *Royal College of General Practitioners* relatou que a prevalência anual da doença variou de 4,2-4,9/1.000 indivíduos (RODDY & CHOI, 2014).

O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) estudou a prevalência de gota nos Estados Unidos (EUA) e estimou em 3,9% a prevalência de gota na população, o que corresponde a aproximadamente 9,2 milhões de pessoas. Quando esses dados foram estratificados por raça, verificou-se a prevalência da doença em afro-americanos, caucasianos e hispânicos em 4,8%, 4% e 2%, respectivamente (BUTLER *et al.*, 2021). No Brasil não há estudos epidemiológicos que tenham avaliado a predominância da gota entre a população (AZEVEDO *et al.*, 2017).

O papel de fatores de risco não modificáveis, incluindo sexo, idade e etnia, têm sido investigados no desenvolvimento da gota. Estudos recentes têm avaliado a associação do genoma ao desenvolvimento da doença e revelaram variantes genéticas, envolvendo principalmente o transporte renal de urato, que podem explicar a propensão de certos indivíduos para desenvolver hiperuricemia (MACFARLANE & KIM, 2014; MERRIMAN *et al.*, 2014).

Além dos fatores de risco não modificáveis, é bem consolidada a influência significativa de fatores modificáveis e de estilo de vida na redução ou aumento do risco de gota. Entre os principais fatores de risco modificáveis citam-se fatores dietéticos, o excesso de peso e a presença de doenças associadas. O consumo elevado de alimentos ricos em purinas, álcool e açúcares está diretamente associado ao aumento da incidência da gota, enquanto alimentos como laticínios, vegetais e alimentos fontes de vitamina C parecem ser fatores de proteção contra a doença (WANG *et al.*, 2013; RYU *et al.*, 2014; AZEVEDO *et al.*, 2017).

Sabe-se que tanto o sobrepeso quanto a obesidade podem aumentar a produção endógena de ácido úrico, assim diversos estudos já demonstraram o aumento do risco relativo da incidência de gota à medida que o índice de massa corporal (IMC) também aumenta. Doenças como a Síndrome Metabólica (SM) também são comumente associadas à hiperuricemia, sendo que a SM pode ser cerca de 2,5 vezes mais prevalente em pessoas com gota em comparação com indivíduos sem a doença (LYNGDOH *et al.*, 2012; RODDY & CHOI, 2014).

Dessa forma, ao considerar a gota um distúrbio complexo, porém comum e pertinente no cotidiano da Atenção Básica, entender como se dá essa combinação de fatores de risco faz parte do desafio diário de cuidado a pacientes acometidos por esta patologia (DEHLIN *et al.*, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

A gota é uma doença reumatoide muito comum e resulta de uma resposta inflamatória ao depósito de cristais MSU nas articulações, a partir da ativação do inflamassoma. Quando isso ocorre, o corpo desenvolve uma resposta imunológica com



células de defesa, como macrófagos e sinoviócitos, que tem como objetivo eliminar os cristais formados. Nessa reação são liberadas citocinas inflamatórias, como prostaglandinas e interleucinas, e toda essa resposta imunológica causa a inflamação local. Dessa forma, tem-se o aparecimento da artrite gotosa que resulta em manifestações clínicas como o rubor, a dor e o edema (WILSON & SASEEN, 2016).

Existem quatro estágios fisiopatológicos progressivos da doença que podem ser definidos por: 1) hiperuricemia sem evidência de deposição de cristais de MSU; 2) depósito assintomático de cristais de MSU; 3) depósito de cristais de MSU associado a crises agudas de gota e; 4) gota avançada. Esse estágio mais avançado pode se desenvolver alguns anos após o estágio anterior e caracteriza-se pela presença dos tofos, artrite gotosa crônica e erosões radiográficas (DALBETH *et al.*, 2016).

Os fatores fisiopatológicos que propiciam o aumento de ácido úrico estão ligados, principalmente, ao metabolismo de ácidos nucleicos e à produção das purinas, que são formadas por bases nitrogenadas. A hiperuricemia é considerada a condição fundamental para o desenvolvimento da gota, mas não é o suficiente para o seu diagnóstico, visto que é necessária a associação de sintomas (DALBETH *et al.*, 2019).

Segundo Wilson & Sassen (2016), o catabolismo das purinas é iniciado quando seus nucleotídeos são quebrados por enzimas e, com adição de constituintes de ácidos nucleicos, tem como produto final o ácido úrico. Nos seres humanos, a enzima uricase (oxidase do urato) é responsável por converter o ácido úrico em alantoína, transformando um produto com baixa toxicidade e insolúvel em um composto altamente solúvel em mamíferos.

A excreção renal por meio dos túbulos proximais, filtração glomerular e reabsorção pós secretora é a principal forma de excreção diária de ácido úrico, sendo ela a responsável por cerca de 70% da excreção de urato. Outro sistema que excreta o ácido úrico é o trato gastrointestinal, a partir do transportador ABCG2, porém em menor importância do que o renal. A reabsorção de ácido úrico pode ser elevada pelo aumento da reabsorção de sódio, e determinados medicamentos também podem interferir no mecanismo de transporte e redução da sua depuração (ABHISHEK *et al.*, 2017; DALBETH *et al.*, 2016).

Assim, a hiperuricemia pode ocorrer por dois mecanismos principais, que englobam a produção excessiva de ácido úrico ou a diminuição da excreção renal e intestinal dele. Pode ocorrer, ainda, tanto a hiperprodução quanto a hipoexcreção associadamente, chamado assim de mecanismo misto (DALBETH *et al.*, 2019).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da gota se associam, no geral, a episódios agudos de inflamação de uma ou mais articulações, estando comumente presente sinais típicos da condição, como dor intensa, calor, hiperemia e tumoração da estrutura onde ocorreu o depósito dos cristais de MSU. Nos primeiros episódios da doença, as crises tendem a ser autolimitadas, com média de duração entre sete e dez dias, e frequentemente intercaladas por períodos assintomáticos. No entanto, a manutenção dos altos níveis de ácido úrico sérico pode levar, ao longo do tempo, a um aumento da recorrência das crises e, também, da gravidade destas. Não obstante, a gota, quando não tratada, pode evoluir a longo prazo para lesão e rigidez permanente das articulações afetadas, de modo a limitar, de



maneira importante, a movimentação destas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019).

No que tange às manifestações típicas da condição, tem-se que o primeiro episódio de crise aguda comumente se dá após um período considerável de hiperuricemia assintomática, e se manifesta principalmente no período noturno. A estrutura mais frequentemente acometida é a primeira articulação metatarsofalangiana, embora seja comum que outras regiões articulares ou periarticulares, principalmente localizadas nos membros inferiores, sejam afetadas. O acometimento inicial da gota tende a ser monoarticular e a dor caracteriza-se pelo aspecto de queimação ou latejamento (AZEVEDO *et al.*, 2017). Existem indivíduos que apresentam apenas um episódio de crise ao longo da vida, sem que haja qualquer recidiva posterior, enquanto outros passam a ter episódios dolorosos frequentes e cada vez mais prolongados, principalmente quando não tratados de maneira adequada (WILSON & SASEEN, 2016).

No longo prazo, a ausência de uma terapêutica eficaz no controle da hiperuricemia pode desencadear uma condição de agravamento da doença, na qual crises poliarticulares, incluindo o acometimento de articulações dos membros superiores, passam a se tornar recorrentes (NEOGI, 2016). Além disso, alguns pacientes podem desenvolver, cerca de dez anos após o primeiro episódio de gota, nódulos subcutâneos, também conhecidos como tofos gotosos, decorrentes da intensa e contínua deposição dos cristais de MSU nas articulações e regiões periarticulares. Estes tofos, os quais podem ser indolores, se localizam com maior frequência na primeira articulação metatarsofalangiana, no tendão de Aquiles, na bursa pré-patelar, na bursa do olécrano ou na hélice da orelha, sendo capazes de levar a danos permanentes

e limitantes dessas estruturas (ABHISHEK *et al.*, 2017; DALBETH *et al.*, 2019).

As manifestações atípicas da gota, mais frequentes em mulheres e idosos, se relacionam, principalmente, a casos de acometimento poliarticular logo no primeiro episódio de crise aguda da doença, bem como ao desenvolvimento de tofos gotosos sem que haja uma reação inflamatória sintomática em curso na estrutura afetada. Neste último caso, é observada uma maior incidência em pacientes sob uso de corticosteroides para tratamento de outras patologias coexistentes (DALBETH *et al.*, 2019; NEOGI, 2016). O surgimento de tofos em locais atípicos, como olhos, nariz, coluna e vísceras também pode ocorrer (DALBETH *et al.*, 2016).

Por fim, existem pacientes que, após longos e recorrentes períodos de crises agudas típicas, passam a desenvolver manifestações atípicas, fato que representa, ainda, um desafio diagnóstico quando não utilizados exames complementares associados (DALBETH *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da gota é feito com base na história clínica do paciente e na manifestação de sintomas clássicos e não clássicos da doença. O método considerado padrão ouro para o diagnóstico é a análise do líquido sinovial ao microscópio, por meio de luz polarizada. Durante um quadro agudo da doença, o líquido sinovial apresenta-se amarelado, turvo e não viscoso, com alta concentração de leucócitos ( $50.000/\text{mm}^3$ ), especialmente neutrófilos. Além disso, durante a fase aguda, observa-se concentrações aumentadas de Proteína C reativa (níveis acima de 100 mg/L) (DALBETH *et al.*, 2016).

Assim, por meio da microscopia óptica, os cristais MSU podem ser encontrados tanto



no citoplasma de leucócitos, quanto no meio extracelular. Na ausência do uso de medicamentos para a redução da concentração de ácido úrico, os cristais permanecem no líquido sinovial das articulações inflamadas, permitindo o diagnóstico da doença mesmo fora de períodos de crise. Outros exames, como a Coloração de Gram e a cultura devem também ser realizados para excluir outras possibilidades diagnósticas, como artrite séptica (SIVERA *et al.*, 2017; ABHISHEK *et al.*, 2017).

A análise hematológica também é utilizada no processo diagnóstico. Neutrofilia e aumento de marcadores inflamatórios são comuns em casos agudos. Já a análise da concentração sanguínea de ácido úrico não é indicada pois a hiperuricemia é comum na população de forma geral. A análise de urina, com medição da concentração de ácido úrico excretado também pode ser utilizada em casos específicos, como em pacientes com apresentação precoce de sintomas, isto é, com idade inferior a 25 anos (ABHISHEK *et al.*, 2017).

Podem existir também casos em que o diagnóstico pode ser dificultado em decorrência de diferentes apresentações clínicas da doença. Nesses casos, o uso de exames de imagem pode ser de grande valia para a confirmação da suspeita clínica de gota. A utilização da radiografia, por exemplo, é um método rotineiro, no entanto, possui baixa sensibilidade e detecta manifestações tardias da doença. Em fases iniciais, a radiografia apresenta apenas sinais não específicos, como aumento de volume do tecido mole e da densidade óssea e não permite identificar estágios iniciais de mudanças significativas como erosão, hipervascularização e hipertrofia sinovial (FERNANDES *et al.*, 2017).

O uso de ultrassonografia tem se mostrado benéfico para o diagnóstico de gota em pacientes que não apresentem sintomas

clínicos clássicos da doença. Isso ocorre uma vez que o ultrassom possui ótima capacidade de identificar a deposição de cristais de MSU na membrana sinovial e em cartilagens articulares, permitindo concluir, de forma não invasiva, o diagnóstico da doença. Assim, esses exames são capazes de identificar lesões precoces no tecido mole (FERNANDES *et al.*, 2017).

Por fim, o diagnóstico diferencial para a gota deve ser incluído no caso de pacientes com artrite aguda, artrite provocada por cristais de pirofosfato de cálcio e artrite séptica. Deve haver também a diferenciação com o diagnóstico de artrites crônicas, como a artrite reumatoide, para evitar o tratamento incorreto e a deterioração do quadro (SIVERA *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

O tratamento de primeira linha da crise de gota (gota aguda), consiste na utilização dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticoides e/ou colchicina. Adota-se a monoterapia quando a dor é classificada de leve a moderada (em um índice de dor menor ou igual a 6 em uma escala de 0 a 10), oligoarticular ou envolvendo de uma a duas grandes articulações. Contudo, a terapia será combinada quando a dor for intensa, poliarticular ou abrangendo mais de duas articulações. Nesses casos, pode-se usar as combinações de colchicina e AINE, corticoides orais e colchicina ou corticoides intra-articulares e outra classe (GUIMARAES, 2017; WILSON & SASEEN, 2016).

Os AINE, incluindo os inibidores seletivos de Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), são muito úteis no que tange ao alívio da dor e diminuição da inflamação e da incapacidade articular, devendo ser utilizados em doses máximas até a resolução da crise. Todavia, quando se atinge dois dias com ausência de





sintomas, a dose deve ser reduzida de forma progressiva. A posologia recomendada dos AINE, inicialmente, é: Naproxeno 500 miligramas (mg) duas vezes ao dia, Indometacina 50 mg três vezes ao dia ou Colecoxib 800 mg seguido de 400 mg duas vezes ao dia. A fim de se reduzir os riscos de danos gastrointestinais, já que os AINE são utilizados em altas doses, pode-se usar inibidores da bomba de prótons (DTB, 2018; SIVERA *et al.*, 2017; WILSON & SASEEN, 2016).

Quando se trata da Colchicina, o medicamento deve ser utilizado de 12 a 36 horas após os primeiros sintomas e por via oral, visto que sua administração endovenosa é tóxica. A posologia recomendada é de 1 mg + 0,5 mg depois de 1 hora, seguido de 0,5 mg até 3 vezes ao dia. Devido às interações medicamentosas, seu uso deve ser evitado caso haja utilização concomitante de inibidores da CYP3A4 e da glicoproteína-P; a cautela também é necessária caso o paciente faça uso de estatinas ou possua insuficiência renal ou doença hepática, dado que, nessas enfermidades, a colchicina também é usada na profilaxia de exacerbação. Assim, é recomendado, antes de iniciar a terapia, realizar a análise das funções renal e hepática (DALBETH *et al.*, 2016; NEOGI, 2016).

Já os corticoides atuam na supressão da resposta inflamatória e podem ser administrados por diversas vias. Entretanto, a injeção de corticoide intra-articular posteriormente à aspiração da articulação é o tratamento ideal para a crise aguda de gota, dado que, enquanto a aspiração minimiza a dor, o corticoide gera maiores efeitos locais. Um corticoide amplamente utilizado no tratamento da gota é a Prednisolona, administrada na posologia de 30 - 35 mg ao dia, por cinco dias (AZEVEDO *et al.*, 2017).

Outra opção de tratamento para a gota aguda consiste nos inibidores da

Interleucina-1 (IL-1), que é uma citocina relacionada com a inflamação gotosa. Os medicamentos que possuem esse mecanismo de ação são a Anakinra, Canakinumabe e Rilonacepte, contudo estes são utilizados somente quando os demais agentes supracitados são ineficazes, contraindicados ou há impossibilidade do uso dos mesmos no tratamento (DALBETH *et al.*, 2016; SIVERA *et al.*, 2017).

No que tange ao controle da gota crônica, indica-se o tratamento hipoureциante ULT (*Urate-lowering therapy*), que visa reduzir os níveis circulantes de urato para baixo do ponto de saturação, sendo isso possível, por exemplo, com uso de inibidores da xantina oxidase, enzima que catalisa a formação de urato. Essa terapêutica é indicada em casos de tofos gotosos, crises de gota frequentes, litíase urinária e pacientes com doença renal crônica com estádios de 2 a 5 (GUIMARAES, 2017; DALBETH *et al.*, 2016; WILSON & SASEEN, 2016).

Para a realização do tratamento hipoureциante, indica-se o uso de Alopurinol, que é uma droga de primeira linha, disponível no Brasil, que deve ser administrada 100 mg/dia com aumentos progressivos de 100 mg a cada 2 a 5 semanas. Entretanto, deve-se ressaltar que o uso de alopurinol pode causar efeitos adversos em até 20% dos pacientes como, por exemplo, intolerância gastrointestinal, diarreia, náuseas, exantema, elevação das transaminases e fosfatase, síndrome de hipersensibilidade, síndrome de Steven-Johnson, eosinofilia, vasculite e falência de órgãos (AZEVEDO *et al.*, 2017; GUIMARAES, 2017). Segundo Sivera *et al.* (2017), as reações alérgicas estão relacionadas à dose inicial de Alopurinol, juntamente com a coexistência de insuficiência renal.

Outro medicamento utilizado no Brasil com esse fim é a Benzobromarona, a qual



visa diminuir os níveis de ácido úrico sanguíneo por meio do aumento da quantidade de ácido úrico na excreção renal, o que auxilia a dissolver os tofos e a prevenir depósitos de ácido úrico nas articulações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019).

Além do âmbito medicamentoso, a gota também possui algumas medidas gerais de tratamento que atuam nos fatores de risco modificáveis para a doença, de forma a minimizar a quantidade de ácido úrico no sangue. Entre elas estão a redução do peso, o estímulo à regularidade do exercício físico,

estímulo à redução no consumo de gordura saturada, refrigerantes, doces e sal, assim como de alimentos ricos em purinas de origem animal, como extrato de carne e vísceras (coração, rim e fígado), haja vista que a alteração no metabolismo das purinas culmina em elevação do ácido úrico; estímulo à minimização no uso de bebidas alcóolicas e hidratação eficaz. É imprescindível que o paciente confie no seu tratamento a fim de que se tenha uma maior adesão aos medicamentos e às orientações propostas (GUIMARÃES, 2017; ROBINSON *et al.*, 2016).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABHISHEK, A. *et al.* Gout-a guide for the general and acute physicians. **Clinical Medicine Journal**. v.17, n.1, p. 54-59, 2017.
- AZEVEDO, V. F. *et al.* Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 346-355, 2017.
- BARROS, S. B. C. Gota: aspectos básicos e principais complicações clínicas. **Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos**. v. 3, n. 1, p. 32-40, 2018.
- BUTLER, F. *et al.* The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. **Journal of Personalized Medicine**, v.11, n.3, 2021.
- CHEN, J. *et al.* The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout. **Iranian Journal of Immunology**, v.14, n. 2, p. 90-98, 2017.
- DALBETH, N. *et al.* Gout. **Nature Reviews Disease Primers**. v.5, n.69, p.1-17, 2019.
- DALBETH, N. *et al.* Gout. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2039-2052, 2016.
- DEHLIN, M. *et al.* Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. **Nature Reviews Rheumatology**. v. 16, n. 7, p. 380–390, 2020.
- DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN (DTB). An update on the management of gout. **The British Medical Journal**. v.54, n.1, p.9-13, 2018.
- FERNANDES, E. *et al.* Relevant aspects of imaging in the diagnosis and management of gout. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 57, n. 1, p. 64-72, 2017.
- GUIMARÃES, F. G. Tratamento da Gota na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 12, n. 39, p. 1-8, 2017.
- KUO, C. F. *et al.* Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. **Nature Reviews Rheumatology**. v. 11, n. 11, p.649-62, 2015.
- LYNGDOH, T. *et al.* Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional mendelian randomization approach. **PLoS One**. v.7, 2012.
- MACFARLANE, L. A.; KIM, S. C. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. **Rheumatic diseases clinics of North America**. v.40, n.4, p.581-604, 2014.
- MERRIMAN, T. R. *et al.* The Genetic Basis of Gout. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v.40, n.2, p.279–290, 2014.
- NEOGI, T. Gout. **Annals of Internal Medicine**., v.165, n.1, p. 1-16, 2016.
- ROBINSON, P. C. *et al.* The management of gout: Much has changed. **The Royal Australian College Of General Practitioners**, v.45, n.5, p.299-302, 2016.
- RODDY, E.; CHOI, H. K. Epidemiology of gout. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v.40, p.155–75, 2014.
- RYU, K. A. *et al.* Comparison of nutrient intake and diet quality between hyperuricemia subjects and controls in Korea. **Clinical Nutrition Research**. v.3, n.1, p.56–63, 2014.
- SIVERA, F. *et al.* Gout: Diagnosis and treatment. **Medicina Clínica**, v. 148, n.6, p. 271-276, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Gota - Cartilha da Arthritis Foundation. São Paulo: SBR, 2019. 8p. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/gota/>. Acesso em: 30 jun. 2021.
- TU, F. Y. *et al.* Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan. **Joint Bone Spine**. v. 82, p. 45–51, 2015.
- WANG, M. *et al.* A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. **Clinical Rheumatology**. v.32, n.11, p.1641–1648, 2013.
- WILSON, L.; SASEEN, J. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. **Pharmacotherapy**. v. 36, n.8, p. 906–922, 2016.





A pluralidade do  
cuidado médico na  
Atenção Básica

## CAPÍTULO 07

# HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

**DANIEL DE SOUSA ANDRADE<sup>1</sup>**

**ANA CAROLINA DE ALCÂNTARA<sup>1</sup>**

**GABRIEL JUNQUEIRA GUIMARÃES<sup>1</sup>**

**GABRIEL LEITE DE CASTRO VIEIRA<sup>1</sup>**

**JULIA CRISTINA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>**

**PAULINE CHRISTINA CAMPOS MARTINS FERREIRA<sup>1</sup>**

**PEDRO CHAMON PACHECO<sup>1</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>3</sup>**

1. Universidade Federal de Ouro Preto.

2. Faculdade de Medicina do Vale do Aço.

*Palavras-chave: Hipertensão; Atenção Primária à Saúde; Hipertensão/terapêutica*



## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como uma doença de caráter crônico e etiologia multifatorial. É caracterizada por níveis pressóricos anormais e persistentemente elevados, em que a pressão arterial sistólica (PAS) é igual ou maior a 140 mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) é igual ou maior a 90 mmHg, sendo que tais elevações podem ocorrer de maneira concomitante ou isoladas para que um indivíduo seja considerado hipertenso (BARROSO *et al.*, 2020).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que os principais grupos afetados pela HAS são os negros e as populações com baixas condições socioeconômicas. Idade avançada, sexo feminino, alto consumo de sódio e de álcool, excesso de peso, sedentarismo, tabagismo e fatores genéticos são outros fatores de risco para a HAS (FIÓRIO, 2020). No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico n° 27, 2020, do Ministério da Saúde, a HAS acomete 55,4% dos brasileiros com 60 anos ou mais residentes em capitais e no Distrito Federal.

A HAS é uma doença subdiagnosticada por, inicialmente, cursar com poucos ou nenhum sintoma. Quando não tratada de forma adequada, pode evoluir com lesões em órgãos-alvo (LOA), que acometem cérebro, coração, rins e vasculatura. Assim, quadros como insuficiência cardíaca (IC), acidentes vasculares encefálicos (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), doença arterial periférica e nefropatias podem ocorrer. Isso onera de forma muito relevante o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, uma vez que se trata de atendimentos que envolvem as atenções secundária e terciária em saúde, as mais custosas dentre toda a hierarquização do SUS (BARROSO *et al.*, 2020).

A elevação sustentada da pressão arterial (PA) é um fator de risco direto, contínuo e independente para as doenças cardiovasculares, compondo todas as calculadoras de risco cardiovascular disponíveis (FIÓRIO, 2020). Além da elevada prevalência e da alta morbimortalidade associada à HAS, os altos custos para o SUS fazem com que a doença seja um constante desafio para as políticas públicas em saúde, que devem sempre preconizar prevenção, detecção precoce e terapêutica adequada (MENEZES *et al.*, 2020).

Enquanto primeira referência nas situações de saúde e doença, a atenção primária em saúde (APS) tem um papel crucial na promoção de saúde e na prevenção de doenças, bem como na formulação de estratégias de rastreamento e de diagnóstico da HAS. Com isso, em acordo com o preconizado pelo Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis, a APS deve organizar-se através de linhas de cuidado, que são oferecidas de forma organizada e contínua pelo SUS. Elas reúnem protocolos indispensáveis para o cuidado continuado, com vistas à prevenção primária, secundária e terciária dos agravos (VENANCIO *et al.*, 2016).

Assim, a APS exerce papel crítico no que se refere à detecção precoce e ao manejo da HAS, o que, em última instância, evita eventos cardiovasculares adversos e complicações inerentes à doença não tratada. A organização em linhas de cuidado bem estabelecidas é crucial para direcionar e padronizar a conduta dos profissionais, visando garantir a detecção precoce e evitar ao máximo os diagnósticos tardios, em estágios já com complicações e LOA estabelecidas (MENEZES *et al.*, 2020; VENANCIO *et al.*, 2016).



## EPIDEMIOLOGIA

Segundo a OMS (2021), estima-se que 1,13 bilhões de pessoas no mundo tenham HAS, com apenas 20% dos indivíduos hipertensos mantendo tal condição crônica controlada. A hipertensão é líder em causa de morte prematura em todo o mundo e a prevalência de HAS nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento está aumentando. Nesses países, a prevalência da HAS na população adulta é de, respectivamente, 31% e 25% (MILLS *et al.*, 2020).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revelou que 23,9% dos indivíduos acima de 18 anos tinham diagnóstico de HAS em 2019, sendo 21,1% entre os homens e 26,4% entre as mulheres. O maior percentual no sexo feminino pode ser explicado pelo fato de que, culturalmente, as mulheres brasileiras têm maior autocuidado e, portanto, buscam mais a assistência médica e recebem mais diagnósticos (IBGE, 2020).

Na PNS realizada em 2013, a prevalência de HAS foi de 21,4% e o aumento observado em 2019 se deve à ampliação do acesso ao diagnóstico, ao envelhecimento da população e ao aumento do excesso de peso no Brasil (FIÓRIO *et al.*, 2020). Ainda assim, a prevalência de HAS entre os brasileiros encontra-se abaixo da média dos países subdesenvolvidos. Entretanto, é possível que esses números estejam subestimados, uma vez que a HAS é uma doença silenciosa e muitos indivíduos podem ser hipertensos assintomáticos e sem diagnóstico (MILLS *et al.*, 2020).

Dos hipertensos autorreferidos brasileiros, 66,4% fazem acompanhamento pelo SUS, sendo os postos de saúde a unidade médica mais utilizada para tal. Esses dados evidenciam o SUS e a APS como estruturas

de cuidado fundamentais no controle de HAS no país (IBGE, 2020).

Os principais fatores de risco para a HAS são: idade, escolaridade e raça (características sociodemográficas), índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, tabagismo, sedentarismo, dieta hipersódica, etilismo, estresse (características antropométricas e estilo de vida), diabetes, histórico de infarto, histórico familiar de HAS e depressão (características de saúde prévia) (MARQUES *et al.*, 2019).

Assim, a partir do levantamento de dados epidemiológicos sobre a HAS, é possível traçar estratégias, através de políticas públicas, para controle e prevenção da doença. Considerando que o Brasil é um país diverso, que contém regiões que demandam intervenções específicas, o modelo de atenção exercido pelo SUS, com caráter descentralizado e regionalizado, com unidades básicas de saúde (UBS) próximas à população local, é potencialmente eficiente para promoção de saúde localizada e retenção do indivíduo no serviço, além de consequente controle de condições crônicas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

A pressão exercida pelo sangue na parede dos vasos é resultado de diferentes forças que atuam sobre o sistema circulatório, as quais visam garantir a perfusão sanguínea adequada aos tecidos. Há diferentes componentes capazes de influenciar na PA os quais podem desencadear uma condição patológica. Fatores genéticos, ambientais, hormonais, vasculares, renais e neurais atuam de forma a estabelecer a PA, que, quando acima dos valores de 140/90 mmHg, caracterizam a HAS (WILLIAMS *et al.*, 2018).



A PA é o resultado do produto entre a resistência vascular periférica (RVP) e o débito cardíaco (DC). O sistema nervoso autônomo (SNA), através dos neurotransmissores noradrenalina e acetilcolina, promove a alteração da frequência cardíaca e, conseqüentemente, do DC. Além disso, a noradrenalina atua na musculatura dos vasos, promovendo vasoconstricção e alterando RVP. Dessa forma, o SNA é um dos controladores da PA, uma vez que é capaz de alterar tanto o DC, como a RVP. Esse controle é essencial para a garantia da homeostase, mas, quando hiperativado, pode desencadear a HAS (BRASILEIRO FILHO, 2016).

A disfunção endotelial é outro importante fator que leva ao desenvolvimento da HAS. Alterações na parede vascular afetam diretamente os fatores que promovem a contratilidade arterial, como a degradação da elastina e a liberação do vasodilatador óxido nítrico, o que altera a RVP. O sistema arterial perde sua capacidade de complacência, haja vista o enrijecimento e a menor capacidade vasodilatadora da parede dos vasos. Dentre os principais condições que ocasionam essa disfunção, cita-se o diabetes mellitus, a síndrome metabólica, a hipercolesterolemia, o tabagismo, o sedentarismo e a própria HAS (YUGAR-TOLEDO *et al.*, 2015).

A aterosclerose é outro importante fator para o desenvolvimento da HAS. A disfunção endotelial causa a formação de placas ateroscleróticas, uma vez que a agressão ao endotélio gera uma resposta inflamatória que leva à agregação de macrófagos, redes de fibrina, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), cálcio e outros elementos sanguíneos, os componentes da placa. Isso promove aumento da RVP e, conseqüentemente, aumenta a chance de desenvolvimento da HAS (BRASILEIRO FILHO, 2016).

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) é responsável pela manutenção

da estabilidade hemodinâmica por meio do controle da pressão sanguínea, do volume de sangue e pelo equilíbrio de sódio e potássio. Ele é o principal fator envolvido na fisiopatogênese da HAS. Quando há queda dos níveis intratubulares de sódio, hipotensão na arteríola aferente ou ativação simpática, a renina é liberada pelo rim, com vistas a converter o angiotensinogênio em angiotensina I, a qual será convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II. A angiotensina II eleva a pressão arterial por meio da vasoconstricção arteriolar e da estimulação da secreção da aldosterona. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio, com conseqüente reabsorção de água e hipervolemia. Se ocorrer um defeito em qualquer componente desse sistema, há um aumento da pressão arterial acima dos valores normais (TE RIET *et al.*, 2015).

Outro fator relevante para o aumento da PA é o aumento da concentração de sódio, que pode ser elevado pelo consumo excessivo, o que aumenta a osmolaridade plasmática e o volume plasmático. A maior pré-carga aumenta o débito cardíaco, um dos componentes da PA. Pode existir, ainda, alguma alteração no transporte de íons nas membranas das células musculares de arteríolas, elevando a quantidade de sódio e de cálcio intracelular. Ao elevar o cálcio dentro dessas células, aumenta-se a contratilidade arteriolar e, conseqüentemente, a RVP (BRASILEIRO FILHO, 2016).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria das vezes, a HAS é assintomática. O sintoma considerado mais frequente é a cefaleia, de característica suboccipital, pulsátil, que ocorre nas primeiras horas da manhã e vai desaparecendo com o passar do dia. Em alguns casos de HAS de



evolução acelerada, podem ocorrer sintomas como sonolência, confusão mental, distúrbios visuais, náuseas e vômitos. Outros sintomas, como epistaxe e escotomas cintilantes, zumbidos e fadiga, apesar de comuns, são inespecíficos, não sendo considerados determinantes para o diagnóstico da hipertensão (OIGMAN, 2014).

Não raro, a elevação da PA cursa com alterações funcionais e estruturais em órgãos alvo como coração, vasos sanguíneos, encéfalo, olhos e rins (SILVA *et al.*, 2018). Quanto ao coração, coronariopatias, hipertrofia do ventrículo esquerdo e IC são relevantes manifestações clínicas da HAS, principalmente se não tratada por longos períodos. Corações aumentados consomem mais oxigênio, o que, em muitos casos, gera isquemia miocárdica. Com isso, os hipertensos apresentam maior incidência de angina, IAM e outros eventos isquêmicos graves (STEFANINI & BROLLO, 2014).

No encéfalo, a hipertensão é o principal fator de risco para AVE, sobretudo o hemorrágico (AVEh). No AVE isquêmico, é comum que a PA se reduza espontaneamente em um período de 90 a 120 minutos durante a fase aguda. Já no AVEh, o aumento da PA eleva os riscos de expansão do hematoma e de morte, além de piorar o prognóstico da recuperação neurológica (BARROSO *et al.*; 2020).

Em relação aos rins, a HAS está entre um dos principais fatores de risco para insuficiência renal (IR) crônica no mundo. No Brasil, a hipertensão tem sido identificada em 34% dos pacientes em diálise e constitui a principal causa de falência renal tratada por esse processo (PINHO *et al.*, 2015).

Nos olhos ocorre a retinopatia hipertensiva, que corresponde a alterações nos vasos sanguíneos da retina em indivíduos hipertensos. Nela, ocorrem exsudatos, hemorragias,

isquemias, espasmos, além de neoformação vascular, reduzindo a acuidade visual. Pode, ainda, cursar com opacificações do cristalino, elevação da pressão intraocular, rubeose de íris e glaucoma de ângulo aberto (MENEZES & MORAIS; 2020).

Por fim, tem-se as urgências e emergências hipertensivas, que são situações clínicas sintomáticas em que há acentuado aumento da PA, com LOA aguda e progressiva e risco iminente de morte. Pode ocorrer encefalopatia hipertensiva, dissecação de aorta, edema agudo de pulmão, síndromes coronarianas agudas, eclâmpsia, IR aguda e anemia hemolítica microangiopática sintomática (STEFANINI & BROLLO, 2014).

## DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar a HAS, deve-se dominar a técnica de aferição correta da PA. O ideal é a medição com esfigmomanômetros oscilatórios ou auscultatórios calibrados. O tamanho do manguito deve estar adequado às dimensões do braço do paciente, especialmente nos obesos, cuja utilização de manguitos nas proporções tradicionais do adulto pode levar a mensurações erroneamente elevadas. No **Quadro 7.1**, estão as dimensões adequadas do manguito. Na primeira consulta do paciente, a aferição deve ser feita nos dois braços, devendo-se considerar o maior dos valores obtidos (MALACHIAS *et al.*, 2016).





**Quadro 7.1** Dimensões adequadas do manguito, de acordo com a circunferência braquial aferida no ponto médio entre o acrômio e o olecrano

Circunferência (cm)	Manguito	Dimensões em cm (largura x comprimento)
≤ 6	Recém-nascido	3 x 6
6-15	Criança	5 x 15
16-21	Infantil	8 x 21
22-26	Adulto pequeno	10 x 24
27-34	Adulto	13 x 30
35-44	Adulto grande	16 x 38
45-52	Coxa	20 x 42

**Fonte:** Adaptado de Barroso *et al.*, 2020.

O diagnóstico e a classificação da hipertensão são feitos, inicialmente, de acordo com os valores obtidos na aferição da PA no consultório em, pelo menos, duas consultas distintas. A partir dos resultados, o paciente poderá ser enquadrado em uma das

categorias dispostas no **Quadro 7.2**, sendo que a presença de apenas uma das pressões (sistólica ou diastólica) na categoria indicada já é o suficiente para a classificação (BARROSO *et al.*, 2020).

**Quadro 7.2** Classificação da PA de acordo com a aferição feita em consultório para indivíduos maiores de 18 anos

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
PA ótima	<120	<80
PA normal	120 a 129	80 a 84
Pré-hipertensão	130 a 139	85 a 89
Hipertensão – Estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão – Estágio 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensão – Estágio 3	≥180	≥110

**Fonte:** Adaptado de Barroso *et al.*, 2020.

Pacientes que, após a aferição da pressão no consultório, forem classificados como pré-hipertensos ou como hipertensos nos estágios 1 e 2, podem ser encaminhados para outros testes diagnósticos, visando mitigar possíveis fenômenos que afetam a precisão

da leitura. A Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA), que preconiza a medição da PA pelo próprio paciente de forma repetida e diária antes do café da manhã e antes do jantar, e a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA),



que é a aferição automática e sistematizada da PA durante 24 horas, também são métodos utilizados para a confirmação diagnóstica. Ambos são mais precisos e reprodutíveis, sendo os melhores preditores do RCV do paciente (TOMITANI *et al.*, 2021).

Os fenômenos conhecidos como Efeito do Avental Branco (EAB) e o Efeito de Mascaramento (EM) são clássicos dificultadores na obtenção do diagnóstico e classificação correta da HAS, já que promovem diferenças entre as pressões reais e as pressões obtidas em consultório. Indivíduos que sofrem com o EAB possuem valores de PA medida em consultório superior àqueles mantidos normalmente. Já os pacientes com EM, possuem a PA de consultório mais baixa do que a PA real do dia a dia (PIOLI *et al.*, 2018).

Os pacientes diagnosticados com hipertensão devem ser acompanhados pela equipe de saúde para que ele tenha uma assistência adequada, o que permite a detecção precoce das LOA e evita a sua progressão. Todo paciente com diagnóstico de HAS deve ter seu RCV calculado, além da investigação de LOA já instaladas (BARROSO *et al.*, 2020).

Quanto à propedêutica complementar, deve-se realizar a dosagem de ureia e creatinina séricas, potássio, sódio, glicemia e perfil lipídico. Além disso, eletrocardiograma, ecocardiograma e fundoscopia também devem compor o protocolo, buscando sempre detectar precocemente as LOA e prevenir a evolução para doenças renais e cardíacas acentuadas (UNGER *et al.*, 2020).

## TRATAMENTO

A primeira etapa do tratamento da HAS consiste em modificações no estilo de vida. Cessação do tabagismo, alimentação saudável, com pouco sódio, consumo de frutas e hortaliças, leites e derivados com poucos lipídeos e cereais integrais, perda de peso

para os pacientes com  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ , além da prática de exercícios físicos de intensidade moderada devem ser implementados e o paciente reavaliado após três meses. Se a meta pressórica não for alcançada após esse prazo ou o paciente for classificado com hipertensão grau II ou III, a terapia farmacológica deve ser imediatamente iniciada (WILLIAMS *et al.*, 2018).

A proteção cardiovascular é o principal objetivo do tratamento medicamentoso e ela é alcançada com a redução da pressão arterial. Os principais anti-hipertensivos utilizados são bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), diuréticos (DIU), inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), sendo os betabloqueadores (BB) e outros, como alfabloqueadores, antagonistas de ação distintos, o que gera ações sinérgicas e inibição da ativação aldosterona e simpatoalíticos de ação central utilizados em situações específicas. Os tratamentos devem ser mantidos por, no mínimo, 4 semanas, sem alterações, para se avaliar a resposta e a necessidade de ajustes (BARROSO *et al.*, 2020). Os principais anti-hipertensivos utilizados na atenção básica no Brasil, que são disponibilizados de forma gratuita pelo SUS, doses e indicações, estão descritos no **Quadro 7.3**.

A monoterapia é a escolha para pacientes com HAS estágio 1 de RCV baixo, pessoas idosas e indivíduos frágeis. Deve-se escolher entre DIU, BCC, iECA e BRA (WILLIAMS *et al.*, 2018).

A combinação medicamentosa é a estratégia terapêutica efetiva para a maioria dos hipertensos. Inicialmente, deve-se combinar 2 medicamentos que tenham mecanismos de mecanismos contrarregulatórios. Caso a meta terapêutica não seja alcançada, ajustes de



doses e/ou a combinação tripla de medicamentos são indicados (BARROSO *et al.*, 2020).

Se HAS estágio 1 de RCV moderado a alto ou estágios 2 e 3, ou, ainda, se a monoterapia não atingir as metas previstas, deve-se

realizar associação entre iECA ou BRA com BCC ou DIU. Caso seja necessária mais uma associação, BBC + DIU + iECA ou BRA constitui uma excelente opção. Pode ser acrescentada como quarta droga a espironolactona (MALACHIAS *et al.*, 2016).

### Quadro 7.3 Principais anti-hipertensivos utilizados na atenção básica no Brasil

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE DIÁRIA TOTAL (mg)	FREQUÊNCIA DE TOMADAS POR DIA	INDICAÇÕES DE USO E PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS
DIU tiazídicos e similares	Hidroclorotiazida	25-50	1	Doses elevadas aumentam a diurese sem acrescentar ação anti-hipertensiva
	Clortalidona	12,5-25	1	
DIU de alça	Furosemida	20-240	1-3	Pacientes com IRC, IC congestiva e em situações de retenção de líquidos, como edema agudo de pulmão. Espolia potássio. Avaliar uso concomitante com poupador de potássio para evitar alterações na concentração do íon.
DIU poupadores de potássio	Espironolactona	25-100	1-2	Retém potássio. Se associada ao uso de iECA/BRA ou em pacientes com IRC, aumenta ainda mais a chance de hiperpotassemia.
BCC diidro-piridínicos	Anlodipino	2,5-10	1	Evitar o uso se IC com fração de ejeção reduzida. Pode causar câimbras sob esforço e edema em membros inferiores
BCC não diidro-piridínicos	Verapamil	120-360	1-2	Evitar associação com BB e o uso em pacientes com bradicardia
iECA	Captopril	25-150	2-3	Risco de malformações fetais: não usar em gestantes. Não associar com outros inibidores do SRAA, exceto espironolactona na ICC. Realizar monitorização da função renal no início do uso em pacientes com IR: risco de aumento de ureia e creatinina séricas devido à redução inicial da taxa de filtração glomerular. Tosse seca persistente.
	Enalapril	5-40	1-2	
BRA	Losartana	50-100	1-2	Mesmas dos iECA, exceto pela tosse.
	Valsartana	80-320	1	
BB não cardiosseletivos	Propranolol	80-320	2-3	Não retirar de forma abrupta para evitar taquicardia reflexa e mal-estar.



BB cardiosseletivos	Carvedilol	12,5-50	1-2	Tem efeito alfabloqueador e gera menor bradicardia
	Atenolol	50-100	1-2	
Simpatolíticos de ação	Metildopa	500-2000	2	Único seguro para uso na gravidez.
Alfabloque- adores	Prazosina	1-20	2-3	Pode provocar hipotensão ortostática. Iniciar com doses baixas e titular a dose a cada 2 dias.
Vasodilatadores diretos	Hidralazina	50-200	2-3	Síndrome lúpus-like em doses elevadas. Retenção de sódio e água, hipervolemia e taquicardia reflexa: associar com diurético de alça.
Inibidores diretos da renina	Alisquireno	150-300	1	Mesmas dos iECA e BRA,

**Fonte:** adaptado de Barroso *et al.*, 2020.

Pacientes que estão com PA não controlada usando doses máximas de três ou mais classes de medicações, incluindo iECA ou BRA, BCC e DIU, em quem a pseudoresistência foi excluída, são considerados portadores de HAS resistente (FEITOSA *et al.*, 2020).

Em idosos, deve-se analisar a existência de comorbidades, contraindicações específicas, prováveis interações medicamentosas e o custo-benefício, bem como a disponibilidade do fármaco e a experiência clínica com o mesmo. O anti-hipertensivo inicial poderá ser DIU tiazídico, BCC, iECA ou BRA (FEITOSA-FILHO *et al.*, 2019)

O médico tem o dever de esclarecer minuciosamente os possíveis efeitos colaterais de cada medicação, além das etapas da terapia medicamentosa. A falta de adesão ao tratamento tem como principal consequência o descontrole da HAS, o que leva ao aumento das LOA e da morbimortalidade cardiovascular. Essas consequências têm grande impacto econômico pois geram maiores gastos com atendimentos especializados de

saúde e com aposentadorias precoces (RÊGO *et al.*, 2018).

Assim, a adoção de estratégias que promovam uma melhor adesão ao tratamento anti-hipertensivo, seja isoladamente ou em conjunto, tem como finalidade a mudança desse cenário. Entre todas as estratégias disponíveis, as mais factíveis de serem implementadas no Brasil e com maiores evidências, ressaltam-se: automedida da PA, esquemas posológicos com maior comodidade, incluindo menores doses possíveis, tomada em dose única diária, associação de anti-hipertensivos em um mesmo comprimido, implementação de equipes multiprofissionais com médico, enfermeiro, farmacêutico, educador físico, nutricionista, psicólogo, assistente social e agentes comunitários de saúde (RÊGO *et al.*, 2018).





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROSO, W. K. S. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 116, n. 3, p.516-658, 2020.
- BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016. 1556p.
- FEITOSA, A. D. M. *et al.* Tratamento Medicamentoso da Hipertensão: Do Trio de Ouro ao Octeto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p.270-272, 2020.
- FEITOSA-FILHO, G. S. *et al.* Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.112, n.5, p.649-705, 2019.
- FIÓRIO, C. E. *et al.* Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.23, p.1-13, 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS**. Informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.89p.
- MALACHIAS, M. *et al.* Diagnóstico e Classificação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p.7-13, 2016.
- MARQUES, A. P. *et al.* Prevalence of arterial hypertension in Brazilian adults and its associated factors and activity limitations: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**. v. 137, n. 4, 2019.
- MENEZES, L. M.; MORAIS, N. N. A. Achados de fundoscopia de pacientes diabéticos e/ou hipertensos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**. v.79, n.1, p.28-32, 2020.
- MENEZES, T. C. *et al.* de O. Prevalência, tratamento e controle da hipertensão arterial com método diferenciado de busca ativa. **Cadernos de Saúde Coletiva**. v. 28, n. 3, p. 325-333. 2020.
- MILLS, K. *et al.* The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**. v.16, p.223-237, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Volume: 51, Nº27**. Brasília: MS, 2020.
- OIGMAN, W. Sinais e sintomas em hipertensão arterial. **Jornal brasileiro de medicina**, v.102, n. 5, p.13-18, 2014.
- OLIVEIRA, J. L. *et al.* O combate à hipertensão arterial na estratégia e saúde da família: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Hypertension. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hypertension>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- PINHO, N. A. *et al.* Hipertensos com e sem doença renal: avaliação de fatores de renal. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, n.49 p.101-108, 2015.
- PIOLI, M. R. *et al.* White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. **Integrated Blood Pressure Control**, v. 11, p. 73-79, 2018.
- RÊGO, A. S. *et al.* Acessibilidade ao tratamento da hipertensão arterial na estratégia de saúde da família. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. v.39, 2018.
- SILVA, M. G. C. *et al.* Hipertensão arterial e cuidados com a saúde: concepções de homens e mulheres. **Psicologia, saúde & doenças**, v.19, n.2, p.435-452, 2018.
- STEFANINI, E.; BROLLO, L. Emergência hipertensiva nas síndromes coronárias agudas. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v.21, n.4, p.184-188, 2014.
- TE RIET, L. *et al.* Hypertension: Renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation Research**. v.166, p.960-975, 2015.
- TOMITANI, N. *et al.* Self-measured worksite blood pressure and its association with organ damage in working adults: Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP) worksite study. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.23, n.1, p.53-60, 2021.
- UNGER, T. *et al.* 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**. v.75, n.6, p.1334-1357, 2020.
- VENANCIO, S. I. *et al.* Atenção integral à hipertensão arterial e diabetes mellitus: implementação da Linha de Cuidado em uma Região de Saúde do estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Coletiva Physis**. v.26, n.1, p.113-135, 2016.
- WILLIAMS, B. *et al.* Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021-3104, 2018.
- YUGAR-TOLEDO, J. C. *et al.* Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 22, p. 84-92, 2015.



A pluralidade do  
cuidado médico na  
Atenção Básica

# CAPÍTULO 08

# DIABETES

**FERNANDA GENTIL MORAIS<sup>1</sup>**

**LETÍCIA JEBER MARRA<sup>1</sup>**

**ANNA JULIA LELES MENDES<sup>2</sup>**

**BRUNA BRITO SILVA GONÇALVES<sup>2</sup>**

**BEATRIZ BARRETO DE ANDRADE<sup>3</sup>**

**JANAINA CERQUEIRA DE PAIVA<sup>4</sup>**

**LAURA COUTO ELEUTÉRIO AMARAL<sup>5</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>6</sup>**

1. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

2. Centro Universitário FIPMoc.

3. Faculdade de Medicina Estácio de Alagoinhas.

4. Centro Universitário UNIFAMINAS.

5. Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

6. Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO).

*Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Atenção Primária à Saúde; Diabetes Mellitus/terapêutica*



## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, resultante das disfunções na secreção ou na ação da insulina, hormônio que controla o nível de glicose no sangue. O DM consiste em um importante problema de saúde pública, sendo que sua alta prevalência e suas complicações determinam investimentos na prevenção, no tratamento e no controle desta doença (JESSICA *et al.*, 2021).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2019, uma em cada onze pessoas de 20 a 79 anos no mundo tinha DM, sendo que, destes, 50% desconhecem o diagnóstico. No ranking dos países com mais indivíduos diabéticos, o Brasil ocupa a quinta posição e é o país com maior número de pessoas diabéticas da América Latina (IDF, 2019). Além disso, essa patologia apresenta alta morbimortalidade e é a principal causa de insuficiência renal crônica (IRC), cegueira, doenças cardiovasculares e amputações de membros inferiores (ANNA *et al.*, 2019).

As manifestações clínicas do DM incluem polifagia, polidipsia, perda de peso e poliúria. Essas manifestações são conhecidas como os quatro P's do diabetes e são os sinais mais frequentes. Outros sintomas podem se manifestar em forma de fraqueza, alterações visuais súbitas, formigamento ou dormências nos membros inferiores e superiores, lesões cutâneas, infecções recorrentes e feridas de cicatrização lenta (BARBOSA & CAMBOIM, 2016).

O Diabetes Mellitus é classificado de acordo com sua etiologia e divide-se em tipo I (DM1), tipo II (DM2), DM gestacional (DMG) e de outras causas. Desses, o DM2 corresponde a 90% de todos os casos, sendo mais frequente em pessoas a partir dos 40 anos. Trata-se de uma doença com múltiplas

causas, com forte influência genética e de fatores ambientais, como falta de atividade física e hábitos dietéticos inadequados. Apesar do DM2 ser mais frequente na quarta década de vida, esse panorama está ganhando outra forma, sobretudo em países desenvolvidos, em decorrência do elevado consumo de açúcares, a alta prevalência da obesidade e do sedentarismo (FLOR & CAMPOS, 2017).

No Brasil, a Atenção Primária em Saúde (APS) realiza ações que previnem o diabetes e suas complicações. Essas têm como objetivo rastrear os indivíduos que possuem risco para desenvolver a doença e buscar aqueles que possuem esta patologia e as desconhecem. As ações também incluem acompanhar os pacientes já diagnosticados para avaliar a adesão ao tratamento, a evolução da doença e a prevenção de comorbidades (BRASIL, 2013).

## EPIDEMIOLOGIA

Estudos têm mostrado que nas últimas três décadas o diagnóstico de diabetes mais do que dobrou entre adultos. Todas as previsões feitas desde a década de 1990 foram subestimadas e, em 2019, mais de 460 milhões de pessoas em todo o mundo tinham diabetes, com estimativa de que em 2045 esse número será de aproximadamente 700 milhões de indivíduos (IDF, 2019). Esse incremento se deve, principalmente, ao aumento de DM2, em consequência aos processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional, uma vez que, entre os fatores de risco para essa doença, ocupa posição de destaque o excesso de peso e hábitos alimentares inadequados (ZIMMET *et al.*, 2014).

No Brasil, esse panorama não é diferente e as pesquisas indicam que o número de indivíduos com DM está aumentando. Em





2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde (MS), estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos ou mais receberam o diagnóstico médico de diabetes. Já em 2019, verificou-se que 7,7% da população adulta tiveram o diagnóstico, um número que equivale a 12,3 milhões de pessoas (IBGE, 2020).

Entre crianças e adolescentes a prevalência desta patologia também tem aumentado. Em 2017, mais de um milhão de crianças em todo o mundo tinham DM1 e os países com maior incidência foram Estados Unidos, Índia e Brasil. Já o DM2 é responsável por 10 a 50% dos casos de diabetes juvenil de início recente. No Brasil, apesar dos inquéritos nacionais mostrarem aumento da obesidade nos jovens, não existem dados precisos sobre a prevalência ou incidência de DM2 nessa população (IDF, 2019; IBGE, 2020).

Além da alta prevalência, o diabetes também é uma importante causa de mortalidade, sendo responsável por cerca de 4 milhões de mortes ao ano no mundo. Dentre as complicações crônicas na população brasileira, a carga de morbidade está relacionada principalmente a retinopatia diabética, neuropatia diabética, doenças cardiovasculares e IRC. Outra complicação comum é a lesão de membros inferiores, representando 20% das internações dos indivíduos com DM, que podem evoluir com amputação de membros. Cerca de 70% do total de amputações não traumáticas de membros inferiores na população brasileira é decorrente do diabetes (DUNCAN *et al.*, 2015; MUZY *et al.*, 2020).

Dados da PNS (2019) mostram que a Unidade Básica de Saúde foi o principal local em que as pessoas receberam assistência médica para diabetes. Entretanto, estudos mostram problemas na qualidade da atenção,

na realização de exames e no acesso aos serviços de saúde, que pode correlacionar-se ao aumento da incidência de complicações e maior número de internações e idas às emergências. Portanto, é possível inferir que o não cumprimento das ações previstas no protocolo de atenção ao diabético ocasiona piores condições de saúde a esses indivíduos (IBGE, 2020; MUZY *et al.*, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

O DM ocorre devido a distúrbios metabólicos que culminam em hiperglicemia, podendo relacionar-se à deficiência da produção de insulina, da sua ação periférica ou de ambos. Assim, a classificação do DM decorre principalmente de suas diferentes etiologias. O DM1 é de característica autoimune e poligênica, com ausência da produção de insulina, pois cursa com destruição das células  $\beta$  (beta) pancreáticas, sendo mais comumente diagnosticado em crianças e jovens. O DM1 pode ser subdividido nos tipos 1A e 1B, considerando a presença ou não de autoanticorpos circulantes (SBD, 2019, CHIANG *et al.*, 2014).

O DMG é aquele diagnosticado na gestação e se caracteriza por uma anormalidade endócrino-metabólica com redução da tolerância à glicose, por deficiência da insulina ou resistência na sua ação (MORAIS *et al.*, 2019). Existem ainda outras formas menos comuns de DM, cuja apresentação clínica depende da alteração de base que provocou o distúrbio no metabolismo de glicose. Entre as principais causas estão os defeitos genéticos que resultam na disfunção das células  $\beta$  ou na ação da insulina, as doenças do pâncreas exócrino e outras condições (VILAR, 2020).

O DM2, por sua vez, é uma enfermidade caracterizada por um quadro de resistência insulínica (RI) anterior ao desenvolvimento





da doença, o qual influi diretamente em uma disfunção pancreática e no desencadeamento da enfermidade. Assim, na maioria dos casos, o DM2 resulta de uma combinação de RI e falha da célula  $\beta$ , mas a contribuição de cada um desses fatores para o desenvolvimento da doença não é clara (VILAR., 2020; MAHAN & RAYMOND, 2018).

Até o momento, diversos genes com condições e funções metabólicas e imunológicas têm sido associados com as diferentes formas de diabetes, que vão além das já descritas e conhecidas usualmente. No entanto, o DM2 ainda constitui a grande maioria dos casos, carregando fatores genéticos associados a fatores ambientais, que podem contribuir para a grande parte da etiologia dessa doença, a qual é bastante prevalente no mundo (VANA *et al.*, 2019).

Em condições fisiológicas normais, a insulina se liga aos receptores celulares que desencadeiam a fosforilação em tirosina dos substratos de receptores de insulina, que promovem o deslocamento do transportador de glicose para a membrana celular. Já nos indivíduos acometidos pelo quadro de resistência insulínica, ocorre a fosforilação em serina e não em tirosina, o que influi na diminuição de sinalização da insulina e, conseqüentemente, na redução da captação de glicose sanguínea pelas células (WAJCHENBERG *et al.*, 2014).

Inicialmente pode haver um aumento compensatório na secreção da insulina, que mantém as concentrações normais de glicose. Dessa forma, os níveis endógenos de insulina podem ser normais, reduzidos ou aumentados, mas conforme a doença progride, esses níveis não são capazes de superar a resistência concomitante à insulina, resultando em hiperglicemia, com diminuição do transporte e metabolização da glicose nos tecidos hepático, muscular e adiposo (HAMMER & MCPHEE, 2015).

A resistência insulínica persistente é responsável por desencadear a perda de função das células  $\alpha$  (alfa) e  $\beta$ , localizadas nas ilhotas de Langerhans do pâncreas. Essas células são responsáveis pela produção de glucagon e insulina, que atuam no controle glicêmico sanguíneo e na homeostasia da glicose, respectivamente (VILAR, 2020). Além disso, o quadro constante de hiperglicemia gera lipotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático e ação de citocinas, fazendo com que ocorra uma maior autodestruição de células  $\beta$  (HAMMER & MCPHEE, 2015).

As contribuições relativas da RI e da deficiência de secreção das células  $\beta$  para o desenvolvimento de hiperglicemia variam de indivíduo para indivíduo. Assim, ocorrência do DM é determinada não somente por uma acentuação da RI, atribuível a fatores de risco como o excesso de peso, envelhecimento e sedentarismo, mas também, pela incapacidade do pâncreas em aumentar a secreção insulínica adequadamente em resposta à hiperglicemia (WAJCHENBERG *et al.*, 2014).

Sabe-se que na obesidade a secreção de insulina está aumentada, enquanto a captação hepática e a eficácia periférica da insulina diminuem. A elevada secreção de insulina está relacionada ao grau de obesidade, já a redução na depuração hepática e a resistência periférica ao hormônio estão relacionadas ao tipo de obesidade (obesidade visceral). Os ácidos graxos livres aumentados na circulação também inibem a depuração hepática de insulina, levando à hiperinsulinemia e à resistência periférica (MAHAN & RAYMOND, 2018).

Por fim, além das conseqüências supramencionadas, o quadro de RI, em conjunto com a disfunção das células  $\alpha$  e  $\beta$  pancreáticas, faz com que ocorra um aumento do processo de gliconeogênese, o qual é caracterizado pela produção de glicose



através de compostos presentes no fígado. Além disso, a glicogenólise – processo de conversão de glicose em glicogênio – fica comprometida, devido à perda de sensibilidade à insulina. Assim, ocorre uma produção excessiva de glicose pelo fígado, devido à resistência insulínica neste órgão, o que aumenta, ainda mais, a taxa de glicose sanguínea (VILAR, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No DM, as manifestações clínicas são subdivididas em agudas e crônicas. Os sinais e sintomas agudos se desenvolvem principalmente pela hiperglicemia, o que ocasiona diversos quadros dependentes do grau de deficiência e resistência insulínica. Já as manifestações crônicas são decorrentes das angiopatias, como retinopatia, proteinúria, quadros isquêmicos coronários, cerebrovasculares e neuropatias (IDF, 2019).

Os sinais e sintomas clássicos da DM são os chamados “quatro Ps”, que incluem polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso sem explicação. Estes podem estar presentes em todos os tipos de diabetes, porém encontra-se mais frequentemente no DM1, com evolução para acidose metabólica e desidratação. Existem também sintomas menos específicos como visão turva, prurido vulvar, fadiga, fraqueza, infecções recorrentes e feridas de cicatrização lenta (BRASIL, 2013; BARBOSA & CAMBOIM, 2016).

A apresentação clínica do DM1 geralmente é abrupta, consistindo em hiperglicemia grave com evolução para cetoacidose, em especial quando há processos infecciosos, acometendo, principalmente, crianças e adolescentes (BRASIL, 2013). Já o DM2 tem um quadro clínico insidioso e mais brando, quando comparado ao DM1, em que a hiperglicemia pode permanecer

assintomática por muito tempo, desenvolvendo-se lentamente e raramente aliado a cetoacidose. Assim, muitas vezes a suspeita da doença é feita por uma manifestação tardia. Os sintomas se manifestam em geral em adultos com história de sobrepeso, obesidade e em pessoas com história familiar positiva para o DM2 (SBD, 2019).

## DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos de DM, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais. Assim, o diagnóstico do DM se baseia na detecção da hiperglicemia associado às manifestações clínicas clássicas, porém, principalmente no DM2, o diagnóstico é feito a partir de complicações crônicas devido ao diagnóstico tardio, como proteinúria, retinopatia, neuropatia, doença aterosclerótica ou até mesmo por infecções de repetição (BRASIL, 2013).

Na avaliação da hiperglicemia são utilizados alguns exames laboratoriais como a aferição da glicemia após jejum de 8 a 12 horas; o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), onde paciente ingere 75 gramas de glicose dissolvida em água, coletando uma amostra em jejum para a medição da glicemia e a outra após 2 horas da ingestão, avaliando assim a glicemia após a sobrecarga; e a Hemoglobina glicada (HbA1c), que reflete níveis glicêmicos dos últimos três meses e cuja medição independe do estado de jejum para a sua detecção. Existe ainda a Glicemia casual, ou Glicemia ao acaso, que é aquela avaliada em qualquer horário do dia, sem realização de jejum (SBD, 2019). Os valores de referência para cada um desses exames encontram-se descrito no **Quadro 8.1**:



Quadro 8.1 Valores laboratoriais para diagnóstico de DM

Exame/ Classificação	Glicemia em jejum	Glicemia Casual	TOTG	HbA1c
Normal	<100	< 200	< 140	< 5,7%
Risco aumentado (Pré diabetes)	$\geq 110$ e <126	-	$\geq 140$ e < 200	$\geq 5,7$ e < 6,5
Diabetes Mellitus	$\geq 126$	$\geq 200$ com sintomas clássicos	$\geq 200$	$\geq 6,5\%$

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 2019.

Os critérios diagnósticos para DM1 são semelhantes aos utilizados no DM2, entretanto nesses casos, a sintomatologia já chama muito mais a atenção. Quando não há sintomas, para a confirmação do diagnóstico, é importante a repetição do exame alterado. Caso o exame alterado venha acompanhado dos sintomas, já é confirmado o diagnóstico de DM (SBD, 2019). Quanto às categorias de pré-diabetes, além de conferirem risco aumentado para desenvolvimento de DM, também estão associadas a maior risco de doença cardiovascular e complicações crônicas (ADA, 2019a).

No caso de gestantes, o valor de corte da glicemia em jejum difere do considerado normal para não gestantes, sendo considerados normais valores inferiores a 92 mg/dL em qualquer fase da gestação. Sugere-se que gestante seja submetida a TOTG com 75 g de glicose após jejum calórico mínimo de 8 horas, entre 24 e 28 semanas de gestação, com coleta de glicose em jejum, 1 e 2 horas após sobrecarga. Nesse caso, considera-se para diagnóstico de DMG glicemias alteradas  $\geq 92$  mg/dL para o jejum,  $\geq 180$  mg/dL após 1 hora e  $\geq 153$  mg/dL após duas horas de sobrecarga (NICE, 2015; SBD, 2019).

## TRATAMENTO

Considerando-se o grande impacto que a DM tem na saúde pública mundialmente, é vital que a APS seja atuante em todos os pormenores que a rodeiam, especialmente em relação à prevenção dos fatores de risco, encorajando hábitos alimentares saudáveis, a prática regular de exercícios físicos e controlando o ganho de peso, com foco na identificação e tratamento de pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença (TROUT & McCOOL; HOMKO, 2019).

É importante estimular metodologias que assegurem a adesão ao tratamento, como o fortalecimento e manutenção da boa relação do médico com o paciente e seus familiares, o treinamento continuado da equipe multidisciplinar envolvida no cuidado, a decisão compartilhada de metas terapêuticas realistas e individualizadas, a educação em DM e a conscientização para que o paciente seja o principal responsável pelo gerenciamento dos seus cuidados e pelas escolhas racionais que fará, tornando possível o convívio com esta doença crônica (VIEIRA & SANTOS, 2020). Por conseguinte, a conduta inicial em praticamente todos os casos de DM é o incentivo ao autocuidado, com reforço positivo para adquirir bons hábitos de vida,



dieta equilibrada, exercícios físicos e o auto-monitoramento dos níveis de glicemia sem os quais o tratamento medicamentoso pode ser insatisfatório, ou até mesmo ineficaz (SO & CHUNG, 2017).

Em acréscimo a essas medidas, na maioria das vezes é necessário a adoção de terapias medicamentosas que serão baseadas na meta glicêmica ideal para o paciente de forma individualizada. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), o objetivo geral do tratamento no DM1 é a reposição hormonal, porquanto se manifesta mediante níveis séricos inadequados de insulina, normalmente eficaz quando é alcançada a meta de 6,5% nos valores da hemoglobina glicada. Já na terapia do DM2, é preciso considerar, e muitas vezes intervir, ao longo de todo o curso natural da doença. Dessa forma, a escolha dos hipoglicemiantes orais considera fatores como os mecanismos de resistência à insulina, grau de funcionalidade das células pancreáticas, até as comorbidades generalizadas de fundo metabólico (como as dislipidemias), e estrutural (lesões micro e macrovasculares), geralmente objetivando níveis de hemoglobina glicada menores do que 7,0%.

A insulinoterapia é iniciada quando há declínio funcional, parcial ou total, das células  $\beta$  pancreáticas, com incompetência na produção de insulina. No DM1, sua administração é indispensável e realizada em ocasião do diagnóstico de forma imediata, especialmente nos casos de cetonúria, quando o tempo limite para o início do tratamento é de 6 horas. Já no DM2, a utilização da insulina acontece de maneira gradativa, à medida que a doença progride, com possibilidade de delonga de meses a anos (SBD, 2019).

Assim, a reposição deve ser programada com uma dose de insulina basal (de ação lenta), a fim de evitar a hipoglicemia no

período entre as refeições, doses feitas no momento das refeições principais, e as doses de correção para compensar as alterações glicêmicas pré e pós-prandiais (de ação rápida e ultrarrápida). A dose diária varia de acordo com as características do paciente, sendo preconizado 0,5 a 1,0 U/Kg/dia inicialmente, aumentando até 1,0 a 2,0 U/Kg/dia, com possibilidade de redução no período chamado “lua-de-mel”, de remissão da doença (ADA, 2019b).

As aplicações de insulina podem ser efetuadas pelo uso de seringas, canetas ou bomba de infusão utilizando a via subcutânea, sendo as vias intramuscular e endovenosa reservadas para a resolução de urgências em ambiente hospitalar. Os locais recomendados são a região posterior dos braços, o quadrante superior lateral das nádegas, a face anterior e lateral superior das coxas, e a região periumbilical (com uma distância de três a quatro dedos da cicatriz umbilical), sendo relevante orientar sobre o rodízio dos pontos de aplicação para a prevenção de lipo-hipertrofia e alterações glicêmicas (PIMAZONI NETTO, 2017).

Em relação ao tratamento farmacológico do DM2, alguns critérios supracitados são utilizados para individualizar a escolha do melhor hipoglicemiante em cada caso. Contudo é importante salientar que a meta terapêutica e a prescrição não são fixas, em razão de se tratar de uma doença evolutiva e dependente de diversos fatores comportamentais (SBD, 2019). O **Quadro 8.2** traz os medicamentos hipoglicemiantes disponibilizados hoje pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e aprovados pela *American Diabetes Association* (2019b).

Além destes, outras classes medicamentosas disponíveis são as Metilglinidas, que assim como as sulfonilureias são secretagogos; os Inibidores da  $\alpha$ -Glicosidase, que dificultam a absorção de carboidratos na luz





intestinal; as Glitazonas, responsáveis por aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina; as Gliptinas (Inibidores da Enzima Dipeptil Peptidase 4 – DPP-4), que atuam através do aumento dos níveis do Peptídeo Semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) estimulando a síntese e secreção de insulina,

além de reduzir o glucagon circulante, assim como os Análogos do GLP-1, que também agem dessa forma, e em adição, promovem sensação de saciedade, por promoverem o retardo do esvaziamento gástrico (ADA, 2019b).

### Quadro 8.2 Medicamentos hipoglicemiantes

Medicamentos e Posologia (mg)	Mecanismo de ação	Capacidade de redução da HbA1c (%)	Efeitos adversos	Contraindicações
<b>BIGUANIDAS</b>				
<b>Metformina</b> 1.000 a 2.550  <b>Metformina XR</b> 1.000 a 2.550  <i>2 a 3 vezes/dia</i>	Diminui os níveis de glicose de produção hepática, resultando em menor sensibilização da ação da insulina	1,5 a 2	Efeitos GI (náuseas, vômitos e desconforto); Formulação XR (liberação prolongada) tem menos efeitos GI; Deficiência de vitamina B12 a longo prazo; Acidose láctica (risco raro).	Gestação; Insuficiência renal (TFG < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ); Insuficiência hepática, cardíaca ou pulmonar; Acidose grave.
<b>SULFONILUREIAS</b>				
<b>Glibenclamida</b> 2,5 a 20 <b>Gliclazida</b> 40 a 320 <b>Gliclazida MR</b> 30 a 120  <i>1 a 2 vezes/dia</i>	Estimula a secreção da insulina pelo pâncreas	1,5 a 2	Risco de hipoglicemia; Ganho ponderal.	Gestação; Insuficiência renal ou hepática.
<b>INIBIDORES DE SGLT-2</b>				
<b>Dapagliflozina</b> 5 a 10.  <i>1 vez/dia, em qualquer horário.</i>	Inibe a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais, pela inibição dos receptores SGLT-2; Promove glicosúria.	0,5 a 1	Infecção genital e urinária; Poliúria; Hipotensão pela depleção de volume e confusão mental; Aumento de LDL-c; Elevação transitória de creatinina sérica; Cetoacidose diabética.	Disfunção renal moderada a grave (TFG < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , de forma persistente – MDRD ou CICr ≤ 60 mL/min – Cockcroft-Gault)

**Legenda:** HbA1c: hemoglobina glicada; XR: *extended release* (liberação prolongada); GI: gastrointestinal; TFG: taxa de filtração glomerular; MR: *modified release* (liberação modificada); SGLT-2: inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MDRD: *modification on diet in renal disease* (modificação de dieta na doença renal); CICr: Clearance de creatinina. **Fonte:** adaptado de *American Diabetes Association (ADA)*, 2019b.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. **Diabetes Care**. v. 42, Suppl. 1, p.13-28, 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. **Diabetes Care**, v. 42; Suppl 1, p.90-102, 2019.
- ANNA, K. B. *et al.* Conhecimento sobre o diabetes e a atitude para o autocuidado de idosos na atenção primária à saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 24, p.125-136, 2019.
- BARBOSA, S. A.; CAMBOIM, F. E. F. Diabetes Mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações. **Temas em Saúde**. v.16, n.3, 2016.
- BRASIL. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Diabetes Mellitus**. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica. Brasília, 2013. 162p.
- CHIANG, J. L. *et al.* Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**. v.37, n.7, p.2034-2054, 2014.
- DUNCAN, B.B. *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.20, Suppl.1, p.190-101, 2017.
- FLOR, L.S.; CAMPOS, M.R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 20, n.1, 2017.
- HAMMER, G. D; MCPHEE S. J. **Fisiopatologia da Doença**. Uma Introdução à Medicina Clínica. McGRAW HILL, 2015. 784p.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS**. Informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.89p.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas**. Ninth edition 2019. Brussels: IDF, 2019. 176p.
- JESSICA, M. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**. v.37, n.5, 2021.
- MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2018. 1160p.
- meta-analysis. **Journal of Telemedicine and Telecare**. v.24, n.5, 2017.
- MORAIS, A. M. D. *et al.* Perfil e conhecimento de gestantes sobre o diabetes mellitus gestacional. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**. v.9, n.2, p.134-141, 2019.
- MUZY, J. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**. v.37, n.5, p.1-18, 2021.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period**. London: NICE Guideline, 2015. 40p.
- PIMAZONI NETTO, A. Recomendações sobre o tratamento injetável do diabetes: insulinas e incretinas. **Sociedade Brasileira de Diabetes**; p.1-32, 2017.
- SO C. F.; CHUNG J. W. Y. **Telehealth for diabetes self-management in primary healthcare – a systematic review and**.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: SBD, 2019. 491p.
- TROUT, K. K. *et al.* Person-centered primary care and type 2 diabetes: beyond blood glucose control. **Journal of Midwifery & Women's Health**. v.64, p.312–323, 2019.
- VANA, D. R. *et al.* Diabetes mellitus types: Key genetic determinants and risk assessment. **Genetics and Molecular Research**, v. 18, n. 2, p. 1-27, 2019.
- VIEIRA, J. F. F., SANTOS, P. Medication adherence in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. v.36, p.104-12, 2020.
- VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2020. 1176p.
- WAJCHENBERG B. L. *et al.* **Tratado de Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2014.1547p.
- ZIMMET, P. *et al.* Diabetes: a 21st century challenge. **The Lancet**. v.2, p.56–64, 2014.



# CAPÍTULO 09

## CISTITE

**ALINE VILELA DE OLIVEIRA PARANAÍBA<sup>1</sup>**  
**ANA LUIZA MIRANDA DA SILVA<sup>2</sup>**  
**FLÁVIA KRICHANÃ DOS SANTOS RANGEL<sup>3</sup>**  
**GABRIELLA LUDOVICO FRAGA<sup>4</sup>**  
**LAURA COMELI ORDONHO<sup>5</sup>**  
**LUCAS BRAGA DE ANDRADE<sup>4</sup>**  
**MARIANA ESTER DE MELO AMARAL<sup>6</sup>**  
**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>7</sup>**

1. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).
2. Faculdade de Minas (FAMINAS – BH).
3. Universidade Nilton Lins (UNL).
4. Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS).
5. PUC Campinas (PUCCAMP).
6. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG).
7. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).





## INTRODUÇÃO

A cistite figura entre as chamadas infecções do trato urinário inferior, trata-se de infecção com etiologia variada, mas geralmente o patógeno envolvido é a *Escherichia coli* por via ascendente. A sua importância se dá na medida em que leva a 1 milhão de atendimentos em serviços de emergência, resultando em 100 mil internações/ano (FERNANDES & HADDAD, 2019). Aproximadamente 50% das mulheres irão apresentar um episódio de cistite durante a vida e uma em cada três terá apresentado até 24 anos, tendo como expressivos fatores de risco a relação sexual, o uso de espermicidas, história de ITU na família ou durante a infância (BONKAT *et al.*, 2021).

Em geral, as cistites constituem-se de processos não complicados, sendo de fácil tratamento, tendo em vista que as bactérias mais frequentemente associadas são sensíveis à maioria dos antibióticos (BONKAT *et al.*, 2021).

Merece especial atenção o aparecimento dessas infecções durante a gestação, tanto pela sua razoável incidência, quanto pelas possíveis complicações e dificuldade de tratamento, devido a restrição de uso de alguns fármacos em função de sua toxicidade. Importa salientar que, embora a cistite seja considerada uma infecção não complicada, durante a gravidez deve ser considerada e tratada como tal. A prevalência das infecções do trato urinário, de uma maneira geral, ocorre entre os 21 e 30 anos, podendo ser explicada por comportamentos de cada fase da vida, bem como por questões fisiológicas (SANTOS *et al.*, 2018).

Em termos de sinais e sintomas, a cistite manifesta-se com disúria, ardor, polaciúria, urgência miccional, piúria e/ou mau cheiro. Os fatores de risco, que determinam a propensão para a infecção, variam de acordo

com a idade, podendo ser didaticamente divididos em fatores do período pré-menopausa – frequência das relações sexuais, número e variedade de parceiros, uso de espermicida e diafragma – e fatores do período pós-menopausa – deficiência de estrogênio, diminuição da flora vaginal, volume residual pós-miccional elevado e ITU prévia. A prevenção consiste justamente na correção de tais fatores (FERNANDES & HADDAD, 2019).

## EPIDEMIOLOGIA

As cistites estão entre as infecções bacterianas mais comuns adquiridas na comunidade e em hospitais, em que as mulheres são significativamente mais propensas a ser acometidas do que os homens. Estima-se taxa de 0,5 episódio de cistite aguda em mulheres jovens por pessoa/ano (FERNANDES & HADDAD, 2019). Sendo cerca de 50% a 70% das mulheres acometidas com pelo menos um episódio durante toda a vida. Aumentando a probabilidade em grupos de mulheres grávidas, idosos, pacientes com lesão na medula espinhal e/ou em uso de cateteres no trato urinário, pacientes portadores de Diabetes Mellitus ou Esclerose Múltipla, Vírus da Imunodeficiência Adquirida, e pacientes com anormalidades urológicas subjacentes (MULVEY *et al.*, 2017).

Das patologias clínicas associadas, o diabetes, que tem maior incidência ligada à infecção (20%), tem também aumento da probabilidade de complicações (FIGUEIREDO, 2010).

Dos fatores de risco incluem relações sexuais, o uso de espermicidas, novo parceiro sexual, fatores genéticos associados, sendo a *E. Coli* a bactéria mais frequentemente implicada em Infecções do Trato Urinário não complicadas e recorrentes. A infecção urinária recorrente, definida na literatura por três episódios nos últimos 12 meses ou dois





episódios nos últimos 6 meses, irá acometer cerca de 20 a 30% das mulheres que já tiveram, apresentando posteriormente dentro de seis meses um novo episódio (BONKAT *et al.*, 2021).

Na gestação é muito comum, ocupando a terceira maior ocorrência clínica durante esse período. As modificações anatômicas e fisiológicas como alterações hormonais e de pH (Potencial Hidrogeniônico) facilita a entrada de micro-organismos no aparelho geniturinário feminino (MULVEY *et al.*, 2017).

Nos homens a cistite sem o envolvimento da próstata é incomum e deve ser classificada como uma complicação (BONKAT *et al.*, 2021).

## FISIOPATOLOGIA

A bexiga é um órgão do sistema urinário que armazena a urina formada pelos rins. A mucosa de sua estrutura é formada por um epitélio de transição, o urotélio, que se altera conforme a distensão da bexiga pela urina. É um tecido especializado e reveste internamente a pelve renal, os ureteres, a bexiga, a uretra superior e os ductos glandulares da próstata (JUNQUEIRA, 2017).

Esse urotélio está entre o lúmen e a vascularização sub adjacentes dos tecidos que estão em torno dele, sendo eles os tecidos conjuntivos, musculares e nervosos, o que forma uma espécie de barreira que protege os órgãos do sistema urinário, e que normalmente são estéreis. Esta barreira possui alta resistência a entrada de íons, soluto, água e patógenos, comumente chamados de bactérias uropatogênicas (UPEC) (BIRDER, 2019).

As mudanças que ocorrem no local da barreira uroepitelial podem permitir que essas substâncias com bactérias UPEC

passem para os tecidos adjacentes, nas camadas neurais e/ou musculares que resultam em sintomas de urgência, frequência e dor durante o enchimento e esvaziamento da bexiga, e isso poderá desencadear a cistite, que se dá através desse contato com o meio externo mediado pela uretra (BIRDER, 2019; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017).

Alguns fatores de risco estão associados a maior prevalência de cistite na população. As mulheres possuem maior probabilidade de desenvolver esse quadro por possuírem uma uretra mais curta, ausência de propriedades antibacterianas como presente no fluido prostático e maior exposição ao trauma uretral na relação sexual (KUMAR *et al.*, 2016). Outros fatores como a cateterização uretral, a atividade sexual, o diabetes, a hereditariedade, a infecção vaginal e até mesmo estresse crônico também contribuem no desencadeamento de ITU (MCLELLAN & HUNSTAD, 2016).

Na cistite não complicada em mulheres, avaliamos também sobre o estágio da vida de cada uma para fazer o diagnóstico, sendo dividido em mulheres na pré menopausa e na pós menopausa. Isso ocorre devido aos níveis de estrogênio vaginal e sistêmico, que pode influenciar na continência da urina, na flora vaginal e na manutenção do PH da vagina. Em todos os casos, é muito importante avaliar a recorrência dessa ITU, que na maioria dos casos se repete mais de uma vez nas mulheres que já tiveram cistite outra vez (KOLMAN, 2019).

A ocorrência dessa infecção se inicia quando os uropatógenos advindos da flora fecal, a partir da colonização da área periuretral, acessam a uretra e ascendem em direção à bexiga. Os coliformes são os agentes etiológicos mais comuns da cistite, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* e *Staphylococcus saprophyticus*. A *E. coli* uropatogênica



apresenta tipos de fímbrias que propiciam a ligação ao epitélio da uretra e da bexiga, facilitando a infecção. As ITUs por *Candida albicans* são incomuns, mas podem estar presentes em bebês e indivíduos imunocomprometidos (VARDA & RETIK, 2020; HADDAD & FERNANDES, 2018; MCLELLAN & HUNSTAD, 2016).

A principal forma de defesa do organismo contra a colonização dessas bactérias é o esvaziamento completo da bexiga ao urinar de forma a manter todo o trato urinário estéril. Quando se inicia uma falha nesse processo e esses patógenos conseguem ascender na uretra até a bexiga, eles estimulam a defesa inata do organismo que desencadeia uma resposta inflamatória das células epiteliais da bexiga e de leucócitos residentes, e promove a expressão de citocinas e quimioatraentes de neutrófilos (ROSSI *et al.*, 2020).

Algumas UPEC obtêm acesso ao citoplasma das células epiteliais da bexiga e posteriormente desenvolvem massas que se assemelham a biofilmes, denominadas comunidades bacterianas intracelulares (IBCs). O hospedeiro, como forma de defesa, promove o esfoliamento dessas células liberando IBCs na urina. As IBCs restantes adotam uma morfologia resistente a neutrófilos, e algumas dessas bactérias irão infectar o epitélio imaturo exposto após a esfoliação formando reservatórios celulares quiescentes resistentes à defesa imunológica e ao tratamento com antibióticos. Esses UPEC podem reaparecer em resposta a sinais não definidos, causando a cistite recorrente, a qual é clinicamente comum (MCLELLAN & HUNSTAD, 2016).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais comuns da cistite aguda incluem disúria, aumento da

frequência urinária, urgência miccional e de modo menos frequente, hematúria e dor supra púbica (HADDAD & FERNANDES, 2018). O aumento da frequência miccional é o sintoma mais comum (GEERLINGS, 2016). A presença de disúria, associada ao aumento da frequência urinária, com ausência de corrimento ou irritação vaginal, são manifestações clínicas que indicam cistite não complicada (LESLIE, 2021).

A disúria também pode ser observada na vaginite ou uretrite, mas trata-se de um sinal sugestivo de cistite, quando acompanhada por alteração na frequência urinária, urgência miccional, hematúria ou quando os sintomas se iniciam de maneira súbita ou grave, sem a presença de irritação e secreção vaginal (GEERLINGS, 2016). Sinais sistêmicos como febre, calafrios e sepse, somados à outras manifestações como náuseas, vômitos e dor nos flancos, são mais indicativos de pielonefrite e ITU alta, contribuindo para o diagnóstico diferencial de cistite (LESLIE, 2021).

Pacientes não tratados corretamente com antibióticos ou indivíduos resistentes à essa medicação costumam relatar pelo menos um dos sintomas característicos citados. Esta manifestação clínica pode se apresentar de uma maneira mais moderada ou de uma forma mais severa, com duração de cinco dias (GEERLINGS, 2016). Os sintomas clínicos podem se apresentar de forma atípica ou sutil nos extremos de idade. Em idosos a ITU pode surgir associada à alteração do estado mental e confusão (LESLIE, 2021).

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico da cistite não complicada possui alta probabilidade,



quando este está associado a uma história específica de sintomas do trato urinário baixo a partir de queixas como disúria, ausência de corrimento vaginal e alterações de frequência e urgência miccional. Esse critério se altera em pacientes idosas, uma vez que esses sintomas não necessariamente estão relacionados à cistite (BONKAT *et al.*, 2021).

### Diagnóstico Laboratorial

O teste diagnóstico padrão ouro para todas as ITUs é a cultura de urina. Porém a cultura pode se fazer desnecessária em muitas ocasiões a depender do tipo de infecção, se trata de uma cistite complicada ou não complicada e de fatores do paciente (KOLMAN, 2019).

Na cistite não complicada, a união de disúria e alterações de frequência miccional aliada a ausência de corrimento vaginal em mulheres na pré-menopausa possui um valor preditivo de 90% para cistite. Dessa forma é recomendado o diagnóstico, não se fazendo necessário testes laboratoriais. Já em mulheres no pós menopausa deve ser realizado a cultura de urina (KOLMAN, 2019).

A análise da cultura de urina também deve ser realizada na suspeita de pielonefrite aguda, em gestantes, em mulheres que apresentam sintomas atípicos, em pacientes com sintomas não resolvidos ou que apareceram novamente após quatro semanas completas de tratamento e para o diagnóstico de cistite recorrente (BONKAT *et al.*, 2021).

### Diagnóstico Diferencial

A bacteriúria assintomática em adultos é um diagnóstico diferencial e deve ser individualizado da cistite não complicada, por se tratar de uma colonização comensal não devendo ser rastreada exceto que se

considere um fator de risco em clara situação. A cistite também deve ser diferenciada de outras condições em que a disúria é evidente como infecções uretrais e em quadros de doença inflamatória pélvica, cálculo ureteral e prostatite (BONKAT *et al.*, 2021).

### TRATAMENTO

Para o tratamento da cistite é ideal o uso de antimicrobianos, tendo como o objetivo principal a resolução rápida dos sintomas, em vez da prevenção de complicações. Assim, para os casos de cistite bacteriana aguda não complicada na maioria das vezes é utilizado tratamento antimicrobiano em monodose ou curta duração (PIETRUCHA-DILANCHIAN & HOOTON, 2016).

Dessa forma, dentre os fármacos de primeira linha tem-se a fosfomicina, 3g, por via oral, em dose única, sendo esse fator um benefício do antimicrobiano em razão da simplicidade e da fácil adesão do tratamento. É indicado também a nitrofurantoína, 100 mg, recomendado quatro vezes ao dia durante sete dias. Além disso, é utilizado a fluorquinolonas, porém não são adequadas como tratamento de primeira linha das infecções simples do trato urinário, para que se possa preservar a sua eficácia nas ITUs complicadas. Já os betalactâmicos não são indicados para o tratamento de rotina da cistite, visto que possuem eficácia limitada (HADDAD & FERNANDES, 2018).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

BIRDER, LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *International Journal of Urology*, v. 26, p. 12-15, 2019.

BONKAT, G. *et al.* *EAU Guidelines on Urological Infections*. Milão: European Association of Urology, 2021. 13 p.

DE ROSSI, P *et al.* Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2020.

FIGUEIREDO. J.A. In: NARDOZZA JÚNIOR, A.; ZERATI FILHO, M.; REIS, R.B. *Urologia fundamental*. São. Paulo: Planmark; p. 275, 2010.

GEERLINGS, ES. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum*, 2016.

HADDAD JM & FERNANDES DAO. *Infecção do trato urinário*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018HADDAD, JM; FERNANDES, DAO. Infecção do trato urinário. *Feminina*, 2019.

JUNQUEIRA, LC & CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KOLMAN, KB. Cystitis and Pyelonephritis Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care Clin Office Pract*. 2019.

KUMAR, V *et al.* Robbins e Cotran - **Patologia: bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LI R & LESLIE S.W. Cystitis. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021.

MCLELLAN, LK.; HUNSTAD, David A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends in molecular medicine*, 2016.

MULVEY M.A; KLUMPP D. J; STAPLETON A.E. Urinary Tract Infections: **Molecular Pathogenesis and Clinical Management**, v.2, p. 28-38, 2017.

PIETRUCHA-DILANCHIAN P & M. HOOTON THOMAS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectrum*, 2016.

SANTOS CC *et al.* *Prevalência de infecções urinárias e do trato genital em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde*. *Revista de Ciências Médicas*, Paraná, v. 27, n. 3, p. 101-113, 2018.

VARDA, BK & RETIK, AB. Genitourinary Diseases. In: **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases**. 2020.





# CAPÍTULO 10

# CONJUNTIVITE BACTERIANA

**LUDIMILA ANDRADE GONÇALVES RAMALHO<sup>1</sup>**

**CAMILA RIBEIRO RÔLA<sup>2</sup>**

**GUSTAVO GOMES RODRIGUES<sup>3</sup>**

**IASMIN MARQUES FERREIRA<sup>4</sup>**

**LUÍSA OLIVEIRA COELHO<sup>5</sup>**

**LUIZ VALÉRIO COSTA VASCONCELOS<sup>6</sup>**

**MARINA ALMEIDA RODRIGUES<sup>5</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>7</sup>**

1. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UniFagoc - Fagoc), Ubá - MG.
2. Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza - CE.
3. Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói - RJ.
4. Universidade de Itauna (UIT), Itauna - MG.
5. Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena - MG.
6. Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza - CE.
7. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

## INTRODUÇÃO

A conjuntivite é uma afecção bastante comum dentro do conjunto chamado síndrome do olho vermelho, geralmente sendo uma condição benigna e autolimitada. Destaca-se que na atenção primária, porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS), a conjuntivite é apresentada por 15 de 1.000 pacientes anualmente, sendo 30% dos casos de origem bacteriana, que será o foco neste capítulo. A importância de conhecer essa patologia se dá por ser uma das mais comuns dentro da esfera da síndrome do olho vermelho, sobretudo nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS), nos quais são o local de escolha para os atendimentos não urgentes (VAN WEERT *et al.*, 2013).

Entre as causas da síndrome do olho vermelho, cumpre salientar: a ceratite, a esclerite, a episclerite, a uveíte e a conjuntivite. Esta última divide-se em causas não infecciosas e infecciosas, sendo possíveis cinco principais etiologias: viral (a mais comum), alérgica, atópica, tóxica e bacteriana. Neste capítulo, abordaremos a conjuntivite bacteriana, que pode ser dividida didaticamente entre causas não gonocócicas e gonocócicas, com enfoque de abordagem na Estratégia de Saúde da Família (ESF) (AZARI & BARNEY, 2013).

## EPIDEMIOLOGIA

A conjuntivite é um diagnóstico que engloba um grupo diverso de doenças que ocorrem em todo o mundo e afetam todas as idades, todas as classes sociais e ambos os sexos (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2018). Estima-se que a conjuntivite aguda de todas as causas ocorra em 6 milhões de indivíduos nos Estados Unidos anualmente (PIPPIN & LE, 2021). A causa pode ser de origem infecciosa

(por exemplo, viral, bacteriana) ou não infecciosa (por exemplo, alergia, irritantes) (CRONAU *et al.*, 2010). A conjuntivite de etiologia bacteriana é a segunda causa infecciosa de ocorrência mais comum e afeta crianças com maior frequência (PIPPIN & LE, 2021), cerca de 50-75% dos casos. Sendo observada principalmente durante os meses de dezembro a abril. A incidência de conjuntivite bacteriana foi estimada em 135 em 10.000 pacientes em um estudo (AZARI & BARNEY, 2013).

A conjuntivite bacteriana constitui uma das causas mais comuns de olho vermelho e, em geral, o curso é autolimitado (CRONAU *et al.*, 2010), geralmente se resolve dentro de 10 dias sem tratamento, podendo durar até a eliminação total da infecção por 3 semanas. O tratamento com antibiótico ajuda a reduzir a duração, risco de transmissão e possíveis complicações (CHRISTOPHER *et al.*, 2020) como por exemplo blefarite, ceratite e úlcera (RIBEIRO *et al.*, 2019).

Baseado na duração e gravidade dos sintomas é categorizada por hiperaguda, aguda ou crônica (CRONAU *et al.*, 2010). A causa mais comum de conjuntivite bacteriana hiperaguda é *Neisseria gonorrhoeae*, cuja infecção, geralmente, tem início em menos de 24 horas e ocorre principalmente em recém-nascidos e adultos jovens sexualmente ativos (RIBEIRO *et al.*, 2019) quando não-tratada, pode levar à perfuração da córnea e endoftalmite (RIORDAN-EVA & WITCHER, 2011).

Sendo a forma aguda a mais comum no ambiente de atenção primária (CRONAU *et al.*, 2010) ressalta-se que o agente etiológico mais prevalente em crianças é o *Haemophilus influenzae*, seguido por *Streptococcus pneumoniae*, já nos adultos e idosos são mais comuns espécies estafilocócicas, como o *Staphylococcus aureus* (AZARI & BARNEY, 2013). Por fim, a



conjuntivite bacteriana crônica destaca-se por sua duração igual ou superior a 4 semanas e por estar comumente associada a blefarite (RIBEIRO *et al.*, 2019).

## FISIOPATOLOGIA

A conjuntiva é uma membrana mucosa translúcida e delgada, responsável por revestir e lubrificar a porção anterior dos bulbos, o interior das pálpebras e a maior parte do aparelho lacrimal (AZARI & BARNEY, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2019; RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011). A conjuntiva palpebral é contínua com a pele da margem palpebral e se reflete nos fórnices superior e inferior, sendo a partir de então chamada de conjuntiva bulbar, a qual cobre o tecido episcleral visível e se estende até o limbo da córnea (RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011).

A infecção e consequente inflamação das conjuntivas bulbar e palpebral por uma bactéria é definida como conjuntivite bacteriana. Essas conjuntivas são colonizadas por uma flora bacteriana que se encontra em equilíbrio com as defesas do organismo humano. Nas situações em que existe uma perturbação desse equilíbrio, a conjuntivite bacteriana se instala (FREITAS & BEFFORT JR, 1992). A doença pode se manifestar como consequência de uma proliferação anormal da flora local ou pode ser contraída através do contato com pessoa infectada, por meio de dedos ou fômites contaminados e da propagação oculogenital (AMIR, 2020; AZARI & BARNEY, 2013). Existe uma maior predisposição caso o indivíduo apresente anormalidades oculares estruturais e funcionais ou imunossupressão, já que nesses casos os mecanismos de defesa do hospedeiro se encontram prejudicados (AMIR, 2020; FREITAS & BEFFORT JR, 1992). Dentre as condições que aumentam a probabilidade de

contrair a conjuntivite bacteriana destacam-se o comprometimento na produção lacrimal, o rompimento da barreira epitelial natural, alguma anormalidade das estruturas anexiais e os casos de trauma ocular (AMIR, 2020).

Em geral, as conjuntivites bacterianas são inicialmente unilaterais, porém frequentemente disseminam-se para o outro olho através das mãos após 1 ou 2 dias, e podem resultar em hiperemia, exsudato, lacrimejamento, e edema palpebral em alguns casos (AZARI & BARNEY, 2013; KANSKI & BOWLING, 2012; RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011). A hiperemia da conjuntivite bacteriana é caracterizada por uma coloração vermelho-vivo e ocorre devido à dilatação de vasos conjuntivais. Outro sinal clínico muito frequente é a presença do exsudato purulento ou mucopurulento, responsável pela secreção nas margens das pálpebras principalmente pela manhã. Ele se forma em decorrência de células inflamatórias, predominantemente leucócitos polimorfonucleares, que migram do estroma conjuntival para a superfície e combinam-se com a fibrina e o muco das células caliciformes. O lacrimejamento na conjuntivite bacteriana é moderado e as lágrimas são resultantes da sensação de corpo estranho (RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011). Em alguns casos, por fim, há a presença do edema conjuntival denominado quemose, que, se grave, pode ser projetado através das pálpebras. Seu mecanismo fisiopatológico na conjuntivite bacteriana é por um aumento da permeabilidade vascular (KANSKI & BOWLING, 2012).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Compreender as formas típicas das manifestações das conjuntivites bacterianas é importante devido às diferentes etiologias de





olho vermelho no contexto da atenção primária. Tal diferenciação permite identificar complicações e definir as melhores condutas e a necessidade de encaminhamento para serviço oftalmológico especializado (CRONAU *et al.*, 2010).

A anamnese e exame físico são passos iniciais e cruciais para definir o quadro e a conduta. Informações como tempo de início dos sintomas, quadros anteriores de infecções de vias aéreas superiores, alergias, uso de lentes de contato e manifestações sistêmicas devem ser pesquisados, além da observação de sinais locais (AZARI & ARABI, 2020).

As formas subaguda, aguda e crônica das conjuntivites manifestam-se de formas distintas. No entanto, manifestações comuns como ausência de coceira, edema palpebral bilateral e ausência de infecção ocular anterior falam a favor de conjuntivite bacteriana em detrimento de acometimento viral. Uma queixa comum dos pacientes é a presença de grande quantidade de secreção purulenta espessa ao acordar, limitando a abertura ocular. Ao longo do dia a secreção permanece e surge pouco tempo após a limpeza dos olhos. Na maioria dos casos a infecção é autolimitada durando de 7 a 10 dias, porém em casos mais graves pode ser necessária a antibioticoterapia (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2018).

A conjuntivite bacteriana hiperaguda, associada a *Neisseria gonorrhoeae*, apresenta-se de forma súbita em indivíduos com vida sexual ativa e recém-nascidos após parto vaginal de mães infectadas. Os principais sintomas envolvem adenopatia pré auricular, aumento da sensibilidade ocular com irritação e vermelhidão, associada a secreção mucopurulenta de grande monta e, em casos graves, perfuração corneana que exige atendimento oftalmológico imediato devido

ao risco de cegueira (AZARI & BARNEY, 2013).

A conjuntivite bacteriana aguda configura-se como a forma mais comum e se manifesta rapidamente com edema palpebral, ausência de envolvimento corneano, manutenção de acuidade visual, olho vermelho, dor leve a moderada e presença de secreção purulenta (JACOBS, 2021). A infecção dura até 10 dias e não há indicação de intervenção medicamentosa devido a autolimitação do quadro, sendo recomendada apenas medidas de higiene como limpeza dos olhos com soro fisiológico ou água filtrada e o uso de compressas frias (YEU & HAUSWIRTH, 2020).

Conjuntivite bacteriana com sintomas que duram mais de três ou quatro semanas são classificadas com conjuntivite crônica e geralmente são causadas pelo *Staphylococcus aureus*. Os sintomas remetem a uma infecção aguda e sua persistência pode ser explicada por falhas no tratamento, resistência microbiana ao antibiótico ou casos de imunossupressão (CRONAU *et al.*, 2010).

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico deve ser feito como forma de diagnóstico diferencial para conjuntivite bacteriana, observando os sinais, sintomas e histórico do paciente. Na anamnese, deve ser investigada a forma de manifestação ocular, duração e tempo de curso dos sintomas, fatores exacerbantes, se possui secreção e as características dela, possível exposição recente a uma pessoa infectada, histórico de trauma, uso e forma de uso de lentes de contato, alergias, histórico ocular pregresso, sintomas e sinais potencialmente relacionados a doenças sistêmicas, uso de medicações tópicas e sistêmicas e, história





social (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2014). A partir desse diagnóstico, oftalmologistas seguem com tratamento empírico (RIBEIRO *et al.*, 2019).

### Diagnóstico Laboratorial

Além do diagnóstico clínico, poucos pacientes são submetidos à cultura mesmo quando não respondem à terapia inicial. Entretanto, os pacientes com sinais e sintomas de conjuntivite hiperaguda devem ser submetidos a testes de colorações de Giemsa e Gram para identificar o agente etiológico específico. Os exames de esfregaço conjuntival, cultura, reação em cadeia de polimerase, teste direto de anticorpos são indicados para casos de desenvolvimento atípico, crônico ou que não respondem a múltiplas terapias (JACOBS, 2021).

### TRATAMENTO

Muitas vezes, os casos de conjuntivite bacteriana são autolimitados, porém na maioria dos casos usar antibióticos tópicos antes do sexto dia de evolução, pode diminuir os sintomas da doença. Existem algumas situações que necessitam iniciar a terapia com antibióticos prontamente, como nos casos de conjuntivite aguda em usuários de lentes de contato, conjuntivite de inclusão em adultos ou conjuntivite bacteriana hiperaguda causada por espécies de *Neisseria*, particularmente *N. gonorrhoeae* (JACOBS, 2021).

Em relação ao tratamento farmacológico, as escolhas preferidas incluem pomada oftálmica de eritromicina na dose de 0,5 polegadas (1,25 cm) de pomada depositada na pálpebra inferior durante 5 a 7 dias; Trimetoprima-Polimixina B 0,1% -10.000 unidades / mL na dosagem de uma a duas gotas, 4 vezes ao dia por 5 a 7 dias no olho

afetado. Há a preferência a esses agentes devido ao baixo custo, boa disponibilidade no mercado, baixa toxicidade e poucos casos de reação de hipersensibilidade. Outras opções incluem a Bacitracina 500 unidades / grama pomada oftálmica, 0,5 polegada (1,25 cm) 4 a 6 vezes ao dia durante 5 a 7 dias; Ofloxacin 0,3% gotas oftálmicas na dose de 1 a 2 gotas 4 vezes ao dia durante 5 a 7 dias, muito usada em usuários de lentes de contato e Ciprofloxacina 0,3% gotas oftálmicas, 1 a 2 gotas 4 vezes ao dia durante 5 a 7 dias, também usada nos casos associados a lentes de contato. A azitromicina 1% gotas oftálmicas é outra opção na dose de 1 gota duas vezes ao dia durante 2 dias; em seguida, 1 gota diariamente por 5 dias. Essas opções estão detalhadas na **Tabela 10.1** (JACOBS, 2021).

**Tabela 10.1** Terapia da Conjuntivite Bacteriana

Droga	Dose	Tempo de terapia
Eritromicina (pomada oftálmica)	0,5 polegadas (1,25 cm)	5 a 7 dias
Trimetoprima-polimixina B 0,1% - 10.000 unidades/mL (gotas oftálmicas)	1 a 2 gotas - 4 vezes ao dia	5 a 7 dias
Ofloxacin 0,3% (gotas oftálmicas)	1 a 2 gotas 4 vezes ao dia	5 a 7 dias
Ciprofloxacina 0,3% (gotas oftálmicas)	1 a 2 gotas 4 vezes ao dia	5 a 7 dias
Bacitracina 500 unidades/g (pomada oftálmica)	0,5 polegada (1,25 cm) 4 a 6 vezes ao dia	5 a 7 dias
Azitromicina 1% (gotas oftálmicas)	1 gota duas vezes ao dia	2 dias. Em seguida 1 gota ao dia por 5 dias.

**Fonte:** JACOBS, 2021.

Para as crianças, é comum haver preferência da pomada em relação aos colírios, uma vez que a adesão à pomada é facilitada devido ao fato de resposta terapêutica apenas com o produto em contato com a pálpebra inferior do paciente (SEÑA & COHEN 2021).



No contexto da APS, é esperado que dentro de 1 a 2 dias os pacientes respondem ao tratamento e as lesões comecem a regredir, diminuindo a secreção, o eritema e a irritação ocular. Nesse momento, é possível reduzir a dose de quatro vezes ao dia para duas vezes ao dia. Nos casos em que os sintomas não aliviam os pacientes devem ser, então, encaminhados a um oftalmologista (MOLINARI & BOTEON, 2016).

É importante lembrar que o uso de corticosteróides oftálmicos, sejam eles sozinhos ou associados a outras terapias, deve ter muito cuidado na Atenção Primária. O uso inadequado dos corticóides pode causar complicações que ameaçam a visão, como cicatrizes e comprometimento da córnea. Além disso, o uso crônico dessa terapia também pode causar catarata e glaucoma. O uso dos corticóides deve ser acompanhado por um oftalmologista e geralmente é mais usado nos casos de alergia ocular, ceratite viral e blefarite crônica (MOLINARI & BOTEON, 2016).

## **TERAPIAS ESPECÍFICAS**

### **Conjuntivite Comum em Usuários de Lentes de Contato**

Nos casos de conjuntivite bacteriana em pacientes usuários de lentes de contato é recomendado o uso de antibióticos devido ao risco aumentado de ceratites e/ou infecção por gram-negativos. A fluoroquinolona, em geral, é a terapia de escolha nesses casos devido à alta incidência de infecção por *Pseudomonas* (RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011).

É recomendado que os pacientes interrompam o uso de lentes durante o tratamento e apenas reiniciem quando o olho estiver branco e não houver secreção por 24 horas após o término da antibioticoterapia. Em

casos de complicações como opacidade da córnea suspeita de ceratite ou casos de conjuntivite crônica, o paciente deve ser avaliado pelo oftalmologista. O estojo da lente deve ser descartado e as lentes submetidas a desinfecção durante a noite ou substituídas, se descartáveis (RIORDAN-EVA & WHITCHER, 2011).

### **Tratamento da Conjuntivite Bacteriana Hiperaguda**

É importante frisar que o acompanhamento do paciente com suspeita de conjuntivite gonocócica deve ser feito pelo Oftalmologista devido ao potencial risco de complicações (SEÑA & COHEN, 2021).

Deve ser tratada com uma dose única IM de 1g de Ceftriaxone e ser feito o tratamento presuntivo para infecção por clamídia: Doxiciclina 100 mg via oral duas vezes ao dia por 7 dias para pacientes não grávidas. O uso concomitante de Fluoroquinolona tópica, irrigação com solução salina e monitoramento diário são condutas recomendadas uma vez que existe o risco de perfuração de córnea. Nesses casos de perfuração da córnea, recomenda-se internação em regime hospitalar para curso de Ceftriaxona 1g IV a cada 12 a 24 horas até resolução do quadro clínico (SEÑA & COHEN, 2021).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **Conjunctivitis Preferred Practice Pattern**. v. 126. ed 1. p. 94-169. 2018.
- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **Resumo das diretrizes dos padrões de práticas preferenciais**, 2014, 17p.
- AMIR, A. A. Conjunctivitis: A Systematic Review. **Journal of ophthalmic and vision research**, v. 15, n. 3, p. 372-395, 2020.
- AZARI, A. A. & BARNEY, N. P. Conjunctivitis: A systematic review of diagnosis and treatment. **Jama**, v. 310, n. 16, p. 1721-1729, 2013.
- CRONAU, H. *et al.* Diagnosis and Management of Red Eye in Primary Care. **American Family Physician**, v. 81, n. 2, p. 137-144, 2010.
- FREITAS, D. & BEFFORT JR, R. Conjunctivites. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 55, n. 5, p. 196-205, 1992.
- JACOBS, D.S. *et al.* **Conjunctivitis**. UpToDate. 2021.
- KANSKI, J. J. & BOWLING, B. **Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 920p.
- MOLINARI, L.C. & BOTEON, J.E. **Oftalmologia na Atenção Básica à Saúde**, 2016, 204p.
- PIPPIN, M. M. & LE, J. K. Bacterial conjunctivitis. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021.
- RIBEIRO, J. C. M. L. *et al.* **Oftalmologia para a graduação**. Fortaleza: EdUnichristus, 2019. 464 p.
- RIORDAN-EVA, P. & WHITCHER, J. P. **Oftalmologia geral de Vaughan & Asbury**. 17. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011. 463 p.
- SEÑA, A. & COHEN, M. S. Up To Date, **Treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections** (May 2021).
- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Apostila de oftalmologia**, 2018, 185p.
- VAN WEERT, H.C.P.M. *et al.* A new diagnostic index for bacterial conjunctivitis in primary care. A re-derivation study. **European Journal Of General Practice**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 202-208, 2013.
- YEU, E. & HAUSWIRTH, S. A review of the differential diagnosis of acute infectious conjunctivitis: implications for treatment and management. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 14, p. 805, 2020.





# CAPÍTULO 11

# DERMATITE ATÓPICA

**DIOVANA AMAZONAS DANUTA ANDRADE DA SILVA<sup>1</sup>**  
**ANALICY GOMES DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**  
**IDEMAR LUÍS COVER FILHO<sup>3</sup>**  
**LUDMILA CORBELLI PEREIRA<sup>4</sup>**  
**MARCELA BARBOSA PEREIRA COELI<sup>4</sup>**  
**NICCOLY KOLLE PEREIRA<sup>5</sup>**  
**TAINARA VIEIRA DE AMORIM<sup>6</sup>**  
**MILENA FERREIRA GANDRA<sup>7</sup>**

1. Universidade Nilton Lins (UNINILTONLINS).
2. Universidade São Lucas (UNISL).
3. Faculdade Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB – Afya).
4. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).
5. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).
6. Universidad Central del Paraguay (UCP).
7. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).



## INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica de pele, multifatorial e, muitas vezes, recidivante que acomete grande parte das crianças e adolescentes no mundo, podendo também desenvolver tardiamente em faixas etárias tardias. Suas lesões são caracterizadas por serem eczematosas com prurido intenso. As áreas acometidas pelo prurido aumentado e prolongado têm aspecto irritativo ou inflamações da pele ao redor das bolhas, além dos indivíduos apresentarem xerose (pele seca). Devido ao prurido intenso, as escoriações podem ocasionar infecções secundárias, por exemplo, por *Staphylococcus aureus* (ANTUNES *et al.*, 2017).

Por ser uma doença causada por fatores hereditários, as pessoas que possuem predisposição em desenvolver dermatite atópica podem apresentar a doença a partir da exposição precoce a fatores que causam hipersensibilidade, como o aleitamento materno ou exposição materna durante a gestação, agentes poluentes do ar e dieta pobre em vegetais, peixes e frutas (ANTUNES *et al.*, 2017).

Indivíduos que possuem dermatite atópica têm predisposição de desenvolver a marcha atópica, que é definida como uma sequência de distúrbios alérgicos que desenvolvem em diferentes períodos da vida por sensibilização a alérgenos e predomínio linfócitos T *helper* do tipo 2 (Th2). Ademais, tais sujeitos estão mais suscetíveis, em relação à população geral, a infecções bacterianas, virais ou fúngicas da pele por não apresentarem barreira cutânea adequada (ANTUNES *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2017).

A DA possui uma clínica com eczema que são lesões eritematosas com presença de edema, xerodermia e muitas vezes com

prurido progressivo e que podem até causar feridas na pele caso ocorra de maneira incontrolável. Além disso, as lesões podem ser de conteúdo exsudativo com crostas e descamação. Devido ao caráter cíclico do aparecimento das lesões eczematosas e prurido constante, a qualidade de vida das pessoas acometidas acaba sendo prejudicada e diminuída, uma vez que precisa de um tratamento profilático em longo prazo e evitar exposição a alérgenos que possam desenvolver resposta de hipersensibilidade do tipo I (ou anafilática) mediada por anticorpos IgE (CARVALHO *et al.*, 2017; STÄNDER, 2021).

O diagnóstico da DA é feito a partir da clínica apresentada pelos pacientes, histórico familiar de parentes com rinite alérgica, asma e dermatite atópica, assim como histórico de eczema crônico e recorrente, prurido excessivo e xerodermia, que estão associados a um diagnóstico mais preciso da dermatite atópica. Por ser uma doença que apresenta bastante lesões eritematosas e de diferentes manifestações pelo corpo, muitos estudiosos e médicos realizaram métodos por classificações, como o *Area and Severity Index* (EASI) e o *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) das lesões a partir de suas características para avaliar graus das lesões e os tipos de lesões nas regiões do corpo (STÄNDER, 2021).

Por ser uma doença crônica, o tratamento visa tanto o conforto do paciente quanto o controle da doença para evitar piora das lesões e evitar que os pacientes possam desenvolver precocemente as doenças da marcha atópica. Manter a saúde mental do paciente boa e dieta balanceada adequada são essenciais para retardar o aparecimento dos eczemas e pruridos, uma vez que a DA está ligada diretamente com fatores emocionais e dietéticos (ANTUNES *et al.*, 2017).



## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que cerca 30 a 40% da população mundial é afetada por doenças de hipersensibilidade. Cabe ressaltar que a complexidade e a gravidade destas enfermidades têm aumentado exponencialmente. Tem se notado que o aumento expressivo da prevalência e da incidência destas doenças ocorre à medida que a sociedade se torna mais urbanizada, seguido do aumento da poluição ambiental, desse modo, a redução da biodiversidade e as alterações climáticas contribuem para o aumento significativo de casos, sobretudo em grupos mais afetados, como crianças e adolescentes (CARVALHO, 2020).

A dermatite atópica é uma doença crônica caracterizada como um distúrbio inflamatório cutâneo, sendo considerada uma das doenças mais comuns no mundo desenvolvido. Afeta crianças e adultos de todas as raças, sobretudo indivíduos que têm em sua família casos de outras doenças atópicas, como rinite alérgica e/ou asma brônquica. Estudos epidemiológicos relatam um aumento de 2 a 3 vezes da prevalência geral da DA nas últimas décadas em países industrializados, por exemplo, Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão. Embora muitos estudos sistemáticos em grande escala indiquem fatores genéticos, ambientais e/ou sociais como potenciais para o desenvolvimento dessa doença, as causas desse aumento são desconhecidas (TORRES *et al.*, 2019).

Dados recentes apontam que nos EUA e na Europa a prevalência da DA em crianças é de aproximadamente 20%, enquanto nos adultos varia entre 7% e 14%. Cerca de 80% dos indivíduos têm o início da DA em seus primeiros anos de vida, sendo que por volta de 60% dessas pessoas apresentam remissão da doença na adolescência. Recentemente, alguns estudos apontaram evidências de DA

de início em adultos, contudo, a incidência da DA em diferentes grupos de idade e países ainda permanece desconhecida (BYLUND *et al.*, 2020). Em muitos casos, a DA é a primeira etapa do desenvolvimento de outras doenças atópicas, como alergia alimentar, rinite alérgica e asma, ocasionando a chamada marcha atópica, onde uma doença alérgica propicia o desenvolvimento de outras doenças alérgicas (TORRES *et al.*, 2019).

Estímulos e fatores externos também são apontados como importantes componentes para o desenvolvimento da DA. Estudos realizados através das análises de vários estímulos mostram que os efeitos de poluentes industriais comuns aumentam o risco de desenvolvimento de sintomas similares aos da DA devido à exposição. Este fato explica a prevalência da DA em crianças que vivem em áreas urbanas e/ou que residem próximas às principais vias rodoviárias, pois o efeito da poluição ambiental sobre a pele pode afetar sua saúde, bem como causar ou agravar casos de DA. Ademais, o aumento dos poluentes no ar tem mostrado uma correlação no aumento de doenças alérgicas em geral, estudos epidemiológicos indicam que este fato também está associado à expressão da DA (BOOTHE *et al.*, 2017).

A DA é responsável por custos médicos com valores significativos, pois, pessoas que possuem DA tendem a buscar mais recursos médicos do que aquelas que não possuem, incluindo serviços de emergência e visitas ao ambulatório. Em 2011, uma pesquisa em Cleveland, no EUA, envolvendo 79 famílias de crianças com DA evidenciou que os custos médios pessoais pertinentes à DA foram de US \$ 274/mês. Estes custos incluem pagamentos de consultas médicas, medicamentos e medidas para evitar potenciais desencadeadores de DA. Custos indiretos também estão



incluídos, como os casos em que são necessários o afastamento do trabalho e/ou da escola devido à DA e gastos com transporte para ir às consultas médicas (DRUCKER, 2017).

## FISIOPATOLOGIA

Uma multiplicidade de mecanismos está envolvida na patogênese da dermatite atópica, incluindo disfunção da barreira epidérmica, fatores genéticos, desregulação imune distorcida por células Th2, microbioma cutâneo alterado e gatilhos ambientais de inflamação (KIM *et al.*, 2019; CZARNOWICKI *et al.*, 2019). Ainda é debatido se a inflamação da pele é iniciada por disfunção da barreira cutânea, hipótese "de fora para dentro", ou por desregulação imunológica, hipótese "de dentro para fora". É cada vez mais reconhecido que combinações de diferentes mecanismos resultam em múltiplos endotipos e fenótipos de dermatite atópica (CZARNOWICKI *et al.*, 2019).

A pele desempenha um papel crucial como barreira física e funcional. Quando essa proteção é prejudicada, os antígenos externos são capazes de penetrar e provocar a inflamação da pele. Isso facilita a interação de antígenos externos com células imunes locais e pode levar a respostas imunes sistêmicas (BRUNNER *et al.*, 2018). Estudos demonstraram que a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica aumentam o risco de desenvolver a dermatite atópica, o que sugere que a manutenção da função de barreira cutânea é importante não apenas para o manejo eficaz da dermatite atópica, mas também para prevenir o seu desenvolvimento (BRUNNER *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2019).

A função de barreira da pele é dependente do estrato córneo (SC), a camada

mais externa da epiderme e a primeira linha de defesa contra o meio ambiente, incluindo patógenos e alérgenos, e o controle da homeostase da água. Um estrato córneo alterado, portanto, resulta em aumento da perda de água transepidérmica, aumento da permeabilidade, redução da retenção de água e alteração da composição lipídica (YOUSEF *et al.*, 2020).

O SC é formado por processos de diferenciação de queratinócitos, denominado queratinização. A queratinização é realizada pelos queratinócitos que passam por quatro camadas celulares da epiderme: o estrato basal, o estrato espinhoso, o estrato granuloso (SG) e o SC (YOUSEF *et al.*, 2020). No SG, os queratinócitos produzem grânulos de querato - hialina e corpos lamelares. Os grânulos de querato - hialina contêm componentes intracelulares do SC, como filagrina (FLG), loricrina e filamentos de queratina (FREEMAN & SONTHALIA, 2021), enquanto os corpos lamelares contêm componentes extracelulares, como lipídios, corneodesmosina e calicreínas (MENON *et al.*, 2018).

A deficiência de filagrina é o principal determinante da função de barreira defeituosa. No SG, o FLG é produzido como polímero FLG, que é codificado pelo gene FLG, localizado no complexo de diferenciação epidérmica no cromossomo 1q23.3, no qual são clivados proteoliticamente e desfosforilados em monômeros FLG, que estão associados à agregação de filamentos de queratina e à formação de SC. Nesse processo, os monômeros FLG liberados são degradados em aminoácidos livres, incluindo arginina, glutamina e histidina, e então convertidos em ácido urocânico (UCA) e ácido pirrolidina carboxílico (PCA). O UCA é um importante cromóforo de absorção ultravioleta no SC e contribui para manter o pH ácido da pele. Por outro lado, o PCA é um



dos principais constituintes dos fatores naturais de hidratação (NMFs), responsáveis pela retenção de água no SC (KIM *et al.*, 2019).

Portanto, FLG e seus metabólitos assumem um papel múltiplo na função de barreira do SC. As mutações no gene FLG prejudicam a função de barreira da pele e estão associadas a um risco aumentado de DA grave com início precoce. Estudos de associação de todo o genoma (GWAS) entre indivíduos com ascendência europeia, africana, japonesa e latina identificaram 31 loci associados a anormalidades da barreira cutânea com risco de DA, em particular o complexo de diferenciação epidérmica no cromossomo 1q21, que inclui FLG, e novos loci, incluindo genes de candidatos envolvidos na regulação de defesas inatas do hospedeiro e na função das células T. A mutação no FLG provou ser o fator de risco mais forte. No entanto, esses loci de suscetibilidade genética são responsáveis por menos de 20% da herdabilidade total da dermatite atópica, com a maior parte permanecendo inexplicada (KAUFMAN *et al.*, 2018).

A disfunção da barreira epidérmica é a principal anormalidade na fisiopatologia da dermatite atópica. Quando a barreira epidérmica é rompida, os gatilhos ambientais estimulam os queratinócitos, e as células apresentadoras de antígenos na pele expressam uma série de receptores imunes inatos chamados receptores de reconhecimento de padrões, que incluem receptores toll-like (TLRs). A estimulação de TLRs por danos aos tecidos ou microrganismos leva à liberação de uma ampla gama de alarmes, incluindo peptídeos antimicrobianos (AMPs); citocinas; proteases; e proteínas de matriz extracelular, como periostina, quimiocina derivada de macrófago (MDC), quimiocina regulada por ativação (TARC) e linfopoiétina estromal tímica (TSLP), que ativam células

dendríticas e células de Langerhans (BOGUNIEWICZ, 2017).

A liberação de alarmes desencadeada pela ruptura da barreira epitelial ativa células epidérmicas dendríticas inflamatórias e células imunes tipo 2, incluindo células Th2, células linfoides inatas do grupo 2 residentes na pele (ILC2s), mastócitos e basófilos. As células Th2 ativadas liberam interleucina 4 (IL-4) e interleucina 3 (IL-13), que promovem a inflamação, bem como a troca de classe de imunoglobulina E (IgE) de células B, esta última resultando na produção de moléculas de IgE específicas do antígeno através da via do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT). Além de seu papel na promoção da inflamação, as citocinas Th2 afetam a função de barreira epidérmica ao suprimir a expressão de genes terminais de diferenciação de queratinócitos, por exemplo, FLG, loricrina, involucrin, inibindo a produção de AMPs e promovendo hiperplasia epidérmica (BOGUNIEWICZ, 2017).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo Stander (2021), entre as formas de apresentação clínica da dermatite atópica, pode-se citar:

- Prurido intenso;
- Lesões escamosas de morfologia variável, eritematosas, pruriginosas ou edematosas;
- Pápulas ou placas eritematosas;
- Rarefação das sobrancelhas laterais (*Sinal de Hertoghe*);
- Palmas hiperlineares;
- Pele seca (xerose);
- Prurigo nodular de *Hyge* (forma mais rara).





O prurido é o sintoma causador de maior desconforto no quadro de dermatite atópica e sua intensidade está relacionada com o grau da doença, podendo ser agravado pelo estresse emocional, a sudorese ou o calor do ambiente. As manifestações clínicas são diversas, no entanto lesões escamosas de morfologia variável, eritematosas, pruriginosas, edematosas, por vezes exudativas, xeróticas, com crostas ou liquidificadas são mais relatadas. Por se tratar de um quadro associado a hipersensibilidade, é comum que os pacientes acometidos apresentem ainda outras comorbidades, como rinite alérgica, asma alérgica e rinoconjuntivite alérgica (STÄNDER, 2021).

A clínica varia de acordo com faixa etária, etnia e regionalidade do paciente, assim como o estágio no qual a doença se apresenta. Pacientes brancos apresentam lesões agudas típicas enquanto negros têm manchas circunscritas de eczema, geralmente de aspecto violáceo ou mesmo invisíveis. Após a fase aguda ocorre a cicatrização das lesões, gerando marcas que variam de hiper-crômicas a hipocrômicas, podendo haver ainda uma região generalizada com eritema e descamação, denominada eritrodermia (STÄNDER, 2021).

No primeiro ano de vida é comum que essa patologia se manifeste com pápulas ou placas eritematosas localizadas em face (bochechas), couro cabeludo, tronco e extremidades. Crianças mais velhas tendem a apresentar lesões em área de flexão enquanto os adultos são acometidos nas extremidades (FRAZIER *et al.*, 2020). Com o avanço da idade as lesões tornam-se mais delimitadas e circunscritas. É importante ressaltar ainda que a DA costuma ser a primeira manifestação do que chamamos de marcha atópica, terminologia usada para indicar a progressão de diversas doenças atópicas ao

longo da vida, como alergia alimentar, rinite e asma (FISHBEIN, 2020).

Existem sinais clínicos relacionados à DA como a rarefação das sobrelas laterais, conhecido como Sinal de *Hertoghe*, e a presença de palmas hiperlineares, caracterizadas por uma maior densidade e profundidade das dobras palmares. A presença de pele seca (xerose) é predominante na maioria dos pacientes mesmo em períodos de remissão da doença. A ausência desses sinais não é critério para excluir o diagnóstico. As lesões ocasionadas pelo prurido causam escoriações, crostas hemorrágicas e liquenificação da região acometida, gerando cicatrizes na pele que não somem na fase quiescente da doença. Em sua forma mais rara, pode surgir prurigo nodular de *Hyge*, uma alteração rara da pele com nódulos que coçam (SOLÉ *et al.*, 2020).

Segundo um estudo divulgado em fevereiro de 2020 abrangendo 200 pacientes adultos de 11 cidades diferentes do Brasil, as lesões da DA estavam presentes em diversas partes do corpo, sendo de maior predomínio nas dobras dos cotovelos e joelhos, pescoço, face e mãos. Embora em tratamento regular, um terço dos pacientes analisados apresentava quadros de agudização da doença, impactando suas vidas, em média, durante 90 dias no ano, seja no ambiente de trabalho, em sua autoestima ou desenvolvendo distúrbios do sono (SOLÉ *et al.*, 2020).

## DIAGNÓSTICO

A clínica atua como pilar fundamental no fechamento de diagnóstico da Dermatite Atópica. Para isso, são analisados os sinais e sintomas vinculados ao prurido, além do histórico de pele ressecada, caso de rinite ou asma e lesões em regiões flexurais. Outros pontos necessários de serem analisados para orientar sobre a gravidade da patologia



envolvem resposta sobre a cronicidade, se há recidivas, distribuição das áreas lesionadas de acordo com a idade e o quanto afeta a qualidade de vida. Em relação às características, observa-se edema intercelular na camada *malpighiana* que pode levar à formação de vesícula ou bolha, liberação de linfócitos e processo anormal de maturação das células epiteliais (ANTUNES *et al.*, 2017).

Os aspectos clínicos relacionam-se principalmente com a ocorrência de lesões pruriginosas, histórico familiar/pessoal e aumento de IgE, sendo que este último pode ou não estar associado. A análise desses sinais em crianças e idosos denotam um maior cuidado, pois apresentam-se de modo atípico o que requer mais atenção por parte do profissional que está fechando o diagnóstico (TORRES *et al.*, 2019).

Além da análise direta, é preciso considerar outras patologias em que sintomas se encaixam, no caso de adultos e crianças deve ser levado em consideração a dermatite alérgica de contato (DAC). Para os infantes, examina-se a dermatite seborréica, escabiose e psoríase. Já nos adultos, é importante atenção a psoríase, linfoma cutâneo de células T e erupções cutâneas por drogas, o que evidencia a necessidade de logo na anamnese avaliar os medicamentos de uso contínuo ou que foram consumidos recentemente (FISHBEIN, 2020).

Os critérios de *Hanifin-Rajka* são parâmetros para análise diagnóstica. A divisão é feita em critérios principais como prurido, morfologia e distribuições típicas, dermatite crônica e histórico pessoal/familiar. Já os critérios menores são em torno de 23 que variam de xerose até dermografismo branco. Tem-se também o SCORAD, que avalia a gravidade da dermatite atópica a partir da extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda

de sono variando de leve a grave. Por último, o EASI avalia a parte objetiva ao focar na lesão, sendo que a classificação varia de leve a muito grave (STÄNDER, 2021; TORRES *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

O tratamento da dermatite atópica deve levar em consideração a variabilidade individual do quadro clínico e tem como objetivo reduzir o prurido e estabelecer o controle da doença (TORRES *et al.*, 2019). É necessário a educação dos pacientes em três aspectos: hidratação da pele, evitar os desencadeantes alergênicos, e o uso correto de medicações anti-inflamatórias (CARVALHO *et al.*, 2017).

A terapia de primeira linha para DA são agentes anti-inflamatórios tópicos, incluindo corticosteroides e inibidores de calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus). Um novo inibidor tópico da fosfodiesterase 4 - Crisaborol, também está aprovado para o tratamento de DA leve a moderada, e várias outras terapias tópicos estão em desenvolvimento (NCT03351777, NCT03011892, NCT02925793) (KAUFMAN *et al.*, 2018). Além disso, emolientes são utilizados para acalmar a pele e restaurar a barreira epidérmica (SILVERBERG, 2017). Quando usados de forma adequada, promovem a diminuição do número de crises agudas e a melhora do ressecamento e do prurido. Para que a pele fique hidratada, são necessárias no mínimo duas aplicações diárias do hidratante (CARVALHO *et al.*, 2017).

A partir do diagnóstico, inicia-se a terapia de manutenção que inclui a aplicação de emoliente duas vezes ao dia e banho uma vez ao dia, em água morna e com duração de cinco a dez minutos, usando um limpador sem sabão. Se não ocorrer recidiva, deve-se continuar a terapia de manutenção. Por outro



lado, se ocorrer nova manifestação, deve-se avaliar o grau de severidade, usando o SCORAD. Na DA leve, deve-se continuar o tratamento de manutenção e usar duas vezes ao dia um esteróide tópico de baixa a moderada potência. Se houver resposta ao tratamento, reiniciar posteriormente com tratamento de manutenção somente. Não havendo resposta, iniciar tratamento com as opções da DA moderada (FRAZIER & BHARDWAJ, 2020).

Na DA moderada, o protocolo inclui continuação do tratamento de manutenção com aplicação de duas vezes ao dia de esteróide tópico de moderada a alta potência e uso de duas vezes ao dia inibidor da calcineurina tópico. Além disso, pode-se utilizar Crisabole (Eucrisa) duas vezes na semana e/ou terapia com envoltório úmido. Havendo resposta ao tratamento, deve-se seguir o protocolo da DA leve. Não havendo melhora, tratar como DA severa, que inclui a terapia de manutenção com aplicação de duas vezes ao dia de esteróide tópico alta potência e uso de duas vezes ao dia inibidor da calcineurina tópico. Pode-se utilizar duas vezes na semana a diluição no banho com água sanitária e/ou terapia com envoltório

úmido e considerar referenciar para um especialista (FRAZIER & BHARDWAJ, 2020).

Para todos os pacientes, o manejo básico e a prevenção de crises consistem em banhos seguidos imediatamente pela aplicação de emolientes e hidratantes, evitando desencadeantes como irritantes, alérgenos aéreos ou alimentares e extremos de calor, frio ou umidade (TORRES *et al.*, 2019). Recomendam-se banhos rápidos de 5 a 10 minutos e com água morna, uso de sabonetes com pH 5,0-6,0 e em pouca quantidade, secagem com toalha macia, sem fricção e uso de roupas de algodão (CARVALHO *et al.*, 2017).

Fatores neuro-psíquico-imunológicos já são reconhecidos como desencadeadores e perpetuadores do ciclo vicioso que exacerba e dificulta o controle da DA. Os sintomas da doença podem causar ansiedade e labilidade emocional, diminuição de limiar para frustrações repercutindo em resistência à adesão ao tratamento e conseqüente piora do quadro clínico, com expressivo impacto na autoestima e qualidade de vida no paciente e seus familiares. Desse modo, o controle emocional é de grande importância para o tratamento (CARVALHO *et al.*, 2017).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTUNES, A. A. *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**, v. 1, n. 2, p. 131-56, 2017.
- BOGUNIEWICZ, M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. **The journal of allergy and clinical immunology**; v. 5, n. 6, p. 1477-1487, 2017.
- BOOTHE, D. W. *et al.* Atopic Dermatitis: Pathophysiology. In: Fortson, E. A.; Feldman, S. R.; Strowd, L. C. **Management of atopic dermatitis methods and challenges**. Advances in Experimental Medicine and Biology. vol 1027. Switzerland: Springer, 2017. p. 31 – 47.
- BRUNNER, P. M. *et al.* Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. **American College of Allergy, Asthma & Immunology**; v. 120, n. 1, p. 34-41, 2018.
- BYLUND, S. *et al.* Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. **Acta Derm Venereol**, Sweden, v. 100, n. 12, p. 320-329, 2020.
- CARVALHO, D. F. **Prevalência de dermatite atópica e urticária em Portugal: qualidade de vida dos doentes**. 2020. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa.
- CARVALHO, V. O. *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arq Asma Alerg Imunol**; v. 1, n. 2, p. 157-82, 2017.
- CZARNOWICKI, T. *et al.* Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. **The Journal of allergy and clinical immunology**; v. 143, n. 1, p. 1-11, 2019.
- DRUCKER, A. M. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. **Allergy Asthma Proc**, Rhode Island, v. 38, n. 1, p. 3 - 8, 2017.
- FISHBEIN, A. B. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 8, n. 1, p. 91-101, 2020.
- FRAZIER, W.; BHARDWAJ, N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**; v. 101, n. 10, p. 590-598, 2020.
- FREEMAN, S. C.; SONTHALIA, S. **Histology, Keratohyalin Granules**. Treasure Island: StatPearls, 2021.
- KAUFMAN, B. P. *et al.* Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. **Experimental dermatology**; v. 27, n. 4, p. 340-357, 2018.
- KIM, J. *et al.* Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. **Allergy and asthma proceedings**; v. 40, n. 2, p. 84-92, 2019.
- MENON, G. K. *et al.* An overview of epidermal lamellar bodies: Novel roles in biological adaptations and secondary barriers. **Journal of dermatological science**; v. 92, n. 1, p. 10-17, 2018.
- SILVERBERG, J. I. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. **Allergy Asthma Proc**; v. 38, n. 4, p. 243-249, 2017.
- SOLÉ, D. *et al.* Dermatite atópica em adultos: além da pele. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 4, n. 1, p. 103-120, 2020.
- STÄNDER, S. Atopic Dermatitis. **N Engl J Med**, v. 384, n. 12, p. 1136-1143, 2021.
- TORRES, T. *et al.* Update on atopic dermatitis. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, Lisboa, v. 32, n. 9, p. 606 – 613, 2019.
- YOUSEF, H. *et al.* **Anatomy, Skin (Integument), Epidermis**. Treasure Island: StatPearls, 2020.





## CAPÍTULO 12

# DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA (DIP)

**ALEXIA AYMARA LOPEZ RAMIRES<sup>1</sup>**

**GABRIELLE HESPANHA FRANCO<sup>2</sup>**

**KAROLINE SIMÕES BALDOTTO DUARTE<sup>3</sup>**

**LORENA DA CUNHA FARIA<sup>4</sup>**

**LUÍSA PAIVA FURTADO DE CARVALHO<sup>5</sup>**

**MANUELA DE MATOS COSTA DE MENEZES<sup>6</sup>**

**VICTOR ANTONIO DAL COL SILVA<sup>7</sup>**

1. Universidade Cidade de São Paulo.

2. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

3. Centro Universitário do Espírito Santo.

4. Faculdade de Minas - FAMINAS BH.

5. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho.

6. Universidade de Vassouras.

7. Universidade Vila Velha.

## INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é uma infecção aguda polimicrobiana do trato genital feminino. Decorre da ascensão canalicular de microrganismos cervicovaginais endógenos e, principalmente, os de transmissão sexual - em especial *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* - do trato genital inferior para o trato genital superior. Afeta principalmente jovens sexualmente ativas, sendo este um público muito prevalente na Atenção Primária à Saúde no Brasil, ressaltando a importância de atentar aos sinais e sintomas dessa patologia no atendimento, uma vez que o diagnóstico clínico é de suma importância e o tratamento precoce é essencial para um melhor prognóstico (GRADISON, 2012; FERNANDES, 2019).

As principais queixas e achados destas pacientes são dor pélvica crônica, infertilidade e gravidez ectópica, no entanto, grande parte dos casos podem ser oligossintomáticos ou assintomáticos. Exames laboratoriais e de imagem podem auxiliar no diagnóstico, como hemograma completo, cultura de material de endocérvice com antibiograma, exame qualitativo de urina e urocultura, hemocultura, teste de gravidez e ultrassom pélvico (MENEZES *et al.*, 2021; FERNANDES, 2019).

Apesar dos dados de prevalência de DIP no território brasileiro ser subestimado, uma vez que sua notificação não é compulsória, essa doença possui um grande número de mulheres jovens acometidas anualmente no Brasil e a falta de rápido diagnóstico e tratamento, ou o tratamento inadequado dos casos da doença, aumentam o risco de complicações severas, com consequências extremamente negativas para a saúde da mulher, além dos custos econômicos e sociais para ela e para o Sistema Único de Saúde (SUS) (MENEZES *et al.*, 2021).

Diante disso, a exposição dessa temática é de grande importância para os profissionais da saúde oferecerem atendimento adequado às mulheres na Atenção Primária à Saúde. Serão abordados os tópicos epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento atual de DIP, possibilitando um estudo atualizado da doença e uma adequada conduta diante de um possível diagnóstico (GRADISON, 2012).

## EPIDEMIOLOGIA

A doença inflamatória pélvica (DIP) é uma infecção aguda do trato genital feminino superior pela disseminação de microrganismos, principalmente de transmissão sexual. Além disso, também pode ocorrer a infecção pela inserção de dispositivo intrauterino (DIU), biópsia de endométrio e curetagem. A *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* são as principais bactérias relacionadas ao surgimento de DIP. Aproximadamente, ocorre um caso de DIP para cada oito a dez casos de mulheres com cervicites por *Chlamydia trachomatis*. As consequências relacionadas a DIP são dor pélvica crônica, infertilidade e gravidez ectópica (MENEZES *et al.*, 2021).

No estudo de coorte retrospectivo de base populacional do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido realizado com 857 324 mulheres de 12 a 25 anos foi evidenciado que mulheres que testaram positivo para *Chlamydia trachomatis* (CT) tiveram o risco significativamente aumentado de desenvolver DIP, gravidez ectópica e infertilidade de aproximadamente 135%, 90% e 70% de forma respectiva. Além disso, o risco de DIP foi maior para mulheres com 2 ou mais testes positivos para CT em comparação com aquelas que tiveram apenas um teste positivo (HEIJER *et al.*, 2019).



No mesmo sentido, uma coorte sobre clamídia na Holanda, com mais de 5.500 mulheres com até 8 anos de acompanhamento foi relacionado a infecção por clamídia ao risco de DIP, gravidez ectópica e infertilidade de fator tubário, sendo que a positividade para clamídia demonstrou um risco duas vezes maior para DIP e quatro vezes maior para infertilidade de fator tubário (HOENDERBOOM *et al.*, 2019).

A DIP é uma patologia assintomática ou de sintomas leves e comum entre mulheres e homens jovens sexualmente ativos. A infecção sexualmente transmissível pela CT é a principal causa para o desenvolvimento da DIP. Nas mulheres, a CT pode gerar danos no útero, trompas de Falópio e nos ovários, ocasionando a DIP. O rastreamento de infecção assintomática é de extrema importância para prevenção da DIP, que pode causar agravos à saúde reprodutiva, como a gravidez ectópica e infertilidade (HOCKING *et al.*, 2018; HEIJER *et al.*, 2019).

Segundo o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil, 2020, deve ser incluído o rastreamento e o diagnóstico de infecções assintomáticas na atenção integral às pessoas com Infecção Sexualmente Transmissíveis (IST), já que vários agentes etiológicos também podem se manifestar de forma assintomática. Por esse motivo, é indicado o rastreamento de clamídia e gonococo em adolescentes e jovens com idade igual ou menor de 30 anos, homossexuais, trabalhadores do sexo, travestis, transexuais, pessoas que usam álcool ou drogas de acordo com as práticas sexuais, principalmente, a não utilização de preservativo. Também deve ser feito o rastreamento em gestantes na primeira consulta de pré-natal e de pessoas com IST no momento do diagnóstico. Assim, o rastreamento é um instrumento de grande importância para a saúde pública, pois visa a

diminuição da morbimortalidade e da rede de transmissão de IST.

## FISIOPATOLOGIA

A doença inflamatória pélvica (DIP) compreende a inflamação e infecção do trato genital superior, como o peritônio pélvico, ovário, tubas uterinas e endométrio. A inflamação e a infecção podem destruir os tecidos, ocasionando dor pélvica crônica, infertilidade e gravidez ectópica. Dessa forma, as doenças inflamatórias pélvicas e infecções genitais são prováveis fatores de infertilidade feminina (TAO *et al.*, 2018).

Para Taek *et al.* (2017), a DIP é considerada uma das doenças infecciosas mais relevantes em mulheres sexualmente ativas em idade reprodutiva e é vista como um problema de saúde pública. Nesse sentido, são fatores de risco: relação sexual com múltiplos parceiros, idade inferior a 25 anos, história anterior de DIP, implantação de dispositivo intrauterino sem assepsia adequada e laqueadura tubária (SCHEER *et al.*, 2021).

O tabagismo e níveis baixos de folato de células vermelhas (RCF) são outros fatores associados à DIP. O tabagismo compromete a função ciliar tubária que repele agentes infecciosos ascendentes. E o folato é um micronutriente essencial para manutenção do sistema imunológico (SCHEER *et al.*, 2021).

Os patógenos envolvidos na DIP correspondem a agentes das infecções sexualmente transmissíveis e da colonização do trato genital superior, são eles: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* entérica, bastonetes gram-negativos e *Streptococcus agalactiae* (TAEK *et al.*, 2017). Entretanto, os dois agentes etiológicos mais frequentes são *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (TAO *et al.*, 2018).





Esses microrganismos podem se disseminar por ascensão do colo do útero ao endométrio, à salpinge e à cavidade peritoneal (causando endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano ou peritonite pélvica), através do sistema linfático, como na infecção do paramétrio por um dispositivo intrauterino (DIU) e, raramente, por via hematogênica, como na tuberculose (GRADISON, 2012).

As causas pelas quais as bactérias do trato genital inferior causam doença inflamatória pélvica em apenas algumas mulheres não estão totalmente esclarecidas, mas podem estar relacionadas às variações genéticas, à menstruação retrógrada, à resposta imune, à carga bacteriana dos patógenos e às oscilações hormonais do ciclo menstrual uma vez que o muco cervical menstrual tem menor efeito bacteriostático (MENEZES *et al.*, 2020). Um estudo prospectivo mostrou dados que indicam que aproximadamente 16% das infecções causadas por clamídia não tratada evoluem para DIP (BRUNHAM *et al.*, 2015).

Os patógenos *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* atingem o trato genital inferior através do colo do útero, causam danos ao epitélio, o que permite a ascensão deles para o trato genital superior (CURRY *et al.*, 2019). E, então, ocorre reação supurativa aguda e inflamação da mucosa e da submucosa dos órgãos. Após reações causadas pelo gonococo e pela clamídia, os sítios superiores são invadidos por bactérias endógenas; depois da ascensão do endométrio para as tubas uterinas pode-se formar exsudato purulento (piossalpinge). Em resposta à infecção, o corpo cria um mecanismo de defesa de disseminação peritoneal e oclui as fímbrias tubárias, o que gera abscessos tubo ovarianos (SCHEER *et al.*, 2021).

Esse processo pode levar à deformidade das tubas uterinas, tendo como consequência falhas ao transportar o óvulo, sucedendo a infertilidade tubária ou gravidez ectópica. Já as aderências na pelve são capazes de provocar dor pélvica (BRUNHAM *et al.*, 2015). Mulheres com DIP tem 20% de chance de desenvolver infertilidade de cicatrizes tubárias, 9% de probabilidade de ter uma gravidez ectópica, e 18% de chance de desenvolver dor pélvica crônica (GRADISON, 2012).

O mecanismo de infecção gonocócica ocorre por destruição do revestimento da tuba uterina, seguido por resposta inflamatória, que leva a sintomas agudos. Na infecção por clamídia, o dano tubário ocorre secundariamente à liberação da proteína HSP60 (Heat Shock Protein) (SCHEER *et al.*, 2021); a expressão desta proteína está relacionada com a resposta imune mediada por células, o que possibilita o estímulo das respostas inflamatórias que irá repercutir no sistema reprodutor feminino através de complicações graves, como a obstrução tubária distal, aderências peritubais e salpingite crônica com imensa cicatrização tubária (TAEK *et al.*, 2017).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais alterações observadas, com possibilidade diagnóstica em 90% dos casos incluem: dor à mobilidade cervical, dor uterino ou anexial ao exame bimanual e evidência de infecção do trato genital; o corrimento vaginal secundário a endometrite, cervicite ou vaginose, podendo não ser específico, mas sua ausência tem alto valor preditivo que pode ser geralmente negativo. Outras alterações clínicas sugestivas são: febre (38°C), sangramento não habitual (metrorragia), disúria, dispareunia, início da





dor associada à menstruação, náuseas e vômitos (SCHEER *et al.*, 2021).

Além disso, muitos pacientes podem ser assintomáticos, sendo isto evidenciado, segundo Curry *et al.* (2019), por mulheres com infertilidade por fator tubário que apresentam evidências histológicas de DIP, apesar de não possuírem diagnóstico prévio.

Apesar do amplo espectro de apresentações clínicas, cerca de 65% dos casos podem ser oligossintomáticos. O curso temporal é tipicamente agudo, desenvolvendo-se por vários dias; no entanto, pode ocorrer apresentação mais extensa por semanas ou meses. Os sintomas, quando presentes, podem incluir febre, dor abdominal, dor pélvica, dispareunia, corrimento vaginal e disúria ou polaciúria. Observa-se sangramento uterino anormal (sangramento pós-coital, sangramento intermenstrual e menorragia) em um terço ou mais dos casos. O aparecimento recente de dor abdominal ou pélvica, ou ambas, que se intensifica durante o coito ou durante movimentação vigorosa, pode ser o único sintoma. O início da dor durante ou logo após a menstruação é particularmente sugestivo.

Somente uma minoria desenvolve peritonite ou abscesso pélvico, que geralmente se manifestam por dor mais intensa e maior sensibilidade ao exame. Mais raramente, ocorre extensão até a cápsula hepática, causando peri-hepatite (Síndrome de Fitz-Hugh Curtis) ou septicemia, ou ambas (CURRY *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

De acordo com o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil, 2020, quando uma mulher sexualmente ativa tiver sintomas como, dor abdominal baixa e/ou dor pélvica, a DIP deverá ser incluída no diagnóstico diferencial, independentemente da história de

atividade sexual recente, além disso, o diagnóstico diferencial deve ser considerado diante de manifestações uroginecológicas, gastrointestinais e esqueléticas. Dessa forma, o diagnóstico de DIP é realizado sobretudo com base na suspeita clínica (CURRY *et al.*, 2019). Já que, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, devido ao potencial de consequências consideráveis, com isso, não há necessidade de esperar pela confirmação de exames laboratoriais ou de imagem (GRADISON, 2012).

No diagnóstico clínico de DIP são utilizados os critérios maiores, critérios menores e critérios elaboradores. Os critérios maiores incluem dor no hipogástrio, dor à palpação dos anexos e dor à mobilização de colo uterino. Já nos critérios menores estão inclusos: temperatura axilar  $>37,5^{\circ}\text{C}$  ou temperatura retal  $>38,3^{\circ}\text{C}$ , conteúdo vaginal ou secreção endocervical anormal, massa pélvica, mais de cinco leucócitos por campo de imersão em material de endocérvice, leucocitose em sangue periférico, proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada e comprovação laboratorial de infecção cervical por gonococo, clamídia ou micoplasmas.

Nessa perspectiva, os critérios elaboradores são evidência histopatológica de endometrite, presença de abscesso tubo-ovariano ou de fundo de saco de Douglas em estudo de imagem e laparoscopia com evidência de DIP. Dessa maneira, para o diagnóstico de DIP é necessário a presença de três critérios maiores mais um critério menor ou um critério elaborado, sendo que este pode aumentar a especificidade do diagnóstico clínico para tal doença (BRASIL, 2020).

Segundo o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil (2020), o exame clínico da doença deve conter aferições de sinais vitais, exame abdominal,



exame especular vaginal, incluindo inspeção do colo de útero para friabilidade (sangramento fácil) e corrimento mucopurulento cervical e exame bimanual, com mobilização do colo e palpação dos anexos.

Além disso, pode ser que nas manifestações clínicas da DIP estejam presentes os sinais/sintomas de sangramento vaginal anormal em pouca quantidade denominado de *spotting*, dispareunia, corrimento vaginal, dor pélvica ou dor no abdome inferior e dor à mobilização do colo do útero ao toque. Em mulheres que usam anticoncepcional de baixa dosagem, o *spotting* é corriqueiro, o que pode ser uma suspeita de DIP, fazendo – se necessário uma investigação (BRASIL, 2020).

Os principais diagnósticos diferenciais da doença inflamatória pélvica são apendicite aguda, infecção do trato urinário, gravidez ectópica, endometriose, rotura cisto no ovário, abscesso tubovariano, cálculo uretral e endometrite (SCHEER *et al.*, 2021). Nesse sentido, para exclusão de tais diagnósticos podem ser usados exames complementares que, na DIP, são exames laboratoriais e de imagem sendo eles: hemograma completo, VHS, proteína C reativa, exame bacterioscópico para vaginose bacteriana, cultura de material de endocérvice com antibiograma, detecção de clamídia e gonococo por biologia molecular, pesquisa de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* no material de endocérvice, da uretra, de laparoscopia ou de punção do fundo de saco posterior, exame qualitativo de urina e urocultura, hemocultura, teste de gravidez e ultrassonografia transvaginal ou pélvica (BRASIL, 2020).

## TRATAMENTO

As consequências do não tratamento da DIP são diversas, tendo como exemplo a dor

pélvica crônica, infertilidade, gravidez ectópica e infecções intra-abdominais. Assim como o adiamento do tratamento por somente 3 dias aumenta o risco dessas complicações em até 3 vezes.

Conforme recomenda o Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020, a antibioticoterapia deve ser de amplo espectro principalmente contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* além do anaeróbio *B. fragilis*. Cefalosporinas, tetraciclina, aminoglicosídeos e betalactâmicos são usados em conjunto e por diferentes vias de administração. Os critérios para escolha dos antibióticos são baseados na imposição de internação hospitalar ou tratamento ambulatorial (CURRY *et al.*, 2019). O tratamento deve ser feito precocemente e de forma empírica diante da suspeita clínica em mulheres sexualmente ativas ou aquelas com risco de infecção sexualmente transmissível que apresentem dor abdominal inferior/pélvica que não é explicada por outra condição, mobilidade cervical e sensibilidade uterina ao exame.

Ainda de acordo com o Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020, quadros leves sem sinais de pelviperitonite são atendidos ambulatorialmente. Com retorno em 3 dias após o início do tratamento, além da coleta de material para investigação de gonococo, clamídia, tricomoníase e vaginose bacteriana (CURRY *et al.*, 2019).

O esquema antibacteriano priorizado no atendimento em ambulatórios é composto por Ceftriaxona 500mg intramuscular em dose única + Doxiciclina 100 mg via oral 2x/dia + Metronidazol 250 mg via oral 2x/dia por 14 dias (podendo o Metronidazol não ser utilizado dependendo da avaliação médica, pois em casos não graves há menor importância clínica). Sendo a segunda opção, Cefoxitina 500mg intramuscular dose única



+ Doxiciclina 100 mg via oral 2x/dia por 14 dias + Metronidazol 250 mg 2x/dia, 2 comprimidos por 14 dias. Analgésicos e anti-inflamatórios podem ser utilizados de acordo com a sintomatologia (MENEZES *et al.*, 2021). Exclusivamente para as mulheres grávidas que se observe a mínima suspeita clínica ou aquelas com diagnóstico confirmado há necessidade de internação. Contudo, doxiciclina e quinolona estão contraindicados (BRASIL, 2020).

Os critérios para internação hospitalar conforme o Protocolo Brasileiro, são abscesso tubo-ovariano, gravidez, ausência de resposta clínica após 72 horas do início do tratamento com antibioticoterapia oral, intolerância a anticoncepcionais orais ou dificuldade para seguimento ambulatorial, estado geral grave (náuseas, vômitos e febre) e dificuldade na exclusão de emergência cirúrgica (como apendicite, por exemplo). Sendo protocolado como primeira opção terapêutica: Ceftriaxona 1g intravenoso 1x/dia por 14 dias + Doxiciclina 100 mg via oral, 1 comprimido 2x/dia por 14 dias + Metronidazol 400mg intravenoso de 12/12 horas. Seguido pela segunda combinação: Clindamicina 900mg IV 3x/dia por 14 dias + Gentamicina (IV ou IM) 3-5 mg/kg 1x/dia por 14 dias, além da última alternativa de terapia: Ampicilina/Sulbactam 3g IV de 6/6 horas por 14 dias + Doxiciclina 100 mg via oral 1 comprimido 2x/dia por 14 dias (BRASIL, 2020).

Os estudos que realizaram comparações entre os arranjos antibacterianos demonstram que não há evidências que comprovem uma eficácia maior entre eles (SAVARIS *et al.*, 2017). No Brasil, o Ministério da Saúde também menciona no último Protocolo para Infecções Sexualmente Transmissíveis, que se os pacientes internados com uso das medicações parenterais evoluírem com melhora clínica após 24 horas deverá ser

suspenso tal esquema. Completando o esquema terapêutico com os fármacos por via oral até 14 dias. Com o início do tratamento é esperado uma resposta positiva com recidiva dos sinais e sintomas em até 3 dias. Ademais, é almejado pela equipe de saúde que os exames laboratoriais dos marcadores inflamatórios sejam negativos, indicando assim a recuperação do paciente. Contudo, estudos apontam que após 30 dias de conclusão do tratamento 40% das mulheres ainda persistem com os agentes bacterianos nos critérios bacteriológicos (MENEZES, 2021).

Outras opções terapêuticas utilizadas nos quadros de DIP são a laparotomia em casos de massas anexiais rompidas ou aquelas que não respondem ao tratamento farmacológico. Há também a punção guiada por ultrassonografia em situações de abscessos tubo-ovarianos que possam ser esvaziados. Outros exames como ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada axial são mais válidos nas complicações da doença inflamatória pélvica e em seus diagnósticos diferenciais. Também protocolado pelo Ministério da Saúde é a recomendação para um retorno ao ambulatório na primeira semana do tratamento e após 30 dias da alta hospitalar. Assim como a privação sexual por 30 dias posteriormente a intervenção médica, além de ser indispensável o uso de preservativos em todas as relações sexuais (MENEZES, 2021).

No contexto dos parceiros sexuais de até 2 meses antes do diagnóstico das pacientes com DIP é aconselhado que ocorra o tratamento empírico. Independente da presença de sintomas ou não, se faz necessário a profilaxia contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, podendo ser utilizado Ceftriaxona 500mg intramuscular associada a Azitromicina 1g via oral ambas em dose única (BRASIL, 2021).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. **Ministério da Saúde**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecção Sexualmente Transmissíveis (IST) do Ministério da Saúde. Brasília, 2020.
- BRUNHAM, R. C. *et al.* Pelvic inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**, 372(21):2039-48, 2015.
- CURRY, A. *et al.* Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. **American family physician**, v. 100, n. 6, p. 357-364, 2019.
- FERNANDES, S. L. T. Rastreamento da infecção genital por *Chlamydia trachomatis* e redução da morbidade feminina - Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 384-397, jan. 2019.
- GRADISON, M. **Pelvic inflammatory disease**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534388/>. Acesso em: 21 jun. 2021.
- HEIJER, C.D.J *et al.* Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. **Clinical Infectious Diseases**, 2019.
- HOCHKING, J.S *et al.* Population effectiveness of opportunistic chlamydia testing in primary care in Australia: a cluster-randomised controlled trial. **Elsevier**, Australia, 2018.
- HOENDERBOOM, B.M *et al.* Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. **Sexually Transmitted Infections**, 2019.
- MENEZES, M.L.B. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.
- SCHEER, I.O. *et al.* Abordagem da doença inflamatória pélvica: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 169-187, 2021.
- TAEK, P. S. *et al.* Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. **BMC Womens Health**, Jan 13;17(1):5, 2017.
- TAO, X. *et al.* Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study. **Clinics**, São Paulo, v. 73, 2018.





# CAPÍTULO 13

# DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

**MÔNICA FERREIRA SILVA CRUVINEL<sup>1</sup>**

**AMANDA DE OLIVEIRA PEREIRA<sup>2</sup>**

**DAVI DE LIMA SILVA<sup>1</sup>**

**GABRIEL TORGA SAADE RODRIGUES<sup>3</sup>**

**NATÁLIA GALVANE ZAPELINI<sup>4</sup>**

**MARÍLIA MEDEIROS DE MATOS<sup>5</sup>**

**STEFANY FERNANDES LABUDA<sup>3</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>8</sup>**

1. Universidade de Uberaba (UNIUBE, Uberaba – MG).

2. Universidade Federal de Lavras (UFLA, Lavras – MG).

3. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG, Betim – MG).

4. Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC, Criciúna – SC).

5. Centro Universitário (UNIFACISA, Campina Grande – PB).

6. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

*Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Tabagismo; Enfisema Pulmonar.*



## INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma patologia que afeta a região inferior do sistema respiratório gerando, assim, dificuldade no processo de respiração. A DPOC tem como bases fisiopatológicas a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, que podem ter ação individual apesar de geralmente estarem associados. Estes fatores estão associados ao quadro inflamatório que é responsável pelas alterações anatômicas e fisiológicas, que são responsáveis pelos sintomas apresentados pelos pacientes. Esta patologia tem chamado atenção por apresentar grande incidência e potencial de mortalidade no mundo, como também por se mostrar com altas chances de crescimento em alguns anos (RONCALLY, 2019).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a DPOC é uma doença multifatorial e está associada à exposição à poluição ambiental, condições socioeconômicas desfavoráveis e anormalidades genéticas. Dentre os poluentes ambientais, a exposição à fumaça do tabaco e à queima de biomassa está associada à DPOC (CRUZ & PEREIRA, 2020).

A DPOC é uma causa frequente de morbidade e mortalidade mundialmente conhecida. O quadro clínico nas fases iniciais se assemelha aos sintomas atribuídos ao tabagismo, no qual a tosse e presença de catarro são frequentes, sendo necessário para o diagnóstico, a correlação com a presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria. Chiado e aperto no peito são sintomas inespecíficos e de apresentação variável ao longo do dia, mais frequentes nos idosos e nos períodos de exacerbações infecciosas (BARBOSA *et al.*, 2017).

Os centros de atenção primária são essenciais para o tratamento da DPOC, já que muitas vezes são a porta de entrada dos

pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012). O tratamento dessa doença pode incluir a cessação do tabagismo, monitoramento psicossocial, medicamentos e reabilitação física (NEVES *et al.*, 2016).

## EPIDEMIOLOGIA

A DPOC está entre as principais causas de mortalidade e morbidade nos países em desenvolvimento. No Brasil, a prevalência da DPOC é de 17% naqueles adultos com idade superior a 40 anos, sendo as regiões mais prevalentes, o Centro-Oeste (25%) e a Região Sudeste (23%), com a menor prevalência sendo observada na região Sul (12%) (CRUZ & PEREIRA, 2019).

A DPOC é responsável por 3 milhões de mortes ao ano, ou seja, 5% das mortes por ano são causadas pela doença. No Brasil, entre 2005 e 2010, houve um aumento significativo no número de mortes devido à DPOC, ocorrendo, anualmente, cerca de 40.000 mortes decorrentes dessa doença (RABAHI, 2013).

Em relação a etiologia dessa doença crônica, tem-se a exposição ao tabaco como a principal, entretanto, junto dela, encontram-se poluentes ambientais e agentes químicos, como gases e partículas, que devem ser levados em consideração, principalmente por estarem relacionados com algumas ocupações. Como exemplo disso, os combustíveis de biomassa são importantes fatores de risco da DPOC, afinal, ao emitirem partículas muito finas que atingem profundas porções do sistema respiratório, desencadeiam um processo inflamatório capaz de reduzir a função pulmonar, agravar sintomas respiratórios e auxiliar no desenvolvimento da doença (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).



Segundo Moreira *et al.* (2013), de 160 mulheres não fumantes expostas à fumaça de fogueira à lenha, 43 apresentaram critérios para o diagnóstico da DPOC. Esse estudo confirma a importância dessas substâncias como fatores de risco, além da relevância dessas pessoas expostas a tais poluentes serem acompanhadas clinicamente.

Fatores genéticos também podem estar envolvidos na etiologia da doença. Entre eles, a deficiência hereditária da enzima alfa-1 antitripsina está bem consolidada na literatura, apesar de ser uma condição mais rara, em relação à associação com a DPOC (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

Em estudos antigos, tinha-se que os homens, por serem mais expostos ao tabaco, eram mais suscetíveis a doença e, portanto, representavam a maior prevalência, em relação ao sexo feminino. Estudos recentes mostram que a prevalência, atualmente, encontra-se praticamente igual entre os sexos, sendo reflexo do atual padrão quanto ao uso de tabaco (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

O enfisema e a bronquite crônica geralmente são considerados em conjunto clinicamente e referidos como DPOC, já que a maioria dos pacientes tem características de ambas, quase com certeza porque eles compartilham um desencadeador principal: o tabagismo (KUMAR *et al.*, 2016).

## ENFISEMA PULMONAR

De acordo com Kumar *et al.* (2016), o enfisema é definido como dilatação não reversível dos alvéolos pulmonares, devido à destruição de suas paredes, sem formação de fibrose. A teoria patogênica mais aceita para

explicar as bases fisiopatológicas do desenvolvimento do enfisema pulmonar é a teoria elastase-anti-elastase, descrita em 1963 por Laurell e Erickson. Essa teoria descreve a relação de disparidade de substâncias proteolíticas e anti proteolíticas no pulmão, em decorrência, principalmente, da fumaça do cigarro, como afirma Rufino e Costa (2013).

Segundo Jameson *et al.* (2020), é postulado que os oxidantes da fumaça do cigarro, ativam os macrófagos, neutrófilos e células epiteliais pulmonares a sintetizar metaloproteínases matriciais e as serina-proteases, em especial a elastase de neutrófilo, que degrada as fibras elásticas dos septos alveolares, proporcionando a destruição de suas paredes, com posterior desenvolvimento do enfisema. Ainda, pacientes com hepatopatias apresentam níveis séricos diminuídos da anti-elastase alfa-1-antitripsina (alfa1-AT), inibidora da elastase neutrofílica, não proporcionando à inativação das proteínases pulmonares, resultando em destruição dos septos alveolares e maior tendência ao desenvolvimento do enfisema, como declara Jameson *et al.* (2020).

Segundo Rufino & Costa (2013), em situações de fumo e infecções, ocorre migração intensa de células inflamatórias para a matriz pulmonar, principalmente leucócitos e macrófagos, a qual uma ampla variedade de mediadores inflamatórios é liberada, induzindo alterações estruturais nas pequenas vias aéreas respiratórias (< 2 mm) e coalescência dos alvéolos pulmonares.

## BRONQUITE

Segundo Loivos (2009), a bronquite crônica apresenta natureza clínica como uma ligação direta à limitação do fluxo de ar. Nesse contexto, a mesma pode ser caracterizada pela existência da tosse crônica - sem outra associação - por no mínimo 3 meses em cada um de dois anos consecutivos.





A bronquite crônica consiste em grande produção de muco na árvore brônquica, que resulta em expectoração excessiva. Segundo West (2014), o achado patológico característico da bronquite crônica seria a hipertrofia das glândulas mucosas dos brônquios maiores e alterações inflamatórias (infiltração celular e edema de paredes) nas estreitas e pequenas vias aéreas. Ademais, a bronquite crônica apresenta uma patogênese relacionada à exposição de substâncias que estão presentes na poluição industrial e na fumaça, por exemplo.

Segundo Jameson *et al.* (2020), a redução persistente das taxas de fluxo expiratório forçado é a anormalidade mais típica da DPOC, o que resulta em obstrução do fluxo aéreo e hiperinsuflação. A obstrução do fluxo aéreo resulta da diminuição da luz dos bronquíolos terminais, sendo determinada pela espirometria. Este exame analisa o volume de ar expirado durante o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e o volume total de ar expirado (CVF), em que a relação VEF1/CVF se encontra diminuída não se mostrando efeito ao uso de broncodilatores.

Em consequência da obstrução do fluxo aéreo resultante da diminuição do diâmetro dos bronquíolos terminais, em geral há “encarceramento do ar”. Isto resulta em hiperinsuflação progressiva, podendo comprimir o diafragma para uma posição retificada, acarretando dificuldade na dinâmica de inspiração, como afirma Jameson *et al.* (2020). Ainda, ventilação não uniforme e desequilíbrio da ventilação-perfusão são características da DPOC, o que é responsável pela diminuição da  $P_{aO_2}$  na DPOC, resultando em dispnéia (JAMESON *et al.*, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença pulmonar obstrutiva crônica em sua fase inicial possui um quadro clínico semelhante ao tabagismo, sendo os sintomas mais comuns entre os pacientes a tosse crônica, expectoração ou dispneia (BARBOSA *et al.*, 2017). A tosse crônica tende a ser o primeiro sintoma da DPOC, podendo se apresentar como persistente ou episódica, com predominância matutina (ZONZIN *et al.*, 2017). A produção de escarro pode ou não estar relacionada com a tosse e normalmente é apresentada com períodos de surto intercalados com períodos de remissão. A dispnéia apresenta-se como uma das principais causas da ansiedade associadas à doença, geralmente levando à busca do diagnóstico (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

Destaca-se que os primeiros sinais e sintomas, por se tratar de manifestações clínicas comuns são, em grande parte das vezes, ignorados e desvalorizados pelo paciente. Isto é, o paciente só procura um médico, na maioria dos casos, depois de sentir o impacto negativo no estado próprio estado funcional (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020; LOIVOS, 2009). Devido a esse atraso do paciente, não há um tratamento inicial da doença e acontece uma progressiva gravidade de obstrução do fluxo aéreo (BARBOSA *et al.*, 2017).

Quando a doença acomete o idoso há fatores que podem contribuir para o agravamento do quadro de DPOC, como: déficit nutricional, dificuldade ao realizar atividades físicas e a presença de outras doenças crônicas como alterações neurológicas, osteoarticulares ou cardiovasculares. O agravamento desse quadro pode, inclusive, aumentar a





mortalidade associada à DPOC (BARBOSA *et al.*, 2017).

Em casos graves pode-se observar manifestações clínicas como chiado, aperto no peito, perda de peso, fadiga e anorexia. Por conseguinte, a identificação de todos os sinais e sintomas são importantes para o prognóstico da DPOC e para um tratamento adequado (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DPOC em suas fases iniciais é bastante difícil, tendo em vista que muitos pacientes são assintomáticos e que sua evolução é bastante insidiosa. Por isso, é importante suspeitar da doença quando estiver diante de pacientes acima de 40 anos e expostos aos fatores de risco (ZONZIN, 2017).

Como o próprio nome da doença diz, ocorre uma obstrução irreversível e progressiva das vias aéreas. Este padrão obstrutivo faz com que os pacientes apresentem dificuldade de inspiração e limitação do fluxo expiratório, de tal forma que eles passam a trabalhar cronicamente com volumes pulmonares aumentados. A característica marcante da doença é o fluxo expiratório reduzido, identificado como uma redução no Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1) proporcionalmente maior que a redução na Capacidade Vital Forçada (CVF) (ANTHONISEN, 2011).

### Diagnóstico Clínico

De acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020), na entrevista clínica, é necessário atentar-se para a exposição do paciente aos fatores de

risco, história pregressa de afecções respiratórias, história familiar de DPOC bem como de outra doença crônica do aparelho respiratório. Além disso, pode-se depreender do interrogatório histórias de exacerbações ou hospitalizações prévias por distúrbios pulmonares, presença de comorbidades como doenças cardíacas, osteoporose, afecções musculoesqueléticas e malignidades.

Os sintomas mais frequentes são dispneia, escarro e tosse crônica, sendo que esta costuma ser o primeiro sinal da doença. A tosse pode ser episódica ou persistente, produtiva ou não e é mais comum que predomine no período matutino, com expectoração mucóide. Os pacientes podem relatar também aperto no peito e sibilância. A presença de emagrecimento e fadiga devem indicar maior preocupação por parte do médico, pois pode sugerir um quadro mais grave ou câncer de pulmão (ZONZIN, 2017).

É comum que os pacientes cheguem ao consultório com uma história de bronquite crônica antecedendo a dispneia, a qual costuma se iniciar nas agudizações da bronquite. Depois disso, a dispnéia vai evoluindo e começa a aparecer em esforços extremos, depois aos mínimos esforços e até no repouso (ANTHONISEN, 2011).

Na doença inicial, o exame físico não tem alterações. Nos casos mais graves, à inspeção observa-se aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, uso de musculatura acessória, cianose e taquipneia. O oxímetro de pulso auxilia na constatação da saturação arterial e a avaliar a necessidade de oxigênio complementar. À palpação, o frêmito toracovocal pode estar difusamente diminuído. A percussão pode evidenciar hipertimpanismo. Na ausculta pulmonar, estertores, roncos e sibilos podem estar presentes, enquanto na ausculta cardíaca, as bulhas cardíacas podem estar hipofonéticas. Na presença de hipertensão pulmonar cursando com insuficiência



cardíaca direita (cor pulmonale), observa-se B2 hiperfonética, distensão da veia jugular, congestão hepática e edema de tornozelo (ANTHONISEN, 2011; ZONZIN, 2017; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

### Diagnóstico por Imagem

A radiografia de tórax é bastante utilizada para procurar diagnósticos diferenciais ou comorbidades. Além disso, nela é possível observar hiperinsuflação pulmonar por meio de diafragmas retificados, diminuição das tramas vasculares, espaço aéreo retroesternal aumentado e um coração verticalizado e aparentemente aumentado. A Tomografia Computadorizada (TC) não é usada de rotina, no entanto, é um bom método para avaliar a extensão do enfisema e em pacientes candidatos a transplante pulmonar (ANTHONISEN, 2011; ZONZIN, 2017; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

### Diagnóstico Diferencial

Segundo a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020), são outras causas de tosse crônica: asma, tuberculose, bronquiolite obliterante, câncer de pulmão, bronquiectasias, fibrose cística, doenças pulmonares intersticiais, doenças cardíacas, rinite, gotejamento pós nasal, doença do refluxo gastroesofágico, uso de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina, entre outros.

A asma é o principal diagnóstico diferencial da DPOC, pois também apresenta padrão obstrutivo. É importante ressaltar que essas doenças podem coexistir. Contudo, a asma é uma doença que costuma iniciar-se na infância e os sintomas têm curso variável, sendo pior a noite e no início da manhã, períodos

que coincidem com a queda nos níveis de cortisol, de acordo com o ciclo circadiano. Ademais, é frequente a associação desta com outras doenças alérgicas, como rinite e dermatite atópica (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

Na presença de fadiga, perda de peso e anorexia, é importante pensar em neoplasia ou tuberculose e, nesse caso, o exame de imagem é um importante aliado, além de exame microbiológico para confirmar ou negativar a tuberculose. Nas bronquiectasias, há grande quantidade de expectoração purulenta e é comum a coexistência de infecções bacterianas. Ademais, a doença tem início mais precoce e a radiografia apresenta dilatação dos brônquios (ANTHONISEN, 2011; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

A doença do refluxo gastroesofágico apresenta outros efeitos comemorativos, como pirose, regurgitação e sintomas dispépticos. A fibrose cística costuma se manifestar em indivíduos mais jovens e apresenta anormalidades radiológicas específicas, podendo ser acompanhada de manifestações extrapulmonares. A bronquiolite obliterante, por sua vez, acomete pacientes mais jovens e não fumantes, sendo que associação com história de sinusite crônica e artrite reumatóide pode estar presente. Além disso, a radiografia de pulmão tem uma característica própria, além da hiperinsuflação, que são pequenas opacidades centrolobulares difusas (ANTHONISEN, 2011; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

### Exames Complementares - Espirometria

A espirometria é requerida para o diagnóstico da DPOC, sendo seu marco a



obstrução ao fluxo expiratório após broncodilatação, definida por  $VEF1/CVF < 0,7$  em pacientes sintomáticos e expostos aos fatores de risco. Este exame também é útil para estabelecer prognóstico e para seguimento dos pacientes, acompanhando a queda do VEF1 (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020; ZONZIN, 2017).

De acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020), nos portadores de  $VEF1/CVF < 0,7$ , é possível classificar a severidade da limitação do fluxo aéreo analisando o VEF1 pós broncodilatador da seguinte maneira: limitação leve se VEF1 maior ou igual a 80% do previsto (GOLD 1); limitação moderada se VEF1 maior ou igual a 50% do previsto e menor que 80% do previsto (GOLD 2); limitação grave se VEF maior ou igual a 30% do previsto e menor que 50% do previsto (GOLD 3) e limitação muito grave se VEF1 menor que 30% do previsto (GOLD 4).

## TRATAMENTO

Apesar do alto índice de acometimento da DPOC, acometendo cerca de sete milhões de pessoas com 40 anos ou mais, apenas cerca de 18% dessa população refere estar recebendo tratamento correto. Uma das justificativas para essa baixa taxa de tratamento vem da crença errônea que o DPOC se trata de uma doença irreversível e não tratável. Além disso, está claro que a falta do tratamento adequado ocasiona consequências desastrosas para o paciente como dispneias importantes, perda da função pulmonar e aumento da mortalidade (MENEZES *et al.*, 2011).

Os objetivos do tratamento do DPOC incluem aliviar os sintomas, prevenir a progressão da doença, aumentar a tolerância aos exercícios, melhorar o estado de saúde,

prevenir e tratar complicações, prevenir e tratar exacerbações, reduzir a mortalidade e prevenir ou minimizar os efeitos colaterais decorrentes do tratamento. Tais objetivos são alcançados através da implementação de um programa de tratamento que tem como base quatro componentes: avaliar e monitorar a doença, reduzir os fatores de risco, tratar o DPOC estável e tratar as possíveis exacerbações (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

É importante ressaltar que antes de se iniciar o tratamento farmacológico, parar de fumar é a intervenção isolada com maior efetividade, além de se tratar da intervenção mais econômica para reduzir o risco de desenvolvimento da doença. Diante disso temos a opção de utilização de farmacoterapia para ajudar os pacientes a para de fumar, a reposição de nicotina e a utilização de bupropiona/ nortriptilina, e/ou vareniclina pode ser considerada na busca por diminuir ou até mesmo cessar o tabagismo (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Em pacientes GOLD A (fases iniciais da doença), o tratamento farmacológico é importante para prevenir exacerbações, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. O principal tratamento é baseado no uso de broncodilatadores de longa ação. Além disso, beta agonistas de curta ação (SABA) ou antagonistas muscarínicos de curta ação (SAMA) como terapia de primeira escolha nesses pacientes, com beta agonistas de longa ação (LABA) ou antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA), podem ser considerados como terapia inicial (PIRES *et al.*, 2018).



Ao tratar pacientes considerados GOLD B, embora a recomendação não seja o uso de corticosteroides inalatórios (CI), estudos demonstram que até 51% desses pacientes são tratados dessa maneira. No entanto, o que é preconizado é a utilização de LABA ou LAMA para pacientes sem comorbidades cardiovasculares com até duas exacerbações no ano. Em indivíduos que 1 ou 2 exacerbações no ano e que apresentam comorbidades cardiovasculares o tratamento é feito se relacionando LABA + LAMA (PIRES *et al.*, 2018).

Indivíduos que se enquadram na classificação GOLD C/D o principal objetivo é baseado na diminuição das exacerbações, para tal feito é aconselhado o uso de LABA, LAMA e CI (PIRES *et al.*, 2018).

### ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA TRATAMENTO DE EXACERBAÇÕES EM QUADROS DE DPOC

A principal medida se baseia na utilização de 2 agonistas de curta duração e os agonistas muscarínicos de curta duração, para tratar a obstrução do fluxo de ar durante as exacerbações da DPOC. É possível também a utilização de corticosteróides venosos e/ou antibióticos podem ser recomendados, dependendo da gravidade dos sintomas e presença de possíveis infecções (REIS *et al.*, 2018).

#### Fármacos de Escolha para Tratamento da DPOC

No **Quadro 13.1**, contém as principais drogas com suas determinadas posologias, utilizadas no tratamento/controle de pacientes com DPOC.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

### NÃO

A oxigenioterapia, que consiste na administração de oxigênio de longo prazo (mais de 15 horas por dia), em pacientes com insuficiência respiratória crônica aumenta a sobrevida dos pacientes e possui um impacto bastante benéfico sobre a hemodinâmica pulmonar, características hematológicas, capacidade de realizar exercícios, mecânica pulmonar e sobre o estado mental como um todo. Ela é utilizada principalmente em pacientes que se encontram no estágio IV da doença (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).

Há a possibilidade também de se iniciar um tratamento cirúrgico, realizando uma bulectomia ou transplante de pulmão, sendo indicado para pacientes que se encontram no estado muito grave da DPOC (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020).





Quadro 13.1 Posologia das drogas utilizadas para o tratamento e controle da DPOC

MEDICAMENTOS	VIA DE ADMINISTRAÇÃO			
	INALADOR	SOLUÇÃO PARA NEBULIZADOR	ORAL	FRASCOS PARA INJEÇÃO
<i><b>β-agonistas de curta duração</b></i>				
<b>Salbutamol</b>	100 a 200 mcg	5 mg/ml	5 mg (Comprimido) ou Xarope 0,024%	0,1 a 0,5 mg
<b>Fenoterol</b>	100 a 200 mcg	1 mg/ml	Xarope 0,05%	—
<i><b>β-agonistas de longa duração</b></i>				
<b>Indacaterol</b>	150 a 300 mcg	—	—	—
<b>Salmeterol</b>	52 a 50 mcg	—	—	—
<i><b>Anticolinérgicos de curta duração</b></i>				
<b>Brometo de Ipratrópio</b>	24 a 40 mcg	0,25 a 0,5 mg/ml	—	—
<b>Brometo de Oxitrópio</b>	100 mcg	1,5 mg/ml	—	—
<i><b>Anticolinérgicos de longa duração</b></i>				
<b>Tiotrópio</b>	18 mcg	—	—	—
<i><b>Glicocorticosteroides inalatórios</b></i>				
<b>Beclometasona</b>	50 a 400 mcg	0,2 a 0,4 mg/ml	—	—
<b>Budosenida</b>	100, 200 ou 400 mcg	0,2, 0,25 ou 0,5 mg/ml	—	—
<b>Propionato de Fluticasona</b>	50 a 100 mcg	—	—	—
<i><b>Glicocorticosteroides sistêmicos</b></i>				
<b>Prednisona</b>	—	—	Comprimido de 5 a 60 mg	—
<b>Metil-prednisona</b>	—	—	Comprimido de 4, 8, 16 mg	—
<i><b>β-agonistas de curta duração + anticolinérgico</b></i>				
<b>Fenoterol/Ipratrópio</b>	200/80 mcg	1,25/0,5 mg/ml		
<b>Salbutamol/Ipratrópio</b>	75/15 mcg	75/15 mg/ml		
<i><b>β-agonistas de longa duração + glicocorticosteroides</b></i>				
<b>Formoterol/Budesonida</b>	4,5/160 ou 9/320 mcg			
<b>Salmeterol/Propionato de Fluticasona</b>	50/100, 250 ou 500 mcg			

Fonte: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2020.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTHONISEN, N. Cecil Medicina. In: Goldman, L.; Ausiello, D. (Org.). 23a edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011. p.719-722.
- BARBOSA, A. T. *et al.* Fatores associados à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 63-73, 2017.
- CRUZ, M. M. & PEREIRA, M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4547-4557, 2020.
- GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Report**, 2020.
- JAMESON, J. L. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 20 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2020. 2 v.
- KUMAR, V. *et al.* **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. Elsevier, Rio de Janeiro, 2016.
- LOIVOS, L. P. DPOC - definições e conceitos - as bases clínicas. **Pulmão RJ**, v. 1, n.1, p.34-37, 2009.
- MENEZES, A.M.B. *et al.* Tratamento farmacológico da DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 37, n. 4, p. 527-543, 2011.
- MOREIRA, M.A.C. *et al.* Doença pulmonar obstrutiva crônica em mulheres expostas à fumaça de fogão à lenha. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 6, p. 607-613, 2013.
- NEVES, L.F. *et al.* Home or community-based pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública [online]**. 2016, v. 32, n. 6.
- OLIVEIRA, A. S. *et al.* Identification and assessment of COPD exacerbations. **Pulmonology**. v. 24, n.1, p. 42-47, 2018.
- PIRES, N. Pharmacological treatment of COPD – New evidence. **Pulmonology**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 90-96, mar. 2019. Elsevier BV.
- RABAHI, M.F. Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafios. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 2, p. 4-8, 2013.
- REIS, A.J. *et al.* COPD exacerbations: management and hospital discharge. **Pulmonology**, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 345-350, nov. 2018. Elsevier BV.
- RONCALLY, S.R.O. *et al.* DPOC: OXIGENIOTERAPIA E SEUS BENEFÍCIOS. **Revista Cadernos da Medicina - Unifeso**, Teresópolis/Rj, v. 2, n. 1, p. 96-107, mar. 2019.
- RUFINO, R. & COSTA, C.H.D. **Etiopatogenia de DPOC**. Pulmão RJ, Rio de Janeiro, p. 9-14, 22 fev. 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **DPOC e Saúde Pública: Atendendo as Necessidades dos Pacientes**; 2012. p.1-17.
- WEST, J.B. **Fisiopatologia pulmonar: princípios básicos**. 2014.
- ZONZIN, G. A. *et al.* O que é importante para o Diagnóstico da DPOC? **Pulmão RJ**. v. 26, n.1, p. 5-14, 2017.



## CAPÍTULO 14

# DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)

**GUSTAVO FLORES CECILIO<sup>1</sup>**

**MATHEUS CARVALHO SIQUEIRA MIRANDA<sup>2</sup>**

**ANA CLARA LEITE SILVA<sup>2</sup>**

**YURI PHILIPPE ESTEVES SILVA<sup>2</sup>**

**EDUARDA EL-KHOURI RABELLO<sup>3</sup>**

**FABIANE BEREZA<sup>4</sup>**

**VIVIANE PORTELA DA SILVEIRA<sup>5</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>6</sup>**

1. Universidade de Uberaba (UNIUBE).

2. Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

3. Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UnipacJF).

4. Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI).

5. Centro Universitário Faminas (Unifaminas) Muriaé.

6. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).





## INTRODUÇÃO

A doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), é uma das doenças gastrointestinais de maior prevalência no mundo. Está presente em cerca de 15% de toda população adulta, tendo uma maior prevalência em países ocidentais (RICHTER & FRIEDENBERG, 2014). Sendo assim uma das causas mais frequentes de consultas gastroenterológicas em pacientes ambulatoriais.

Definida por um fluxo retrógrado, sem esforço necessário, que tem direção do conteúdo gastroduodenal para esôfago e/ou órgãos adjacentes, causando desconforto e possíveis complicações e sinais esofagianos e/ou extra esofagianos. Tais como hemorragias, estenose péptica, e predominantemente um comprometimento na qualidade de vida do paciente (PANDOLFINO & KAHRILAS, 2020).

Em decorrência de tal regurgitação gastroesofágica, podemos encontrar pacientes com sintomatologia típica de pirose, ou atípicas como halitose, náuseas, vômitos, dor torácica, alterações respiratórias, entre outros (AZZAM, 2018; FAGUNDES-NETO, 2019; HENRY, 2014).

Tem-se o diagnóstico clínico através da análise de manifestações típicas, como as supracitadas. É possível confirmação de diagnóstico através de endoscopia digestiva alta (EDA) quando encontrado sinais de esofagite (NETO, 2019).

Segundo Henry (2014), tem-se na maioria dos casos uma evolução significativa do quadro apenas com mudanças de hábitos, podendo associar tratamentos medicamentosos com a finalidade de diminuir a ação ácida do trato gastrointestinal.

## EPIDEMIOLOGIA

As estimativas revelam que a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma das mais preponderantes em relação ao trato gastrointestinal, entretanto esses resultados podem ter uma variação dependendo do propósito da pesquisa. Nesse contexto, a análise pode ser efetuada baseada nos sintomas (relatados pelo paciente) ou em sinais da doença (indício verificável) (RICHTER & FRIEDENBERG, 2014).

No Brasil, um estudo consumado em 22 metrópoles com amostra populacional de 13.959 indivíduos, constatou por meio de entrevistas que 4,6% dos participantes declararam ter pirose uma vez por semana e 7,3% apresentavam o mesmo desconforto em uma frequência maior. Sendo assim, levando em consideração os dados baseados em sintomas, estima-se que 12% dos brasileiros são portadores de DRGE (MORAES, 2012). A prevalência da patologia é praticamente igual em ambos os sexos, porém complicações mais severas tem prevalência masculina, diversos fatores podem influenciar o desenvolvimento e gravidade da doença como genética, avanço da idade, estilo de vida, obesidade e outros (RICHTER & FRIEDENBERG, 2014).

Em relação a distribuição geográfica, houve uma proeminência da enfermidade nos países ocidentais nos últimos 30 anos, com uma taxa variável entre 5% e 27% de pessoas afetadas dependendo do país. Uma hipótese para esse aumento foi a diminuição da gastrite associada a bactéria *Helicobacter pylori* e o aumento epidêmico da obesidade (RICHTER & FRIEDENBERG, 2014). Já nos países orientais não ocorreu um aumento significativo na última década, e os índices de prevalência são claramente mais baixos, 7,5% em indianos, 0,8% em chineses e 3% em malaios. Esses dados podem ser esclarecidos





por fatores ambientais, étnicos e culturais (HENRY, 2014).

Nessa perspectiva, a DRGE impacta negativamente a qualidade de vida do indivíduo, apesar de esporadicamente ser a causa da morte, essa apresenta um quadro extenso de complicações. Alguns exemplos são: ulceração esofágica, estenose péptica e esôfago de Barrett. Se tratando de uma doença crônica, o comprometimento causado pela DRGE pode ser equiparado a artrite, infarto do miocárdio e até hipertensão. Com isso, é notável o impacto no sistema de saúde, visto que existe a necessidade do uso de medicamentos, realização de exames e até internações para realizar o tratamento de forma eficaz. Em 2004, nos Estados Unidos da América, essa enfermidade foi a segunda doença gastrointestinal mais cara, totalizando em média um custo de 12,6 bilhões de dólares (FELDMAN *et al.*, 2014).

## FISIOPATOLOGIA

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição clínica que resulta do refluxo de fluido cáustico do estômago para o esôfago (PANDOLFINO & KAHRILAS, 2020), reflete um desequilíbrio entre fatores prejudiciais ou desencadeadores de sintomas (eventos de refluxo, acidez do refluxo, hipersensibilidade esofágica) e fatores defensivos (depuração do ácido esofágico, integridade da mucosa). A extensão dos sintomas e da lesão da mucosa é proporcional à frequência dos eventos de refluxo, à duração da acidificação da mucosa e à potência cáustica do fluido refluído (KAHRILAS, 2020).

Em condições normais, o refluxo para o esôfago é prevenido por uma barreira anti-refluxo, a qual se constitui em uma complexa zona anatômica composta por múltiplos componentes, incluindo o esfíncter esofágico

inferior (EEI), o diafragma crural extrínseco e as estruturas de suporte da aba da válvula gastroesofágica. Quando esses componentes protetores estão comprometidos os efeitos deletérios se somam, resultando em um número aumentado de eventos de refluxo e, também, um aumento anormal na exposição esofágica pelo material refluído (NETO, 2019).

A barreira anti-refluxo é uma complexa zona anatômica de alta pressão que se origina por uma via sinérgica entre o EEI e o diafragma crural. A função desta barreira é mantida pela arquitetura da aba da válvula gastroesofágica, a qual é sustentada pelo ligamento frenoesofágico e pelas fibras gástricas da cárdia. As estruturas de sustentação auxiliam na manutenção da posição do EEI intrínseco no interior do diafragma crural extrínseco de tal forma que estas duas estruturas se sobrepõem e criam uma barreira mais eficaz. A gravidade do refluxo se correlaciona com a intensidade da disfunção de cada um dos componentes individuais da barreira anti-refluxo (NETO, 2019).

O relaxamento transitório inadequado do esfíncter esofágico inferior (EEI) é um dos principais mecanismos envolvidos na patogenia da DRGE, o qual tem como características ter duração de dez a sessenta segundos, acontecer em resposta à distensão gástrica, ser associado à inibição crural e não estar relacionada com a deglutição. Acarretando assim a queda abrupta da pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior ocasionando o refluxo gastroesofágico (HENRY 2014).

O aumento do índice de massa corporal (IMC) eleva a pressão intra-abdominal em cerca de 10%. A pressão intra-abdominal pode exceder a pressão de repouso do EEI, sendo a obesidade o principal fator desencadeante, contribuindo assim para a fisiopatologia da DRGE (COSTA, 2020).



Quando o ácido clorídrico entra em contato com a mucosa do esôfago iniciarão ondas peristálticas de forma reflexa com a finalidade de gerar o “clareamento” do ácido, diminuir o tempo e volume do ácido que está em contato com a mucosa do esôfago. Sendo assim, indivíduos com clareamento esofágico ineficaz por diminuição do peristaltismo e comprometimento motor do esôfago podem apresentar formas mais graves de DRGE, isso ocasionado por falha desse mecanismo protetor (GAVAZZONI, 2002).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O distúrbio regurgitação gastroesofágico (DRGE) haver uma implicação errônea ao mecanismo de antirreflexo, em fisiologia e com secreção excessiva de ácido gástrico, segundo Hunt *et al.* (2017), apresenta manifestações clínicas mais frequentes de quadros de pirose e regurgitação ácida. Tal qual, esse distúrbio, correlaciona-se a manifestações atípicas de dor torácica não coronariana, erosões dentárias, halitose, aftas, náuseas, vômitos, distúrbios respiratórios ou laríngeos como asma brônquica, laringite e tosse crônica, disfagia (AZZAM, 2018; FAGUNDES-NETO, 2019; HENRY, 2014).

As queixas clássicas acontecem, em média 0,5- 1h, após alimentação com vasta quantidade de gordura ou apimentados, chocolates, alimentos cítricos e/ou bebidas alcoólicas. Assim, podendo levar a uma irradiação da queimação da área retroesternal, ascendendo para o tórax, seguindo para pescoço, garganta e até mesmo, raramente, para as costas (FAGUNDES-NETO, 2019; HENRY, 2014).

Com o desconforto causado com a pirose noturna, com intensificação da queimação com a posição em decúbito dorsal, comprometendo a qualidade do sono e um estresse simultâneo entre psicológico individual e

vida social, resulta em interferência do quadro clínico de DRGE inicial. Sendo assim, o distúrbio pode ser identificado pela frequência de pirose – duas ou mais vezes na semana – que contenham relevância ao comprometimento do dia a dia. Ademais, o grau de lesão esofágica não é obrigatoriamente ligado a frequência e gravidade sintomatológica, tal qual pacientes idosos, por exemplo, podem não apresentar indícios de DRGE e com sua descoberta por um quadro consideravelmente mais avançado por conta do tempo mais espaçado do diagnóstico, e não ligado a sintomatologia padrão necessariamente. Esse aspecto de assintomatologia é particular dessa faixa etária, com discussão de sua ocorrência em virtude da atenuação perceptiva da dor ou em relação com a diminuição da acidez do ácido gástrico (FAGUNDES-NETO, 2019).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Doença do refluxo gastroesofágico, é eminentemente clínico, de acordo com a presença de sintomas clássicos, como pirose e regurgitação. Entretanto, outros sintomas podem estar associados à DRGE, a exemplo de dor torácica, sensação de globus, tosse crônica (principalmente ao deitar-se), sibilância e náuseas. Estes sintomas quando não associados à pirose e à regurgitação devem ser pesquisados mais a fundo antes de serem atribuídos à doença (KAHRILAS, 2020).

A endoscopia digestiva alta é uma importante ferramenta para o diagnóstico de DRGE, porém, cabe ressaltar que a mesma é reservada para pacientes com sinais de alarme, sendo estes, fatores de risco para malignidade, tais como: paciente com mais de 60 anos que apresente dispepsia de início recente, sangramento no trato gastrointestinal (hematêmese, melena, hematoquezia, sangue



oculto nas fezes), anemia ferropriva, anorexia, perda de peso sem explicação, disfagia, odinofagia, vômitos, história familiar de câncer no trato gastrointestinal, além de sinais e sintomas sugestivos de esôfago de Barret, como DGRE com duração maior que 5 anos, pacientes maiores de 50 anos, sexo masculino, raça branca, hérnia de hiato, obesidade, refluxo noturno, tabagismo, história familiar (KAHRILAS, 2020). Outrossim, pacientes previamente tratados com inibidor da bomba de prótons que não obtiveram resultados, devem ser submetidos a endoscopia (NETO, 2019).

A presença de esofagite na endoscopia, fecha diagnóstico de DRGE, todavia, o exame pode se apresentar normal em 2/3 dos pacientes com pirose e regurgitação não

tratados (NETO, 2019). Outros achados endoscópicos relacionados à patologia incluem esofagite erosiva, estenoses, esôfago colunar revestido e esôfago de Barrett. Sendo assim, a endoscopia tem excelente especificidade para o diagnóstico de DRGE, principalmente quando se observa esofagite erosiva (KATZ *et al.*, 2013).

Para classificar a esofagite, comumente se usa as classificações de Los Angeles (**Quadro 14.1**) ou Savary-Miller (**Quadro 14.2**) modificada. A classificação de Los Angeles é uma das mais simples, sendo recomendada como a de escolha já no primeiro congresso brasileiro de DRGE, por isso é amplamente utilizada no Brasil (VASCONCELOS *et al.*, 2020).

#### Quadro 14.1 Classificação de Los Angeles

<b>GRAU A</b>	Uma ou mais, lesões na mucosa, menores que 5 mm cada;
<b>GRAU B</b>	Ao menos uma lesão na mucosa com mais de 5 mm, mas não contínuas entre o topo das pregas da mucosa anexa;
<b>GRAU C</b>	Pelo menos uma ruptura da mucosa contígua entre o topo das pregas, não circunferencial.
<b>GRAU D</b>	Pelo menos uma ruptura da mucosa contígua entre o topo das pregas, não circunferencial (no mínimo 75% da circunferência do esôfago).

Fonte: VASCONCELOS *et al.*, 2020.

**Quadro 14.2** Classificação de Savary-Miller modificada, é realizada através de 5 níveis partindo do 0 ao 5

<b>0</b>	Sem alterações
<b>1</b>	Lesões erosivas, únicas ou múltiplas, lineares ou ovaladas em uma única prega longitudinal.
<b>2</b>	Múltiplas erosões situadas em várias pregas longitudinais, confluindo ou não, que não ocupam toda a circunferência do esôfago.
<b>3</b>	Lesões erosivas que confluem e se estendem por toda a circunferência do esôfago.
<b>4</b>	Lesões crônicas: ulcerativas associadas à estenose, isoladas ou em conjunto a lesões de graus 1 e 3.
<b>5</b>	Epitélio colunar em continuidade com a linha Z: circunferencial ou não, com a extensão variável, podem estar presentes ou não lesões de 1 a 4

Fonte: VASCONCELOS *et al.*, 2020.



A pHmetria é um exame muito útil em pacientes com sintomas típicos ou atípicos da DRGE que não apresentem lesões na mucosa esofágica (MORETZSOHN *et al.*, 2014), sendo o único teste que permite determinar a presença de exposição ácida esofágica patológica, frequência de refluxo e associação dos sintomas com episódios de refluxo. É feito através de uma cápsula de telemetria por um período de 48 horas ou cateter transnasal por 24 horas, com sensibilidade de 77 a 100% e especificidade de 85 a 100% em pacientes com esofagite erosiva, entretanto, a sensibilidade reduz em pacientes com sintomas de refluxo endoscópico-negativos ficando abaixo de 71% (KATZ *et al.*, 2013). Ambos os testes são realizados por um período de 24 horas, com dieta irrestrita (KAHRILAS, 2020).

Pacientes com suspeita de DRGE, que apresentem dor torácica e/ou disfagia, mas resultado de endoscopia normal, a manometria esofágica deve ser realizada a fim de descartar alterações de motilidade esofágica (KAHRILAS, 2020). É válido ressaltar que a mesma possui baixo valor diagnóstico para DRGE primária (KATZ *et al.*, 2013).

## TRATAMENTO

O fator mais importante no tratamento é a promoção de mudanças do estilo de vida, visando reduzir os sintomas da DRGE. Assim, é preciso propor uma reeducação alimentar ao paciente, além de orientar sobre evitar alimentos ácidos, que podem piorar os sintomas da DRGE, tais como caféina, chocolate, alimentos picantes, alimentos com alto teor de gordura e bebidas carbonatadas e hortelã-pimenta (HENRY, 2014).

A redução do peso também é benéfica e está bem estabelecida em estudos populacionais. O ganho de peso aumenta o risco de

esofagite erosiva e esôfago de Barret, principalmente em mulheres. Assim, é fundamental a redução da circunferência abdominal e o controle adequado do peso, diminuindo assim os sintomas dispépticos, a exposição ácida ao esôfago e os eventos de refluxo pós-prandial (NETO, 2019).

Ademais, em consequência dos sintomas se intensificarem no período noturno, prejudicando o tratamento da DRGE, deve-se realizar modificações no estilo de vida noturno, como elevar a cabeceira da cama reduzindo os episódios de refluxo; pedir o paciente para deitar-se sobre o lado esquerdo para que intensifique a depuração do ácido e diminua o tempo de exposição no esôfago (NETO, 2019).

### Antiácidos

Antiácidos não previnem a DRGE, deve-se usar sob demanda quando paciente estiver com sintomas leves e que ocorrem menos de uma vez por semana. Eles têm uma combinação com hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio ou trissilicato de magnésio vão diminuir a exposição da mucosa esofágica ao ácido gástrico nos episódios de refluxos, neutralizando o pH gástrico e aliviando os sintomas em 5 minutos, duração do alívio dos sintomas duram em média 30 a 60 minutos (PETER & KAHRILAS, 2020).

### Agentes de Superfície e Alginatos

O mecanismo de ação não é completamente compreendido, o que se sabe é que o Sucralfato (sulfato de sacarose de alumínio), é um agente de superfície que adere a superfície da mucosa, promove a cicatrização e protege da lesão péptica. Curta duração de ação e eficácia quando comparada com Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs),





e seu uso é limitado na gravidez para tratamento de DRGE (PETER & KAHRILAS, 2020).

Alginato é um polissacarídeo que está presente nas algas marinhas, que em meio aquoso forma uma solução viscosa ou gel, vão neutralizar a bolsa de ácido pós prandial na parte proximal do estômago (PETER & KAHRILAS, 2020). Quando se usa o juntamente com antiácido pode melhorar o controle dos sintomas e ocasionar uma maior redução da pirose, em comparação ao uso isolado de IBPs (NETO, 2019).

### **Antagonista do Receptor da Histamina 2**

Os antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs), vão atuar diminuindo a secreção de ácido ao inibir o receptor de estamina 2 na célula parietal gástrica (HENRY, 2014).

Os H2RAS, podem promover uma cura do paciente com esofagite em comparação aqueles com efeito placebo, ocorrendo um alívio da azia naquele paciente que usam por 4-12 semanas. As H2RAs devem-se utilizar para pacientes com sintomas leves ou não complicados de DRGE, principalmente aqueles que houve uma remissão dos sintomas induzidos pelo IBPs, os pacientes que apresentam esofagite erosiva ou esôfago de Barrett deve-se manter o tratamento continuado com IBP (NETO, 2019). Os mais utilizados são a famotidina, a cimetidina e a nizatidina (HENRY, 2014)

O regime terapêutico com IBPs associado aos H2RAs, pode melhorar a acidez gástrica em comparação ao IBP isolado, sendo assim aqueles pacientes que os sintomas não respondem adequadamente ao tratamento com IBP pode associar os H2RAs (NETO, 2019).

### **Inibidores da Bomba de Prótons**

IBPs devem ser utilizados que houve falha na terapia com H2RA duas vezes ao dia ou aqueles que apresentam esofagite erosiva ou frequente (dois ou mais episódios semanais), ou sintomas graves de DRGE que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes que falham na terapia de H2RA duas vezes ao dia e em pacientes com esofagite erosiva e/ou frequente (dois ou mais episódios por semana) ou sintomas graves de DRGE que prejudicam a qualidade de vida (PETER, KAHRILAS, 2020).

IBPs são mais eficazes quando tomados em jejum mínimo 30 minutos antes da primeira refeição do dia, e devem ser administrados diariamente, pois a terapia contínua proporciona um melhor controle dos sintomas e da qualidade de vida, a redução da dose do IBP para dias alternados ou sob demandas deve ser analisada individualizado em cada paciente e só é benéfico para pacientes que não apresentam esofagite erosiva (NETO, 2019). Em comparação aos H2RA, os IBPs fornecem um alívio mais rápido dos sintomas de DRGE (PETER & KAHRILAS, 2020). Em síndromes que contém lesões da mucosa em sintomas clínicos de DRGE, o IBP tem demonstrado vantagem e abordagem inicial pode ter um tratamento benéfico, após o uso vitorioso com IBP pode iniciar o tratamento com H2RA (NETO, 2019).

Para os pacientes com esofagite grave ou esôfago de Barrett e apresentam esofagite erosiva grave ou esôfago de Barrett necessita supressão ácida de manutenção com IBP com dose padrão, se a supressão ácida for diminuída ou interrompida provavelmente aparecerá algum sintoma recorrente. E aqueles sem esofagite erosiva grave e esôfago de Barrett devem ser prescritos IBP doses mais baixas por um período menor.



Sendo assim, pacientes em uso de IBP por mais de seis meses, devem diminuir a dose e antes de cessar o uso e iniciar o H2RAs para sintomas leves ou intermitentes. Para pacientes assintomáticos, descontinua a supressão ácida (PETER & KAHRILAS, 2020).

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Primeiro manejo para tratamento do DRGE na gravidez é mudança do estilo de vida, como os citados no início do tratamento, e em pacientes com sintomas persistentes a terapia farmacológica deve começar com antiácidos seguidos de sucralfato ele é seguro na gravidez e lactação pois é pouco absorvido, e aqueles que não respondem iniciamos com IBP; maioria dos

antiácidos são considerados seguros na gravidez e são compatíveis com amamentação, porém aqueles antiácidos que contêm bicarbonato de sódio e trissilicato de magnésio devem ser evitados.

Aquelas pacientes que continuam com sintomas de DRGE, devemos associar o IBP mais o sucralfato ( 1 g por via oral três vezes ao dia). Todos H2RAs são seguros na gravidez, porém aqueles pacientes com sintomas contínuos de DRGE e usando sucralfato sugerimos a cimetidina de primeira escolha. Quando é preciso usar os IBP, damos a preferência pelos omeprazol, lansoprazol, ou pantoprazol. Em caso de sangramento gastrointestinal a endoscopia alta deve ser realizada, e se possível a endoscopia deverá ser adiada até o segundo trimestre (HENRY, 2014; PETER & KAHRILAS, 2020).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZZAM, R.S. Are the persistent symptoms to proton pump inhibitor therapy due to refractory gastroesophageal reflux disease or to other disorders? **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 55, p. 85-91, 2018.
- COSTA, G. F. *et al.* A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e seus mecanismos fisiopatológicos. **Braz. J. Surg. Clin. Res, Cuiabá**, v.29, n.1, p.116-119, dez 2019 – Fev 2020.
- GAVAZZONI, F. B. *et al.* Esofagite por refluxo e laringite por refluxo: Estágios clínicos diferentes da mesma doença? **Rev Bras Otorrinolaringol**, Curitiba, v. 68, n.1, p. 86-90, jan./fev. 2002
- HENRY A. **Scielo**. [Online].; 2014 [cited 2021 julho 8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/ypHKhPwMST8F97KFQFpqQBv/?format=pdf&lang=pt>. Acesso 03 de julho de 2021.
- HENRY, M. A.. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, Botucatu, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2014
- HUNT, R. *et al.* GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**. V.51, n.6, p. 467-478, 2017.
- INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA DE SÃO PAULO. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma atualização da apresentação, prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento – Parte 1. São Paulo: IGASTROPED, 2019.
- KAHRILAS J. UpToDate. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease in adults, 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?search=Doen%C3%A7a%20refluxo%20gastroesofagico%20&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?search=Doen%C3%A7a%20refluxo%20gastroesofagico%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Acesso em 03 jul.2021.
- KAHRILAS P.J. UpToDate. [Online].; 2020 [cited 2021 junho 24. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-reflux-esophagitis?topicRef=11&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-reflux-esophagitis?topicRef=11&source=see_link).
- KAHRILAS PJ. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults; 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults> Acesso em: 01 Jul. 2021
- KATZ, P.O. *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease, **American Journal of Gastroenterology**: March 2013 - Volume 108 - Issue 3 - p 308-328. Disponível em: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/03000/Guide\\_lines\\_for\\_the\\_Diagnosis\\_and\\_Management\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/03000/Guide_lines_for_the_Diagnosis_and_Management_of.6.aspx). Acesso em 01 Jul. 2021
- MORAES-FILHO, J. P. P. Doença do refluxo gastroesofágico de difícil tratamento. **RBM - Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 69, n. ed.esp., p. 41-46, 2012.
- MORETZSOHN *et. al* Estudo comparativo para avaliação de cateter de pHmetria com novo sistema de referência interna na prática clínica; **GED gastroenterol. endosc. dig**. 2014; 33(4): 129-133 Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2014/v33n4/a5098.pdf> Acesso em 01 Jul. 2021.
- NETO, U. F. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma atualização da apresentação, prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento – Parte 2, 2019. Disponível em: <https://www.igastroped.com.br/doenca-do-refluxo-gastroesofagico-uma-atualizacao-da-apresentacao-prevalencia-fisiopatologia-diagnostico-e-tratamento-2/>. Acesso em: 24 jun. 2021.
- NETO, U. F. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma atualização da apresentação, prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento – Parte 3, 2019. Disponível em: <https://www.igastroped.com.br/doenca-do-refluxo-gastroesofagico-uma-atualizacao-da-apresentacao-prevalencia-fisiopatologia-diagnostico-e-tratamento-3/>. Acesso em: 01 jul. 2021.
- NETO, U. F. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma atualização da apresentação, prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento – Parte 4, 2019. Disponível em: <https://www.igastroped.com.br/doenca-do-refluxo-gastroesofagico-uma-atualizacao-da-apresentacao-prevalencia-fisiopatologia-diagnostico-e-tratamento-3/>. Acesso em: 03 julho 2021.
- PANDOLFINO J.E & KAHRILAS J. UpToDate. [Online].; 2020 [cited 2021 Junho 24. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-and-gastroesophageal-reflux-disease?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-and-gastroesophageal-reflux-disease?source=history_widget)
- SLEISENGER & FORDTRAN, Tratado gastrointestinal e doenças do fígado. 9a edição, **Elsevier** Editora Ltda 2014.
- VASCONCELOS, A; BARRETO, A; BRITO, A.P. classificação da doença do refluxo gastroesofágico: revisão de literatura, 2020. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/35281>. Acesso em 01 Jul. 2021.





# CAPÍTULO 15

# FIBROMIALGIA

**SEBASTIÁN ALONSO HERNÁNDEZ CAMACHO<sup>1</sup>**

**ANA BEATRIZ RAMOS LOPES<sup>2</sup>**

**AYSLAN RODRIGUES DE PAIVA<sup>3</sup>**

**FRANCIANE COUTO SOARES<sup>4</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>4</sup>**

**RAFAEL LUIZ DE SOUZA<sup>5</sup>**

**JENNIFER NICOLE PADUA KINSLER<sup>5</sup>**

**NIVALDO DA GRAÇA SAMPAIO CORREIA JÚNIOR<sup>6</sup>**

1. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS).

2. Instituto Metropolitano de Ensino Superior (UNIVAÇO)

3. Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN).

4. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

5. Universidade Vila Velha (UVV).

6. Centro Universitário Inta (UNINTA)





## INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma doença crônica reumática caracterizada por dor crônica musculoesquelética e sintomas associados que prejudicam a qualidade de vida do paciente em seus múltiplos aspectos biopsicossociais. Os principais sintomas descritos são dor crônica generalizada, rigidez muscular e articular, fadiga, alterações de sono e alterações de humor e comportamento como ansiedade e depressão (SIRACUSA *et al.*, 2021).

Atualmente, a fibromialgia é compreendida como uma desordem neurossensorial caracterizada por alterações no processamento central de estímulos dolorosos. Estas alterações ocorrem devido a uma sensibilização central em que ocorre disfunção dos neurocircuitos que envolvem a percepção, a transmissão e o processamento de estímulos nociceptivos aferentes o que provoca manifestações de dor generalizada a nível musculoesquelético (BURGMER *et al.*, 2009; GALLIANO *et al.*, 2017). No entanto, a sua etiopatogenia ainda não é completamente compreendida, embora estudos indiquem que alterações metabólicas e imunológicas estejam na gênese desta sensibilização (SIRACUSA *et al.*, 2021).

Considerada uma patologia reumatológica comum, estima-se que de 2% a 8% da população mundial seja afetada pela FM, sendo mais prevalente em mulheres entre 35 e 60 anos (WOLFE, F *et al.*, 1995). Seguindo a tendência mundial, estudos apontam que no Brasil, a fibromialgia está presente em 2,5% da população (HEYMANN *et al.*, 2017). Seu diagnóstico é clínico e inclui questionário para avaliar a extensão da dor através do índice de dor generalizada - Widespread Pain Index (WPI) e alterações cognitivas através do índice de gravidade de sintomas - Symptom Severity (SS). A persistência dos

sintomas descritos por três meses, associado a  $WPI \geq 7$  e  $SS \geq 5$  ou  $WPI 3-6$  e  $SS \geq 9$  são critérios diagnósticos para a confirmação de fibromialgia desde que nenhuma outra patologia explique a sintomatologia (WOLFE *et al.*, 2010; HEYMANN *et al.*, 2017).

No que tange ao manejo da fibromialgia, estudos recentes apontam para um tratamento individualizado e multimodal, focando nos aspectos biopsicossociais do paciente incluindo tratamento farmacológico e não farmacológico através da mudança de hábitos e prática de exercício físico regular (MACFARLANE *et al.*, 2017).

## EPIDEMIOLOGIA

Reconhecida como patologia em 1994 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “doença do sistema músculo esquelético e tecido conjuntivo”, a fibromialgia possui uma prevalência geral de 2 a 4% na população. Sendo predominantemente mulheres entre 40 a 60 anos de idade, apesar de também ocorrer em populações de qualquer idade e gênero. Esta prevalência pode variar devido a diversos critérios diagnósticos utilizados, maior acesso à saúde pelas mulheres no mundo ocidental e estigmatização médica como ‘doença de mulheres’. Crianças e adolescentes também cumprem critérios para fibromialgia, porém ainda é controverso (HÄUSER & FITZCHARLES, 2017).

A fibromialgia impacta negativamente diversas populações mundiais devido ao aumento de custo econômico e desgaste social pelas necessidades de uma dor crônica generalizada. No Brasil sua incidência populacional foi de 2%, sendo predominantemente em mulheres do que em homens, com proporção de 5,5 mulheres para 1 homem. A maior parte do estudo analisado pelo autor reconhece a maior procura pelos



pacientes por médicos reumatologistas seguidos por médicos especialistas em dor. Sempre deve se considerar as variáveis que influenciam no diagnóstico como a de condição social e geográfica, assim como o viés de informação (SOUZA & PERISSINOTTI, 2018).

Apesar da dor difusa ser um sintoma repetitivo sob o olhar dos critérios diagnósticos, deve-se também reconhecer a influência de distúrbios de sono, em vista de sua relação com a sensibilidade dolorosa dos pacientes. Foi apontado por estudos que conforme há maior impacto da dor em determinado aspecto da vida, maiores serão suas queixas em determinadas áreas, considerando entre elas a esfera relacional, laboral, social, de humor e, visto recentemente, a sexual. Neste sentido, observou-se que a prática de atividades físicas teria um fator protetor na interferência da dor durante a atividade sexual. Mostrando desta forma, a importância de uma abordagem multidisciplinar na FM, não exclusivamente da dor (SOUZA & PERISSINOTTI, 2018).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da FM ainda não é totalmente esclarecida, sendo tema de inúmeras pesquisas na atualidade. Estudos com uso de ressonância magnética funcional (fMRI) permitiram identificar alterações no processamento e na regulação da dor que ampliam os sinais dolorosos (O'BRIEN AT *et al.*, 2018) ou ainda, que reduzem a inibição da dor em pacientes acometidos por FM. Dentre as perturbações encontradas há exacerbação da atividade neuronal em locais cerebrais responsáveis pelo processamento da dor, bem como respostas dolorosas em demasia após sensibilização experimental, alterações morfológicas no cérebro, desregulação de receptores centrais ou periféricos e

alterações nas concentrações de neuropeptídeos e neurotransmissores associados à dor como a Substância P, Fator Neurotrófico derivado do Cérebro, Glutamina e Dopamina.

Os estudos com fMRI também examinaram a conexão entre as regiões cerebrais e constataram que pacientes com FM têm maior conectividade entre a rede denominada “modo padrão” e a ínsula (região pró-nociceptiva) (NAPADOW *et al.*, 2012). Ademais, foi observado que pode haver hipoconectividade entre as áreas antinociceptivas no tronco encefálico, o que sugere prejuízo nos sistemas inibitórios descendentes (JENSEN *et al.*, 2012). O aumento nos níveis de glutamato também foi detectado no SNC de pacientes com FM (HARRIS *et al.*, 2009; HARRIS, 2010) principalmente nas áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da dor, por exemplo, a ínsula (HARRIS *et al.*, 2008; FOERSTER *et al.*, 2015).

Alterações nos nervos periféricos também podem estar associadas ao desenvolvimento da FM. Por exemplo, foi constatado a partir de biópsias de pele que pessoas com FM têm redução de fibras nervosas epidérmicas (OAKLANDER *et al.*, 2013; DOPPLER *et al.*, 2015) Além disso, estudos clínicos demonstraram que os pacientes com FM têm pontuação mais alta em questionários de dor neuropática assim como apresentam limiares alterados de calor, frio e dor (OAKLANDER *et al.*, 2013; UCEYLER *et al.*, 2013).

Estudos com microneurografia demonstraram que fibras C mecanicamente insensíveis têm maior atividade espontânea e aumento da sensibilização à estimulação mecânica em pacientes com FM (SERRA *et al.*, 2014). A redução significativa da dor local e adjacente após a administração de lidocaína no músculo de pacientes com FM corrobora com a teoria da participação dos



fatores periféricos na hiperalgesia relatada por estes pacientes (STAUD *et al.*, 2014).

Com o objetivo de investigar o estresse aumentando os sintomas da fibromialgia, o papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, crucial para a resposta ao estresse, foi pesquisado. Independentemente da divergência entre as diversas pesquisas realizadas sobre as prováveis alterações nos níveis de cortisol plasmático em pacientes com FM, o desequilíbrio na sua variação circadiana é constantemente aferido. Especialmente, o achatamento da curva de concentração do cortisol plasmático foi aferido ao longo do dia, acredita-se que isso ocorre devido a uma descida mais lenta e gradual em comparação ao pico matinal de concentração máxima ou até mesmo por meio de redução do próprio pico. Ademais, quando foram realizados os testes do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) foi aferido uma redução na secreção do cortisol (CROFFOR *et al.*, 2004; ABELES *et al.*, 2007). Além disso, recentemente descobriu-se que a depuração hepática do cortisol é relativamente menor em pacientes com FM do que em controles pareados (PEDNEKAR *et al.*, 2019).

Uma revisão sugeriu que os mastócitos talâmicos podem instigar inflamação e dor ao liberar moléculas neuro-sensibilizantes, como histamina, interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Essas moléculas podem afetar os neurônios nociceptivos do tálamo direta ou indiretamente ao estimular a microglia do diencéfalo (THEOHARIDES *et al.*, 2019)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com fibromialgia geralmente apresentam dor crônica musculoesquelética generalizada, pontos dolorosos específicos à palpação (denominados “tender points”),

fadiga generalizada, distúrbios do sono e sintomas cognitivos ou somáticos (GOTA, 2021).

Mãos, pulsos, cotovelos, ombros, parte superior e inferior das costas, lados do quadril, joelhos e pés são as regiões mais acometidas. Costuma haver piora à noite e em climas frios e úmidos. Além da dor, os pacientes frequentemente queixam de rigidez matinal de curta duração (BAIR & KREBS, 2020).

O sono não reparador é descrito como cansaço matinal, impedindo, muitas vezes, a realização de atividades físicas. Além disso, a ansiedade e a depressão são sintomas frequentes em pacientes com FM. Desta forma, um ciclo vicioso pode ser estabelecido, pois os distúrbios de sono acarretam aumento da ansiedade, estresse e contraturas musculares, essas alterações acentuam a dor e geram maior possibilidade de percepção de um sono não reparador (MAFFEI, 2020).

Fadiga generalizada é outro sintoma comum nos pacientes com FM, podendo variar de moderada a grave. Relatam exaustão durante todo o dia. As manifestações cognitivas afetam a memória, atenção e capacidade de foco ou concentração; estes são às vezes chamados informalmente de “névoa de fibra”. Os sintomas somáticos incluem dores de cabeça, dor abdominal, distensão abdominal, náusea, diarreia, dor na mandíbula, tontura e parestesias (BAIR & KREBS, 2020).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da fibromialgia é baseado na sintomatologia dos pacientes, bem como na exclusão de outras condições que poderiam ser responsáveis por esses sintomas. Ela deve ser suspeitada em pacientes com dor crônica há pelo menos três meses sem outra



causa identificada (GOLDENBERG *et al.*, 2021).

A avaliação diagnóstica para fibromialgia inclui a história completa do paciente, o exame físico e testes laboratoriais, os quais servirão para exclusão de outras condições (HEYMANN *et al.*, 2017).

Na história do paciente a dor generalizada há pelo menos três meses deve estar presente, sendo frequentemente acompanhada por fadiga, distúrbios do sono e outros sintomas, como, distúrbios cognitivos, cefaléia e irritabilidade intestinal. Já no exame físico, há ocorrência da sensibilidade generalizada, porém, com ausência de edema articular ou outras alterações inflamatórias (GOLDENBERG *et al.*, 2021).

Não existem testes de confirmação, biomarcadores ou achados radiográficos para a fibromialgia, uma vez que a mesma não cursa com anormalidade nesses exames (HEYMANN *et al.*, 2017). Frequentemente, apenas um hemograma completo e a taxa de hemossedimentação ou proteína C reativa são necessários, com intuito de excluir doenças associadas ou que poderiam simular a fibromialgia (GOLDENBERG *et al.*, 2021).

Contudo, foram elaboradas questões clínicas para auxiliar neste diagnóstico, com a participação de todos os membros da Comissão da Sociedade Brasileira de Reumatologia. A estrutura da formulação de cada questão é resumida pela sigla PICO, onde cada letra corresponde respectivamente à Paciente (com Fibromialgia); Intervenção (como critérios diagnósticos ou critérios ACR); Comparação (avaliação clínica e outros critérios diagnósticos); e por último, O para o Resultado (HEYMANN *et al.*, 2017)

Os critérios diagnósticos preliminares do American College of Rheumatology (ACR) de 2010 e os critérios do AAPT para fibromialgia, são projetados para auxiliar no

diagnóstico (GOLDENBERG *et al.*, 2021). Ambos podem ser documentados rapidamente e os critérios de 2010 são especialmente úteis para acompanhar a gravidade dos sintomas ao longo do tempo (HEYMANN *et al.*, 2017).

O ACR de 2010 não requer um exame de ponto doloroso e fornece uma escala para medição da gravidade dos sintomas característicos desta doença. Um paciente satisfaz os critérios se as três condições a seguir forem atendidas: Índice de dor generalizado  $> 7$  e escala de gravidade dos sintomas  $> 5$ , ou Índice de dor generalizado entre 3 a 6 e escala de gravidade  $> 9$ ; sintomas presentes há pelo menos três meses; e não há outro distúrbio que explicaria os sintomas do paciente (GOLDENBERG *et al.*, 2021; HEYMANN *et al.*, 2017).

Já o AAPT, em 2019, sugeriu novos critérios diagnósticos, os quais são baseados em: dor generalizada crônica em seis ou mais locais de dor, de um total de nove locais possíveis; problemas de sono moderados a graves ou fadiga; e estes devem estar presentes há pelo menos três meses (GOLDENBERG *et al.*, 2021)

Desta forma, devido a variedade de padrões clínicos e inexistência de marcadores laboratoriais característicos, conclui-se que o diagnóstico é baseado principalmente no julgamento e familiaridade do clínico, variando com a experiência de cada médico (GOLDENBERG *et al.*, 2021; HEYMANN *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

Devido a complexidade e incompreensão de todos os mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia, o tratamento ainda permanece insatisfatório, focado no controle dos sintomas para melhor funcionalidade, autonomia





e qualidade de vida dos pacientes. A educação é muito importante para melhorar a adesão em terapias farmacológicas e comportamentais, diminuir sintomas relacionados à ansiedade e melhorar a experiência com a doença. Os profissionais devem ser orientados a darem suporte ao paciente para modificações no estilo de vida (BAIR & KREBS 2020).

Dentre as terapias não farmacológicas, a acupuntura demonstra efeitos analgésicos (DEARE *et al.*, 2013). Contudo, seu efeito é mais expressivo em dores agudas, oferecendo pouca melhora em portadores de fibromialgia (BAIR & KREBS 2020).

A intervenção psicoterápica, assim como exercícios físicos, são atividades indicadas para dor em geral. Ambos podem ser benéficos como coadjuvante no tratamento, reduzindo a intensidade da dor, provocando melhora do humor e da funcionalidade dos pacientes (SIRACUSA *et al.*, 2021).

Apesar do interesse de muitos dos pacientes em dietas populares ditas “terapêuticas” e “anti-inflamatórias”, há falta de evidência que demonstre efetividade na intervenção nutricional do paciente. Uma revisão sistemática comparou 7 ensaios clínicos de dietas diferentes. Embora demonstrado efeitos positivos, a revisão foi limitada pelo alto risco de viés e pequena população de estudo (BAIR & KREBS 2020).

A terapia farmacológica possui uma lista de representantes. Os antidepressivos são muito utilizados. A amitriptilina atua inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina, induzindo a analgesia central. Geralmente doses abaixo de 50mg/dia já se mostram eficientes, melhorando, além da dor crônica, a fadiga e o sono. O perfil de efeitos colaterais é o principal obstáculo: o ganho de peso, a sedação excessiva e possíveis alterações de consciência, principalmente em

idosos, dificultam a adesão ao tratamento (JUNIOR & ALMEIDA 2018).

A ciclobenzaprina, apesar de não possuir efeitos antidepressivos, também é incluída no grupo dos tricíclicos pela sua estrutura semelhante. É indicada como relaxante muscular e os efeitos adversos são semelhantes aos da amitriptilina. É comercializada nas versões de 5 e 10mg. Doses de 1-4 mg à noite demonstraram melhorar o sono (JUNIOR & ALMEIDA 2018). A associação entre amitriptilina e ciclobenzaprina é recomendada no tratamento da fibromialgia nas diretrizes de 2016 da Liga Europeia Contra o Reumatismo – EULAR (MACFARLANE *et al.*, 2016).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina também produzem analgesia central à semelhança dos tricíclicos, com a vantagem de possuir melhor tolerabilidade e perfil de efeitos adversos. A duloxetina é o fármaco mais estudado do grupo no tratamento da doença, efetivo na dose de 60mg/dia, especialmente quando há distúrbio de humor associado, como depressão ou ansiedade (JUNIOR & ALMEIDA 2018).

Também são empregados anticonvulsivantes, como a pregabalina e a gabapentina, que possuem ação desconhecida, mas demonstram-se eficazes contra as manifestações clínicas da fibromialgia. Existem evidências de melhora dos sintomas com dose entre 300-600 mg/dia de pregabalina. Em comparação ao placebo, a gabapentina mostrou-se superior na dose de 1200-2400 mg/dia. Ambos os fármacos parecem ser bem tolerados. A pregabalina é a mais empregada devido sua comodidade, por ter maior meia-vida e intervalo entre as doses, e pela dosagem efetiva ser menor quando comparada a gabapentina (BAIR & KREBS, 2020).

Apesar de sua ação nas vias inibitórias descendentes, os opióides, contraintuitivamente, não são eficazes no tratamento da síndrome. Um aumento da atividade de



opioide endógeno foi observado nesses pacientes, e especula-se que a doença esteja relacionada a uma hiperalgesia induzida por opioide. Com base nisso, o uso da naltrexona, um antagonista opióide, tem sido proposto e vem mostrando melhora da dor e do humor, mesmo em baixas doses (4,5mg/dia). Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos comuns também não demonstraram benefícios, não sendo recomendados para uso no combate aos sintomas (JUNIOR & ALMEIDA 2018).

Os canabinóides vem sendo amplamente estudados em vários aspectos nas últimas décadas. Dois deles, a nabilona, em dose de 0,5-1mg/dia, e o dronabinol, na dose de 7,5mg/dia melhoraram significativamente queixas algicas e de humor dos pacientes. A melatonina também foi uma substância

estudada. Doses antes de dormir entre 3-5mg observaram diminuição do número de regiões dolorosas, melhora do humor e da qualidade do sono. A terapia combinada com amitriptilina demonstrou efetividade superior em relação ao uso isolado (JUNIOR & ALMEIDA 2018).

Apesar da vasta gama de estudos, medicamentos e práticas, muitas evidências ainda se demonstram inconsistentes ou insuficientes. Muitos dos pacientes não aderem ao tratamento multidisciplinar, considerado complexo. Por isso, a orientação adequada ao paciente torna-se indispensável para o sucesso da terapia. Mesmo com todos os avanços obtidos, o manejo da síndrome permanece desafiador, tanto para profissionais da saúde quanto para os pacientes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELES, AM, *et al.* Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.*; v.146, n. 10, p.726-734, 2007.
- ARNOLD LM, *et al.* The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.* v.65, n. 4, p.1122-1128, 2013.
- BAIR, M. J.; KREBS, E. E. Fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 2020.
- BURGMER, M., *et al.* Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage.* v. 44, n. 2 p.502-508, 2009.
- CROFFORD LJ, *et al.* Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.*; v. 18, n. 4, p. 314-325, 2004.
- DOPPLER, K. *et al.* Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 2015, 156, 2319–2325.
- FITZCHARLES MA; PERROT S; HÄUSER W. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *Eur J Pain.* v. 22, n. 9, p. 1565-1576, 2018.
- FOESTER, B.R. *et al.* Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 576–581.
- GALLIANO, S. A., *et al.* Evidence from Cochrane systematic reviews on the treatment of fibromyalgia. *Diagn. tratamento*; v. 22, n. 4, p. 184-196, 2017.
- GOLDENBERG, DL, *et al.* Manifestações clínicas e diagnóstico de fibromialgia em adultos. *UPTODATE*, 2021.
- GOTA, C. E. What you can do for your fibromyalgia patient. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2018.
- HARRIS, R.E. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res.* 2010, 12, 141.
- HARRIS, R.E. *et al.* Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 903–907.
- HARRIS, R.E. *et al.* Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 3146–3152.
- HÄUSER, W.; FITZCHARLES, MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* v20, n. 1, p.53-62, 2018.
- HEYMANN, R. E., *et al.* New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 57, n. 2, p. 467-476, 2017.
- HEYMANN, RE, *et al.* New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia [PubMed] <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.002>.
- JENSEN, K.B. *et al.* Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol. Pain* 2012, 8, 32.
- KERR JI; BURRI A. Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain. *J Pain Res.* v. 24, n. 10, p. 2021-2029, 2017.
- MACFARLANE, G. J. *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.*, v. 76, n. 2, p. 318-328, 2017.
- MAFFEI, M. E. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020.
- MICKLE AD, SHEPHERD AJ, MOHAPATRA DP. Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* v. 131, p. 73-118, 2015.
- NAPADOW, V. *et al.* Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 2398–2403.
- O'BRIEN, A.T. *et al.* Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J. Pain* 2018, 19, 819–836.
- OAKLANDER, A.L. *et al.* Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013, 154, 2310–2316.
- OERTEL B, LÖTSCH J. Genetic mutations that prevent pain: implications for future pain medication. *Pharmacogenomics.* v. 9, n. 2, p. 179-94, 2008.



PEDNEKAR DD, *et al.* A System Theoretic Investigation of Cortisol Dysregulation in Fibromyalgia Patients with Chronic Fatigue. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* v. 2019, p. 6896-6901, 2019.

SERRA, J. *et al.* Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann. Neurol.* 2014, 75, 196–208.

SIRACURA, R., *et al.* Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* v. 22, n. 8, p. 3891, 2021.

SLUKA, K.A. *et al.* Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J. Appl. Physiol.* 2013, 114, 725–733.

SOUZA, J.B; PERISSINOTTI, D.M.N. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *Brazilian Journal of Pain.* v1, n. 4, p.345-348, 2018.

STAUD, R. *et al.* Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in

patients with fibromyalgia syndrome. *Eur. J. Pain* 2014, 18, 803–812.

STAUD, R. *et al.* Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J. Pain* 2005, 6, 323–332.

THEOHARIDES, TC *et al.* Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome *Frontiers in cellular neuroscience.* v. 13, p. 353. 2019.

UCEYLER, N. *et al.* Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013, 136 Pt 6, 1857–1867.

WOLFE, F., *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010.

WOLFE, F., *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* v. 38, n. 1, p. 19-28, 1995.





# CAPÍTULO 16

# GARDNERELLA

**BÁRBARA LARISSA SILVA<sup>1</sup>**

**LUÍSA LISBOA ABDO<sup>1</sup>**

**BERNARDO COSTA BERRIEL ABREU<sup>2</sup>**

**ISABELLA MARTINS BRITO<sup>3</sup>**

**JULIANA VISACRE LOURENÇO SANTOS<sup>4</sup>**

**LAURA DE ALCÂNTARA MATERA<sup>5</sup>**

**SUELEN DARLANE VIEIRA<sup>6</sup>**

1. Faculdade de medicina de Barbacena (FAME).
2. Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA).
3. Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH).
4. Universidade São Judas Tadeu (USJT) /Cubatão- SP.
5. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS BH).
6. Faculdade de Medicina (UFMG).



## INTRODUÇÃO

A vagina humana possui uma microbiota equilibrada, sendo constituída principalmente por lactobacilos. Estes possuem um papel fundamental no controle dos microrganismos locais, de modo a inibir o crescimento descontrolado de bactérias e consequentemente evitando a instalação de doenças. Patologias que alteram o ecossistema vaginal de forma a exacerbar o crescimento de bactérias patogênicas e diminuir a população de lactobacilos podem acarretar sérios agravos à saúde (JUNG *et al.*, 2017).

A vaginose bacteriana (VB) é uma infecção vaginal marcada por uma mudança radical na microbiota da vagina, sendo caracterizada principalmente pela diminuição da população de lactobacilos e pela proliferação abundante de microrganismos anaeróbios facultativos. Essa doença pode se apresentar como assintomática, todavia é de extrema relevância clínica em virtude das complicações que pode vir a acarretar. Foi observado que gestantes com VB possuem maior risco de terem um parto prematuro, além do bebê frequentemente ter uma pior evolução neonatal. A VB também foi associada com doenças inflamatórias pélvicas, maior suscetibilidade a transmissão de infecções sexualmente transmissíveis (DSTs), uma piora da qualidade de vida da mulher como um todo e de sua vida sexual (JANULAITIENE *et al.*, 2017).

Há vários agentes bacterianos associados com a VB, tais como as *Prevotella bivia*. e *Mycoplasma hominis*, sendo importante ressaltar as *Gardnerellas*, principalmente a *G. Vaginalis*, em vista de serem os organismos associados a VB mais bem estudados, possuírem uma forte virulência e estarem presentes em mais de 95% dos casos dessa síndrome clínica, sendo frequentemente o microrganismo dominante dentro da

microbiota vaginal na VB (ROSELLETTI *et al.*, 2020).

Acredita-se que as bactérias associadas a essa doença cooperam entre si, também atuando em conjunto para formar o biofilme característico da VB, o qual é apontado como um importante fator na etiologia da doença. Dentre as bactérias associadas a VB, as *Gardnerellas* se destacam com sua ampla capacidade de adesão ao epitélio vaginal, de produção de biofilme, grande citotoxicidade e possuir alta tolerância aos mecanismos de defesa da vagina contra o crescimento bacteriano (JUNG *et al.*, 2017). Ao longo do capítulo será discutido a epidemiologia, a fisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento da VB desencadeada por *Gardnerellas*, temas fundamentais para a compreensão clínica da doença.

## EPIDEMIOLOGIA

A Vaginose Bacteriana (VB) é caracterizada por ser um estado de desequilíbrio da flora vaginal, que tem a substituição de seus *Lactobacillus* por bactérias anaeróbias e facultativas, sendo as mais frequentes: *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Dialister* e *Clostridium*, *Mycoplasmas* (LINHARES *et al.*, 2018). Em cerca de 95 a 100% dos casos há a presença da *Gardnerella Vaginalis*, que se apresenta como um cocobacilo Gram-variável, sendo considerada o patógeno primário da VB (MUZNY *et al.*, 2019; SOTTE *et al.*, 2019).

A *G. Vaginalis* é considerada como um dos agentes etiológicos de maior importância na vaginose, devido ao seu alto potencial de virulência, quando comparada a outros microrganismos, levando em consideração sua propriedade de adesão, citotoxicidade e



maior capacidade de formar biofilmes aderindo ao epitélio vaginal (ROSELLETTI *et al.*, 2020). Entretanto, existem cepas isoladas da *Gardnerella*, encontradas em mulheres saudáveis e sexualmente inexperientes, que não são capazes de desenvolver a VB, tal fenômeno pode ser explicado pela diferença genética das cepas comensais e patogênicas da bactéria (JUNG *et al.*, 2017).

A Vaginose Bacteriana costuma afetar mulheres jovens, em idade reprodutiva, o que reflete o fato de os microrganismos causadores da VB utilizarem o glicogênio como substrato, que tem o acúmulo relacionado ao estímulo hormonal. Mas, a doença pode ocorrer também, de forma menos frequente, em adolescentes ou em mulheres no climatério (SOTTE *et al.*, 2019). A VB, quando associada à gestação, pode desencadear abortamentos e partos prematuros, que podem ser evitados por meio do diagnóstico e tratamento precoce e adequado da doença, além disso, a vaginose tem grande influência sobre o risco aumentado da aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (SOTTE *et al.*, 2019).

Dentre os fatores que predispõe o surgimento da vaginose, encontram-se, principalmente, uso de duchas vaginais, novos ou múltiplos parceiros sexuais, sexo oral e durante o período menstrual, percebe-se que a doença está muito associada à atividade sexual, porém ela não é classificada como uma infecção sexualmente transmissível (IST), mas pode acarretar a facilidade de aquisição das ISTs (FREITAS *et al.*, 2011). Além dos fatores anteriormente citados, o uso de Dispositivo Intrauterino (DIU) é considerado um dos mais relevantes para o surgimento da VB, enquanto o uso de contraceptivos hormonais orais e de métodos de barreira são vistos como fatores de proteção contra as vaginoses (LEITE *et al.*, 2010).

Segundo Leite *et al.* (2010), a vaginose bacteriana é responsável pela ascensão das bactérias anaeróbicas pelo trato genital superior, sendo considerada como fator de risco para diversas doenças como: salpingites, peritonites, infecções após procedimentos cirúrgicos e ginecológicos, além de endometrites pós-parto ou cesariana (FREITAS *et al.*, 2011).

A VB é frequentemente causa de corrimento vaginal, correspondendo a cerca de 40 a 50% dos casos, e no Brasil cerca de 45% das mulheres que relatam corrimento, são diagnosticadas com a doença (LEITE *et al.*, 2010; SOTTE *et al.*, 2019). Algumas pacientes apresentam-se assintomáticas, mas aproximadamente 50 a 70% possuem sintomas, queixando-se, principalmente, da presença de corrimento após relações sexuais ou períodos menstruais (FREITAS *et al.*, 2011).

Logo, entende-se que as vaginoses bacterianas são condições que afetam negativamente a qualidade de vida do portador da doença, devido, principalmente, a sintomatologia, além disso, mesmo com diversos estudos, a VB ainda segue sendo uma patologia enigmática e não completamente elucidada (ROSELLETTI *et al.*, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

A vaginose bacteriana (VB) é definida como um corrimento vaginal de aspecto leitoso, homogêneo e fétido, gerando irritação na vulva e desconforto vulvovaginal. Alguns estudos demonstram que as citocinas inflamatórias estão aumentadas em pacientes com VB, o que revela uma inibição dos leucócitos nas pacientes. O odor fétido é associado ao cheiro de peixe e ocorre devido liberação de ácidos orgânicos ou poliamidas durante a alcalinização da secreção vaginal, eles são os





subprodutos do metabolismo anaeróbico das bactérias (PAAVONEN *et al.*, 2018).

A VB é uma disbiose caracterizada pelos baixos níveis de lactobacilos considerados saudáveis e um grande crescimento de bactérias de outros grupos taxonômicos (MORRILL *et al.*, 2020). É considerada uma das infecções vaginais mais frequentes, principalmente, em mulheres com vida sexual ativa e a *Gardnerella vaginalis* está presente em cerca de 95-100% dos casos de VB, porém essa bactéria foi encontrada em mulheres virgens e sexualmente ativa com uma microbiota vaginal normal, sugerindo que *G. vaginalis* sozinha pode não ser suficiente para surgimento da vaginose (MUZNY *et al.*, 2019). Sabe-se que o processo de infecção é feito por etapas e a primeira parte do processo ocorre devido interação dos microrganismos com as células epiteliais vaginais, mas o papel dessas células na patogênese da vaginose ainda é desconhecido (ROSELLETTI *et al.*, 2020).

A VB ocorre devido uma alteração na microbiota vaginal, principalmente do *Lactobacillus spp* com aumento de bactérias anaeróbicas, como *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*), *Prevotella bivia* (*P. bivia*), *Megasphaera*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), e *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) (ROSELLETTI *et al.*, 2020). Essa última é um cocobacilo gram variável e anaeróbica facultativa que habita a microbiota vaginal (CHATTOPADHYAU, 1984; SRINIVASAN *et al.*, 2008).

Alguns estudos demonstram que a *G.vaginallis* de forma isolada não é capaz de gerar a vaginose bacteriana, pois sabe-se que essa patologia tem associação com uma maior quantidade de anaeróbios, mas como essas bactérias são responsáveis pelo início da infecção, sugere que há algumas condições que geram uma maior expressão dos

fatores de virulência em mulheres com VB do que em mulheres saudáveis devido ao alto grau de patogenicidade desses cocobacilos (OAKLEY *et al.*, 2008; FREDRICKS *et al.*, 2007; CRISWELL *et al.*, 1969).

Foi descrito que *G. vaginalis* possui um maior potencial de virulência quando comparado com outros microrganismo que são responsáveis pela VB, uma vez que essa bactéria possui capacidade de formar biofilme com camadas que adere ao epitélio vaginal das mulheres portadores de vaginose bacteriana. Esse biofilme possui capacidade de outras bactérias em suas camadas, o que auxilia na colonização dos anaeróbios presentes na microbiota e favorece a resistência existente contra a defesa imunológica e a tolerância aos medicamentos (SWIDSINSKI *et al.*, 2005; ROSELLETTI *et al.* 2020). É necessário evidenciar que esses biofilmes podem evoluir para formas mais graves, principalmente quando ascendem ao endométrio, gerando doença inflamatória pélvica, neoplasia intraepitelial cervical e podem gerar eventos adversos na gravidez (ROSELLETTI *et al.*, 2020; MORRIS *et al.* 2001).

A *Gardnerella vaginalis* é produtora de uma toxina chamada vaginolisina que é capaz de formar poros dependentes de colesterol, dessa forma, ocorre a lise dos eritrócitos do sangue da hospedeira e das células do epitélio vaginal, o que representa o grande grau de citotoxicidade dessa bactéria (GELBER *et al.*, 2008). Ademais, alguns estudos demonstram que algumas cepas da *G. vaginalis* também são produtoras de enzimas chamadas lipases extracelulares, o que facilita a colonização nas superfícies das hospedeiras (GATTO *et al.* 2002). A *G. vaginalis* é uma das principais produtoras do biofilme vaginal que promove a degradação da Imunoglobulina A (IgA) que fisiologicamente está presente na





mucosa vaginal alterando também a barreira de proteção da mucosa e dessa forma alterando o sistema imunológico local (FERREIRA *et al.*, 2017).

Segundo Linhares *et al.* (2018) a VB é referida como uma alteração no trato reprodutivo não inflamatória, onde ocorre a predominância na redução dos *Lactobacillus* (atuação antimicrobiana), que estão presentes na microbiota vaginal de maneira fisiológica predispondo a proliferação de outros patógenos, fazendo com que haja uma resposta imune local reduzida. Nesse contexto ocorre metabolismo exagerado das bactérias anaeróbias e volatização de aminas aromáticas levando dessa forma à imunossupressão local, tornando suscetível inclusive à Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) como HPV e HIV. De acordo com Chen *et al.* (2021) com a redução dos *Lactobacillus*, o aumento excessivo da concentração de *G. vaginalis* é em torno de 100-1000 vezes, levando a disbiose.

Os lactobacilos presentes no ambiente vaginal, produz compostos antimicrobianos como ácido lático, peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e bacteriocinas, estabelecendo certo grau de imunidade a outros patógenos. O ácido lático mantém o pH vaginal baixo, já o peróxido de hidrogênio, apesar de ter ação antimicrobiana, sua capacidade contra os patógenos é baixa. As bacteriocinas (peptídeo antimicrobiano) aderem ao epitélio vaginal competindo com o sítio de ligação com outros patógenos para evitar sua adesão. A *Gardnerella Vaginalis* possui virulência e patogenicidade de alto potencial, produzindo sialidade e a vaginolisina (responsáveis pela formação do biofilme) e está associada a um declínio de IP-10 e aumento de IL-12, IL-8, IL-1b e IL-1a; o biofilme altera resposta imune do hospedeiro desempenhando um papel importante na promoção da VB (CHEN *et al.*, 2021).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Vaginose Bacteriana (VB) é uma doença de grande prevalência e tem o potencial de gerar transtornos que não se limitam ao desconforto vulvovaginal. Na prática clínica, apesar de bastante comum, a VB pode não ser uma doença de fácil diagnóstico, uma vez que, até 50% das mulheres podem ser assintomáticas e, frequentemente, as pacientes sintomáticas podem não apresentar características clássicas, devido à modificação desse padrão por diversos fatores, dentre eles o uso incorreto de medicamentos, duchas vaginais, coito recente, dentre outras (SOTTE *et al.*, 2019).

A manifestação clínica mais associada à VB é o corrimento vaginal, que se caracteriza por coloração branco acinzentada, intensidade variável, aspecto homogêneo e odor amoniacal característico, que piora após as relações sexuais ou durante a menstruação (LINHARES *et al.*, 2018). O odor é descrito como semelhante a "peixe podre", sendo justificado pela liberação de produtos do metabolismo bacteriano no fluido vaginal (PAAVONEN & BRUNHAM, 2018).

Paladine e Desai (2018) relatam que desconforto pélvico pode estar presente, mas não são observados sinais de inflamação da mucosa vaginal. Bagnal & Rizzolo (2017) afirmam que, ao exame físico, o toque bimanual geralmente é normal. Além disso, o estudo clínico conduzido por Leite *et al.* (2010), mostrou que, além de corrimento vaginal e mau odor, majoritariamente presentes nas pacientes, dispareunia e prurido foram queixas relatadas em menor percentual.

Como o corrimento vaginal é uma queixa comum na prática clínica, é fundamental que o médico esteja ciente das diferentes apresentações e se atente ao fato de que nem



todo corrimento vaginal é patológico. A secreção fisiológica é branca ou transparente, sem odor, com volume e consistência variada durante o ciclo menstrual (FREITAS *et al.*, 2011). Achados clínicos como secreção vaginal grumosa, amarelo esverdeado, odor, edema de vulva, prurido intenso, disúria, dentre outros, direcionam para a investigação de causas patológicas (PALADINE & DESAI, 2018).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da VB é realizado por meio da anamnese e do exame ginecológico, o qual se observa uma secreção vaginal com aparência homogênea, em quantidade variável, que pode se apresentar com coloração esbranquiçada, branco-acinzentada ou amarelada (FREITAS *et al.*, 2011; FEBRASGO, 2018). Além disso, também podem ser realizados testes no próprio consultório como a microscopia, a medição do pH vaginal e o teste das aminas - adição de gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% na secreção vaginal e em seguida, deposita-se em uma lâmina, quando positivo, há o surgimento de um odor fétido e desagradável (PALADINE *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2011).

Apesar de o método da coloração de Gram ser considerado padrão ouro, a VB é comumente diagnosticada por meio dos critérios de Amsel, que requer pelo menos três dos seguintes sinais e sintomas: corrimento vaginal branco-acinzentado homogêneo aderente às paredes vaginais, pH vaginal maior que 4,5, teste das aminas (*whiff* teste) positivo, presença de *clue cells*. Portanto, após a avaliação, os resultados são convertidos em escores: 0 a 3 – padrão normal, 4 a 6 – flora vaginal intermediária e 7 a 10 – vaginose bacteriana (PALADINE *et al.*, 2018; FEBRASGO, 2018).

Por ser considerada uma infecção polimicrobiana, a cultura vaginal e o exame preventivo não são considerados propícios para o diagnóstico. A recorrência da VB é comum, entretanto não é recomendada a realização de testes de rotina em pacientes assintomáticos, visto que essas bactérias podem constituir a microbiota vaginal (PALADINE *et al.*, 2018).

## TRATAMENTO

O tratamento da VB tem como objetivo o alívio dos sintomas, o restabelecimento da flora vaginal e a redução do risco de infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Vírus Herpes Simples tipo 2. O tratamento de pacientes assintomáticas só deve ser realizado em casos específicos em que a paciente vá se submeter a algum procedimento no trato genital, como por exemplo, curetagens, inserção de DIU, biópsia de endométrio e histerectomia (FREITAS *et al.*, 2011; PALADINE; DESAI, 2018).

O esquema terapêutico de primeira linha inclui a administração por via oral (VO) de Metronidazol 500 mg duas vezes ao dia durante 7 dias. A literatura mostra algumas alternativas farmacológicas com eficácia semelhante de uso intravaginal: creme de clindamicina a 2% uma vez ao dia por 7 dias ou metronidazol gel uma vez ao dia por 5 dias (BRADSHAW & SOBEL, 2016). Existem regimes de dose única, porém estes não devem ser receitados rotineiramente, uma vez que possuem eficácia reduzida. Entretanto, pode ser uma opção para pacientes com risco de descontinuação do tratamento, para essas, é recomendada a administração em dose única VO de Metronidazol a 2 gramas (FREITAS *et al.*, 2011). É importante que



seja suspenso o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento com Metronidazol oral, pois é relatado na literatura a possibilidade de reação do tipo dissulfiram, com o aparecimento de rubor, vômito e taquicardia (PALADINE & DESAI, 2018).

A VB apresenta uma taxa de reinfecção de até 30% após o tratamento adequado. As principais causas associadas às recorrências são: patogenicidade da bactéria, reinfecção e a falha na recolonização da flora vaginal por lactobacilos. Alguns estudos demonstram a importância de reconhecer que a reinfecção dos parceiros pode contribuir para a recorrência desses quadros nas mulheres, porém, atualmente, o tratamento de rotina do parceiro sexual não é recomendado, uma vez que não existem estudos que comprovem essa relação. Nas recorrências, o tratamento de rotina deve ser repetido e, caso não haja resposta satisfatória, poderá ser utilizado o

tratamento específico para recorrência: Metronidazol VO 2 gramas/dia, 2 vezes na semana ou via vaginal gel a 0,75%, 2 vezes na semana por 4 a 6 meses (BRADSHAW & SOBEL, 2016; FREITAS *et al.*, 2011).

Devido ao fato da VB se relacionar a resultados adversos obstétricos, como abortamento, trabalho de parto prematuro, parto pré-termo, ruptura prematura de membranas, corioamnionite, endometrite, endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica, é recomendado que seja realizado o tratamento de todas as gestantes, mesmo que assintomáticas. O esquema terapêutico utilizado em gestantes pode ser feito com Metronidazol ou Clindamicina, não apresentando particularidades no tratamento, uma vez que essas medicações são consideradas seguras para gestantes (LINHARES *et al.*, 2018).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAGNALL, P. & RIZZOLO, D. Bacterial vaginosis. **Journal Of The American Academy Of Physician Assistants**, v. 30, n. 12, p. 15-21, 2017.
- BRADHAW, C. S & SOBEL, J. D. Current Treatment of Bacterial Vaginosis - Limitations and Need for Innovation. **The Journal of Infectious Diseases**. v.214, p.14-20, n.1, 2016.
- CHATTOPADHYAY, B. The role of *Gardnerella vaginalis* in “non-specific” vaginitis. **Journal of Infection**, v.9, p. 113-125, 1984.
- CHEN, X. *et al.* The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. China, v.11, p.1-15, 2021.
- CRISWELL, B. S. *et al.* *Haemophilus vaginalis*: vaginitis by inoculation from culture. **Obstetrics and Gynecology**, v. 33, p. 195-199, 1969.
- FERREIRA, C. S. T. *et al.* Treatment failure of bacterial vaginosis is not associated with higher loads of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis*. **Journal of Medical Microbiology**. P. 1217-1224, 2017.
- FREDRICKS, D. N. *et al.* Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, p. 3270-3276, 2007.
- FREITAS, F. *et al.* Rotinas em Ginecologia. **Artmed**, v. 6, p. 191-203, 2011.
- GATTO, M. T. *et al.* L. Antimicrobial and anti-lipase activity of quercetin and its C2-C16 3-O-acyl-esters. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 269-272, 2002.
- GELBER, S. E. *et al.* Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytotoxin from *Gardnerella vaginalis*. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 11, p. 3896-3903, 2008.
- JANULAITIENE, M. *et al.* Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 394, 2017.
- JUNG, H. *et al.* Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. **Critical reviews in microbiology**, v. 43, n. 6, p. 651-667, 2017.
- LEITE, S. R. R. F. *et al.* Perfil clínico e microbiológico de mulheres com vaginose bacteriana. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 2, p. 82-87, 2010.
- LINHARES, I. M. *et al.* Vaginites e Vaginoses. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**, v.24, p. 4-20, 2018.
- MORRILL, S. *et al.* *Gardnerella vaginalis* as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, p. 168, 2020.
- MORRIS, M. *et al.* Bacterial vaginosis: a public health review. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 108, p. 439-450, 2001.
- MUZNY, C. A. *et al.* An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. **The Journal of infectious diseases**, v. 220, n. 9, p. 1399-1405, 2019.
- OAKLEY, B. B. *et al.* Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, p. 4898-4909, 2008.
- PAAVONEN, J. & BRUNHAM, R. C. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 23, p. 2246-2254, 2018.
- PALADINE, H. L. & DESAI, U. A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**. 1;97(5):321-329, 2018.
- PATTERSON, J. L. *et al.* Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. **Microbiology**, v. 156, p. 392-399, 2010.
- ROSELLETTI, E. *et al.* Apoptosis of vaginal epithelial cells in clinical samples from women with diagnosed bacterial vaginosis. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.
- SOTTE, D. M. K. S. *et al.* Vaginose bacteriana em pacientes atendidas nos serviços de ginecologia da rede pública e privada de Juiz de Fora, MG: epidemiologia e aspectos diagnósticos. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4129-4144, 2019.
- SRINIVASAN, S. & FREDRICKS, D. N. The Human Vaginal Bacterial Biota and Bacterial Vaginosis. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Disease**, v. 2008:750479, 22 p., 2008.
- SWIDSINSKI, A. *et al.* Adherent biofilms in bacterial vaginosis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 106, p. 1013-1023, 2005.





# CAPÍTULO 17

# HIPERTIREOIDISMO

**ANA CRISTINA MENDES PEREIRA<sup>1</sup>**

**BRUNA GONÇALVES ANTUNES<sup>1</sup>**

**BIA DRUMMOND PAIVA<sup>2</sup>**

**CAROLINA SANCHES DO NASCIMENTO<sup>3</sup>**

**CHRISTIAN DIEGO HERNÁNDEZ CAMACHO<sup>4</sup>**

**EDILENE NATÁLIA ARAÚJO DAS GRAÇAS<sup>5</sup>**

**MARIA EDUARDA MOREIRA MARTINS DA COSTA<sup>6</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>7</sup>**

1. Faculdade de Minas (FAMINAS – BH).

2. Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOBE).

3. Universidade Presidente Antonio Carlos (UNIPAC-JF)

4. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS – BH)

5. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

6. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC).

7. Instituto Metropolitano de Ensino Superior (UNIVAÇO).

*Palavras-chave: Hipertireoidismo; Hormônios Tireóideos; Glândula Tireoide.*



## INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo é um distúrbio hormonal e metabólico causado devido a alterações na produção e/ou na liberação de hormônios tireoidianos pela glândula tireóide. Esse quadro clínico é mais prevalente em mulheres em relação aos homens, além disso, nota-se alta prevalência em idosos e tabagistas (ROSS, 2019).

A produção dos hormônios tireoidianos Tetraiodotironina ou Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3) é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Nesse contexto, a classificação do hipertireoidismo pode ser primária (origem é a glândula tireóide) ou secundária (origem hipofisária). Além disso, dentre as causas mais observadas desse distúrbio, a Doença de Graves (DG) é a principal responsável (CARVALHO, 2018).

Os sintomas variam conforme a apresentação clínica do paciente, podendo manifestar-se de forma inespecífica, principalmente se a doença estiver subclínica. Adicionalmente, os principais sintomas observados incluem palpitações, fraqueza, tremor, ansiedade, labilidade emocional, intolerância ao calor, aumento da transpiração, distúrbios menstruais, ginecomastia, perda de peso com apetite normal ou aumentado, entre outros (ROSS, 2021).

O diagnóstico desse distúrbio respalda-se em exames laboratoriais em pacientes com suspeita clínica. Os testes mais utilizados são os de função tireoidiana, como Hormônio Tireoestimulante (TSH), T3 e T4 séricos. Ademais, a ultrassonografia com o recurso do *Doppler* auxilia na identificação do hipertireoidismo (ROSS, 2021). Diante desse contexto, o tratamento tem como objetivo a diminuição da formação e da secreção hormonal tireoidiana. Observa-se, dentre as opções terapêuticas, as drogas

antitireoidianas, a radioablação com iodo radioativo e até mesmo a tireoidectomia (ROSS, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência de hipertireoidismo está intimamente relacionada à deficiência de iodo, principalmente no que se refere ao desenvolvimento do bócio nodular tóxico. Em países onde essa deficiência se acentua, temos uma maior prevalência da doença, ao passo que em países com programas de iodização universal esses índices são menores (LEO *et al.*, 2016).

No Brasil, tornou-se lei a iodização do sal de cozinha em 1974 a fim de evitar a deficiência por falta de iodo e suas conseqüentes complicações. Nos Estados Unidos da América, um estudo publicado no *National Health and Nutrition Examination Survey* (Nhanes III) constatou a prevalência do hipertireoidismo em 0,5% da população, sendo 0,7% da população do tipo subclínico e uma prevalência geral de 1,3%. De forma global, há dificuldades em se comparar a prevalência e a incidência do hipertireoidismo mundial pelas diferenças de estudos, diagnósticos e de população (TAYLOR *et al.*, 2018).

## FISIOPATOLOGIA

A glândula tireóide é regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. O hipotálamo produz o hormônio tireoestimulante, um tripeptídeo que se liga aos seus receptores específicos situados na tireóide. A partir disso, ocorre o estímulo de todas as etapas para a produção do hormônio da tireoidiano. Essa fabricação hormonal é realizada por um processo de concentração de iodo na tireóide, iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina (Tg) no espaço colóide do foliculo e endocitose do colóide,



seguida da liberação proteolítica dos hormônios da tireoide. Como o estímulo inicial decorre do TSH, é necessário ressaltar a importância de seus receptores. Eles estão ligados à patogênese de inúmeras doenças tireoidianas, já que muitas delas são ocasionadas por ações antagonistas ou agonistas a esses receptores (MOLINA, 2021).

Os compostos iodados são decorrentes da secreção da glândula tireoide e do metabolismo dos compostos nos tecidos periféricos (JAMESON *et al.*, 2021). Sabe-se que a secreção da glândula tireoide colabora com a totalidade do T4 no organismo humano e cerca de 20 % do T3. Os 80% que restam são provenientes da desiodação de T4 em tecidos periféricos (CARVALHO, 2018).

Sabe-se que mais de 99% dos hormônios tireoidianos no sangue encontram-se ligados a alguma proteína transportadora, enquanto a fração de hormônios livres é a única que tem acesso direto às células da tireoide e que conseguem exercer seus efeitos específicos, sendo determinantes no estado funcional da glândula. Logo, a concentração de fração livre é um indicador mais fidedigno do nível de processos metabólicos dependente dos hormônios da tireoide (ANTONELLI *et al.*, 2020). Além disso, o estrogênio e a presença de hepatopatia aguda aumentam a síntese das proteínas de ligação dos hormônios da tireoide, enquanto os androgênios, os esteroides, a doença hepática crônica e a doença grave podem diminuí-la, aumentando a fração de hormônios livres (MOLINA, 2021).

O hipertireoidismo é um estado de atividade funcional excessiva da glândula tireoide, caracterizado por aumento do metabolismo basal e distúrbios do sistema nervoso autônomo em decorrência da produção excessiva dos hormônios tireoidianos (JAMESON *et al.*, 2021). Já a tireotoxicose é a condução clínica na qual o excesso hormonal acarreta manifestações clínicas sis-

têmicas. Deve-se enfatizar que as ações dos hormônios da tireoide são de extrema importância para o desenvolvimento, o crescimento e o metabolismo (ANTONELLI *et al.*, 2020).

A principal causa de hipertireoidismo é a Doença de Graves, cerca de 80% dos casos. Trata-se de uma doença autoimune, caracterizada por bócio difuso, tireotoxicose e orbitopatia infiltrativa (ANTONELLI *et al.*, 2020). Nessa doença é produzido soro de anticorpos contra peroxidase tireoide, Tg e receptores de TSH, além de uma infiltração de linfócitos com ausência de destruição do tecido folicular. Essa afecção leva à secreção autônoma excessiva de hormônio tireoidiano principalmente devido à estimulação dos receptores de TSH pela imunoglobulina G (CARVALHO, 2018).

Os anticorpos dos receptores de TSH podem ter atividade funcional mais ou menos intensa de acordo com as diferentes ligações de arranjos moleculares, que levam a mudanças na estrutura do receptor. Ademais, inúmeros anticorpos podem estar envolvidos. Portanto, o grau de estímulo da glândula vai depender da quantidade de anticorpos envolvidos e de sua atividade funcional (SINGH & HERSHMAN, 2016). A estimulação contínua do receptor de TSH por anticorpos semelhantes ao TSH acarreta produção excessiva de T4 e T3, o que leva ao hipertireoidismo. Deve-se salientar que a Doença de Graves é uma causa de hipertireoidismo primário, que é a forma mais prevalente de hipertireoidismo (ROSS, 2021).

A segunda e terceira causa do hipertireoidismo são, respectivamente, o Bócio Multinodular Tóxico (BMNT) e os Adenomas Tóxicos (AT). Em ambas as doenças ocorre a síntese de hormônios tireoidianos de forma independente do *feedback* hipofisário devido a mutações genéticas no receptor de





tirotrófina. Essa alteração faz com que o receptor de TSH seja ativado na ausência dele. Nesse contexto, a BMNT caracteriza-se pela presença de múltiplos nódulos na tireoide. A doença ocorre inicialmente por hiperplasia celular levando à formação de bócio e posteriormente à um aumento focal dessas células, o que causa os nódulos. Nos adenomas tóxicos existe um único nódulo que pode ser caracterizado como tumor monoclonal benigno (SINGH & HERSHMAN, 2016).

Já o hipertireoidismo secundário é causado devido a uma elevação na liberação do hormônio tireoidiano pela glândula tireoide em resposta a níveis elevados de TSH, que acontecem em sua maior parte devido a adenomas hipofisários secretores de TSH. O perfil hormonal desses adenomas é caracterizado pela inabilidade de suprimir o TSH, embora os níveis dos hormônios tireoidianos livres se sustentem elevados (MOLINA, 2021).

Outra possível causa de hipertireoidismo são as tireoidites de *Hashimoto*, subaguda, supurativa aguda, indolor esporádica e pós-parto indolor. Também podem ser induzidas por drogas como Amiodarona, Lítio e Interferon-alfa. A inflamação da tireoide leva a liberação dos hormônios armazenados na glândula, gerando um pico hormonal. O hipertireoidismo também pode ser causado por tumores produtores diretos de hormônios tireoidianos, como é o caso do carcinoma metastático da tireóide e *struma ovarii* ou secundária à presença de gonadotrofinas coriônicas, como ocorre na Tireotoxicose gestacional transitória e na presença de tumores trofoblásticos (DOUBLEDAY & SIPPEL, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo Antonelli *et al.* (2020), as manifestações clínicas do hipertireoidismo dependem fundamentalmente da causa de base. A título de exemplificação, na DG as manifestações clínicas estão associadas ao excesso de hormônios tireoidianos, porém também ao processo autoimune, gerando um quadro clínico amplo. O excesso de hormônios tireoidianos pode afetar vários sistemas e entre os sintomas mais comuns podem ser referidos: palpitações, fadiga, tremor, ansiedade, distúrbios do sono, emagrecimento, intolerância ao calor, sudorese e polidipsia. Enquanto taquicardia, tremor de extremidades e perda de peso fazem parte dos achados físicos mais frequentes (LEO *et al.*, 2016; LEGER *et al.*, 2018).

## SINTOMAS COMUNS EM ADULTOS

Entre os sintomas constitucionais, destacam-se o emagrecimento apesar do aumento do apetite, polidipsia e sudorese excessiva. Pele quente, intolerância ao calor, alopecia, onicólise e prurido são queixas dermatológicas comuns. Hiperpigmentação pode estar presente em casos severos de hipertireoidismo (ANTONELLI *et al.*, 2020; LEO *et al.*, 2016)

Palpitações e dispneia aos esforços são sintomas cardiovasculares usuais. Queixas neuropsiquiátricas incluem tremor, irritabilidade, ansiedade, fraqueza, fadiga, distúrbios do sono e dificuldade de concentração. Em crianças e adolescentes podem ocorrer mudanças no comportamento e queda do rendimento escolar (BENGOLEA *et al.*, 2020; LEGER *et al.*, 2018).

Dispneia, exacerbação de asma subjacente e ortopneia por compressão traqueal decorrente do bócio não são incomuns entre





as queixas pulmonares. Sintomas gastrointestinais são principalmente representados por hiperdefecação (sem configurar diarreia), hiperfagia, náuseas e vômitos. Disfagia e globus podem estar presentes em associação ao bócio. Anorexia pode ser mais prevalente em pacientes mais velhos (LEO *et al.*, 2016).

Frequência urinária aumentada e nictúria podem estar presentes e entre as queixas reprodutivas habitualmente referidas destacam-se as alterações dos ciclos menstruais, oligomenorreia, ginecomastia, disfunção erétil e redução da libido. Depressão, mudanças no comportamento e na personalidade, psicose e agitação também podem estar associados à tireotoxicose (ANTONELLI *et al.*, 2020; ROSS, 2019).

## SINAIS COMUNS EM ADULTOS

Entre os sinais constitucionais característicos, destaca-se a perda de peso, sendo que ocasionalmente ginecomastia e aumento do timo também são encontrados. Crianças e adolescentes frequentemente apresentam um crescimento acelerado associado à perda de peso (BENGOLEA *et al.*, 2020). A glândula tireóide apresenta um aumento difuso, simétrico, sem nodularidades, moderado, firme e indolor na DG (LEGER *et al.*, 2018).

A pele apresenta-se quente e úmida ao exame físico. Já o exame cardíaco pode revelar taquicardia, hipertensão sistólica, ritmo irregular, fibrilação atrial, evidência de aumento do ventrículo esquerdo e de regurgitação mitral (ANTONELLI *et al.*, 2020; LEO *et al.*, 2016).

Durante o exame do aparelho respiratório, a taquipnéia é um achado frequente que decorre do aumento do consumo de oxigênio e da produção de dióxido de carbono, os quais geram hipoxemia e hipercapnia, que estimulam o aumento da frequência respiratória. Os achados neurológicos podem incluir

tremor distal, hiperatividade, hiperreflexia. Alterações ósseas frequentemente identificadas: osteoporose, fraturas patológicas e compressão vertebral. Crianças e adolescentes podem cursar com crescimento acelerado e aumento da maturação óssea. Acropaquia tireóideia caracterizada por baqueteamento digital e neoformação periosteal também pode estar associada à DG e apresenta-se frequentemente em pacientes com dermopatia tireóideia severa (BENGOLEA *et al.*, 2020; LEGER *et al.*, 2018).

As manifestações hematológicas caracterizam-se por um aumento da série vermelha paralelamente a um aumento ainda maior do volume plasmático capaz de configurar uma anemia normocítica e normocrômica. Distúrbios hematológicos autoimunes como a púrpura trombocitopênica imune ou anemia perniciosa podem estar associados. O aumento de fatores pró-trombóticos como o fator VIII, IX, fibrinogênio, fator *Von Willebrand* e Inibidor do plasminogênio-1 pode constituir um estado pró-trombótico associado ao excesso de hormônios tireoideanos. Hiperglicemia, diminuição do colesterol total, aumento do HDL e diminuição dos níveis séricos de cortisol são alterações endócrino-metabólicas usualmente observadas (ROSS, 2019).

## OFTALMOPATIA DE GRAVES

Ocorre em 30 a 50% dos adultos com DG, é considerada rara em crianças e caracteriza-se por proptose, lacrimejamento e edema periorbitário. As queixas visuais não são comuns, porém a aparência visual da proptose ocular representa o principal motivo de procura de auxílio médico. Quando presentes, os sintomas visuais são: sensação de areia ou corpo estranho, lacrimejamento excessivo, diplopia, desconforto ou dor ocular, embaçamento visual, diminuição da



saturação das cores e ocasionalmente perda visual. A proptose normalmente é assimétrica e, em doença mais grave, a exposição do globo ocular pode gerar inflamação conjuntival importante e ulceração (ROSS, 2019; ANTONELLI *et al.*, 2020).

## TORMENTA TIREÓIDEA OU CRISE TIREOTÓXICA

Trata-se de emergência endocrinológica com elevada taxa de mortalidade (8 a 25%). Entre os sintomas, têm-se febre, agitação, alteração do estado mental, taquicardia, características de falência cardíaca e alterações da função hepática (ANTONELLI *et al.*, 2020; LEO *et al.*, 2016).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipertireoidismo é fundamentado pelo teste de função tireoidiana, sendo o TSH o melhor teste para ser realizado inicialmente e, quando em valor normal se torna improvável que o paciente tenha hipertireoidismo primário. Entretanto, é indicado a solicitação de TSH sérico, T4 livre e T3 como testes iniciais em pacientes que possuem altas suspeitas clínicas e quando o retorno do paciente para acompanhamento se torna inadequado. Pacientes apresentam hipertireoidismo primário quando expressam TSH sérico baixo e altas concentrações de T4 e/ou T3 livre (ROSS, 2021).

Um diagnóstico diferencial de grande importância é a DG, que possui como manifestação clínica a tríade de Merseburger que compreende por tireotoxicose, bócio difuso e oftalmopatia. Uma manifestação também presente é a dermopatia, entretanto, em menor prevalectimento. A DG pode ser diagnosticada clinicamente através dos sinais e sintomas da tireotoxicose e, podendo por

meio de exames bioquímicos com supressão de TSH e normalmente níveis elevados de T4, tiroxina livre (FT4) e T3, realizar o diagnóstico bioquímico confirmativo de hipertireoidismo (SUBEKTI & PRAMONO, 2018; BENGOLEA *et al.*, 2020).

Segundo Ross (2021), o hipertireoidismo tendo como causa a DG ou bócio nodular possuem uma secreção desequilibrada de T3 tireoidiana e uma conversão aumentada de T4 em T3 extratireoidiana, concomitantemente, acarretando aumentos maiores de T3 sérico do que no T4 sérico. Na ausência de características patognomônicas (oftalmopatia e dermopatia) e bócio difuso, a confirmação diagnóstica pode ser realizada por meio da varredura com radionuclídeos, além de diferir DG de outras causas de tireotoxicoses. O anticorpo Anti- receptor de TSH (TRAb) possui 99% de sensibilidade e especificidade, porém, sua mensuração não é obrigatória para DG, contudo, é proficiente no diagnóstico em pacientes que possuem bócio nodular (ANTONELLI *et al.*, 2020).

O hipertireoidismo subclínico também se enquadra no diagnóstico diferencial, onde grande parte dos pacientes não apresentam manifestações clínicas de hipertireoidismo, e os sintomas presentes são leves e inespecíficos. A maior parte dos diagnósticos são detectados através de exames de rotina da função tireoidiana, apresentando baixas concentrações de TSH sérico (<0,4 um/L) e concentrações normais de T4, T3 e T3 livre (ROSS, 2021).

## TRATAMENTO

O tratamento do hipertireoidismo deve ser inicialmente baseado na sua causa para, posteriormente, ser definida a conduta a ser seguida. As principais etiologias devem ser consideradas, como a doença de Graves, o bócio multinodular tóxico e o adenoma



tóxico, uma vez que o objetivo da terapia é controlar os efeitos da tireotoxicose e inibir a hiperfunção glandular. A indicação de uso das drogas antitireoidianas (DAT) varia entre um tempo prolongado ou um uso temporário, no intuito de preparar o paciente para um tratamento definitivo com iodo radioativo ou cirurgia (CARVALHO, 2018).

A primeira escolha para o tratamento de hipertireoidismo inclui uma droga antitireoidiana associada a um betabloqueador. A droga inicial escolhida na maioria dos tratamentos é a Tiamazol/Metimazol (TPZ), 15-60 mg VO em dose única diária ou três doses iguais de 8/8 horas, devido à sua maior eficácia, comodidade de uso em dose única e menor incidência de efeitos colaterais. Outras opções incluem: Propiltiouracil (PTU), 100 mg VO de 8/8 horas, sendo escolhida como terapia inicial em casos como primeiro trimestre de gestação e em crise tireotóxica; e o uso de betabloqueadores, que atuam reduzindo a frequência cardíaca, tremores e ansiedade: Propranolol 10-40 mg VO de 8/8 horas; Atenolol 25-100 mg VO de 24/24 horas e Metoprolol 25-50 mg VO de 12/12 horas (ROSS *et al.*, 2016).

Após o início do tratamento, deve-se seguir uma rotina de acompanhamento dos valores de T4 livre e T3 total dentro de 4 a 6 semanas. A maioria das recidivas se apresentam nos primeiros meses após a suspensão da droga antitireoidiana, sendo recomendado que a função tireoidiana seja monitorada mensalmente nos primeiros seis meses, depois a cada três meses e, após o primeiro ano de remissão, o paciente deve ser monitorado anualmente por tempo indeterminado (CARVALHO, 2018).

Em casos de ausência de remissão, recidiva ou impossibilidade de uso das drogas antitireoidianas, a indicação terapêutica aborda uma terapia definitiva com iodo radioativo ou a cirurgia. A terapia definitiva

com iodo radioativo é uma opção simples, barata e eficaz, mais indicada para idades mais avançadas com hipertireoidismo moderado e bócio volumoso, pacientes com história prévia de alergia aos antitireoidianos e pacientes em que não se consegue garantir a ingestão frequente da medicação. No entanto, é contraindicada na gestação, lactação, presença de lesão suspeita ou confirmada de câncer de tireóide e em mulheres com planos de gestação em período inferior a 4-6 meses (ROSS, 2021).

A tireoidectomia total é a cirurgia indicada para pacientes com bócio volumoso com sintomas compressivos ou com presença de nódulos malignos ou suspeitos na aspiração com agulha fina. Indicada, também, para gestantes que não obtêm controle com DAT, recusa ao tratamento com iodo, mulheres planejando gravidez dentro de 6-12 meses e intolerância às DATs (LEO *et al.*, 2016).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ANTONELLI, A. *et al.* Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 1, 2020.
- BENGOLEA, S. *et al.* Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 1: hipertiroidismo. **Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**, v. 119, n. 1, p. 51-57, 2021.
- CARVALHO, M. A. **Tratado de Tiroide e Paratiroides**, 2ª edição. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda Brasilino, 2018. 804 p.
- DOUBLEDAY A.R; SIPPEL R.S. Hyperthyroidism. **Gland Surgery**. V. 9, n. 1, p 124-135, 2020.
- JAMESON, J. L. *et al.* **Harrison: Principios de medicina interna**. 20 Edição. Porto Alegre: AMGH Editora, 2021. 1272 p.
- LEGER, J. *et al.* Graves' disease in children. **Annales D'Endocrinologie**. v. 79, n. 6, p. 647-655. 2018.
- LEO, S. *et al.* Hyperthyroidism. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 906-918, 2016.
- MOLINA, P. E. **Fisiologia Endócrina**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2021. 320 p.
- ROSS, D. S. Diagnosis of hyperthyroidism. **Uptodate** May 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism>. Acesso em 28/06/2021.
- ROSS, D. S. Disorders that cause hyperthyroidism. **Uptodate** Jul 2019. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hyperthyroidism>. Acesso em 28/06/2021.
- ROSS, D. S. *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**, v. 26, n. 10, p. 1343-1421, 2016.
- ROSS, D. S. Iodine in the treatment of hyperthyroidism. **Uptodate** Sep 2020. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/iodine-in-the-treatment-of-hyperthyroidism>. Acesso em 28/06/2021.
- SINGH, I; HERSHMAN, J.M. Pathogenesis of Hyperthyroidism. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 1, p. 67-79, 2016.
- SUBEKTI, I.; PRAMONO, L. A. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. **Acta Med da Indonésia - Indonésia J Intern Med**, v. 50, n.2, p. 177-182, April 2018.
- TAYLOR, P. N. *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 5, p. 301-316, 23. 2018.





# CAPÍTULO 18

# HIPOTIROIDISMO

**POLIANA ROCHA MIRANDA<sup>1</sup>**

**FERNANDA CARVALHO SILVA<sup>2</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>3</sup>**

**JULIANA CARVALHO REZENDE<sup>4</sup>**

**BRENA JULIANA SILVA RUAS<sup>5</sup>**

**DÉLIO GUERRA DRUMMOND JÚNIOR<sup>6</sup>**

**ANA LUIZA MASSELA<sup>7</sup>**

**BRUNO GONÇALVES MACHADO<sup>8</sup>**

1. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Teófilo Otoni - MG.

2. Universidade Salvador (UNIFACS) – Salvador – BA.

3. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

4. Centro Universitário FAMINAS (FAMINAS).

5. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

6. Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB).

7. Universidade Positivo (UP).

8. Centro Universitário FAMINAS (FAMINAS).



## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma condição que afeta a tireóide, glândula que regula a função de órgãos importantes como o coração, o cérebro, o fígado e os rins, caracterizada pela diminuição na produção dos hormônios T3 e T4. Na maioria das vezes, o hipotireoidismo é causado por uma inflamação denominada Tireoidite de Hashimoto, que é uma doença autoimune. Por consequência, o organismo produz anticorpos que atacam a tireoide, diminuindo sua capacidade de produção dos hormônios, resultando em uma lentidão dos processos metabólicos. Pode ocorrer em todas as faixas etárias, acometendo mais mulheres do que homens (SBEM, 2018).

O hipotireoidismo pode ser classificado como primário, secundário ou subclínico. O hipotireoidismo primário é consequência de doença na tireoide; o TSH é elevado. A causa mais comum é autoimune. Normalmente decorre de tireoidite de Hashimoto e, normalmente é associada a bócio firme ou, mais tarde no processo da doença, à tireóide fibrótica diminuída, com pouca ou nenhuma função. A segunda causa mais comum é o hipotireoidismo pós-terapêutico, principalmente após tratamento com radioiodo ou cirurgia para hipertireoidismo ou bócio. Hipotireoidismo durante o tratamento com excesso de propiltiouracila, metimazol e iodo desaparece após a suspensão do tratamento. No hipotireoidismo secundário ocorre quando o hipotálamo produz TRH insuficiente ou a hipófise produz TSH insuficiente. Às vezes, a secreção deficiente de TSH que ocorre por causa da deficiência de TRH é denominada hipotireoidismo terciário. O hipotireoidismo subclínico é a elevação do TSH sérico em pacientes com sintomas ausentes ou mínimos de hipotireoidismo e concentrações séricas normais de T4 livre (SBEM, 2020).

Na infância, os sintomas são geralmente: déficit de atenção e baixo crescimento. Já na fase adulta e na velhice os sintomas são caracterizados por cansaço, depressão, ganho de peso inexplicável, ressecamento da pele e cabelo, unhas quebradiças e dores nas articulações. Nas mulheres também é comum surgirem alterações no ciclo menstrual. Em geral, o hipotireoidismo é sete vezes mais frequente em mulheres do que nos homens, especialmente na pós menopausa. Outros sintomas comuns nas mulheres afetadas o afinamento das sobrancelhas externas, colesterol alto, depressão, disfunção sexual, eczema, ganho de peso, inchaço, letargia, olhos inchados, palidez, pelos grossos, pés e mãos frias, rigidez das articulações, ritmo cardíaco lento, sensibilidade ao frio, tireóide aumentada ou unhas quebradiças (MCDERMOTT, 2010).

O diagnóstico das disfunções da tireóide é feito por meio de exame de sangue, que dosa os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide). O hipotireoidismo também afeta recém-nascidos. Nestes casos, a doença é diagnosticada pelo teste do pezinho e o tratamento deve ser iniciado assim que descoberta a doença. Em crianças os sintomas gerais incluem fadiga, letargia, déficits cognitivos (concentração, memória, raciocínio), sonolência, depressão, fraqueza muscular, mialgias e artralgias, intolerância ao frio, rouquidão, aumento de peso, palidez cutânea, apneia do sono e, raramente, coma mixedematoso (SBEM, 2018).

## EPIDEMIOLOGIA

O hipotireoidismo é uma doença tireoidiana considerada extremamente comum no Brasil, acometendo cerca de 2% da população geral, sendo mais prevalente em pessoas idosas – o acometimento pode



chegar a 15% em pessoas com mais de 60 anos (MARTINS *et al.*, 2020).

Em relação ao acometimento por gênero, segundo o Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), mulheres parecem estar em maior risco em relação aos homens; a diferença do acometimento é de, aproximadamente, oito vezes mais em mulheres. Em torno de 10% das mulheres acima de 40 anos e cerca de 20% das que têm mais de 60 anos manifestam algum problema na tireoide (SBEM, 2010).

Segundo Chiovato *et al.* (2019), passando para o contexto mundial, o hipotireoidismo afeta 10% da população geral, sendo estimado que, aproximadamente 5% da população tem a doença, mas não tem o diagnóstico. 99% desses pacientes afetados apresentam o hipotireoidismo primário.

Quanto à prevalência do hipotireoidismo entre as etnias, a doença parece ser mais prevalente em pessoas de etnia branca do que em pessoas negras ou hispânicas (CHIOVATO *et al.*, 2019).

A principal forma de apresentação do hipotireoidismo é a manifestação primária - 95% dos casos de hipotireoidismo são decorrentes de alterações primárias na glândula. Além da forma primária de acometimento, a doença pode ser secundária a medicamentos e disfunções hipofisárias - hipotireoidismo secundário - ou hipotalâmicas - terciário (MARTINS *et al.*, 2020).

A causa mais frequente do hipotireoidismo é a tireoidite de Hashimoto (TH) - hipotireoidismo autoimune crônico (BRENTA *et al.*, 2013). Essa condição é considerada uma doença autoimune e a sua incidência aumentou, de forma considerável, nos últimos anos - atualmente, a prevalência é de 0,3 a 1,5 casos por 1000 pessoas. Cerca de 10% das mulheres exibem anticorpos positivos para a doença; a prevalência nos

homens se revelou menor: um décimo dessa prevalência. A TH é mais comum em brancos e sua frequência aumenta com a idade. Esses pacientes se mostraram mais propensos a desenvolverem doenças cardiovasculares e neoplasias (RALLI *et al.*, 2020).

Já o hipotireoidismo subclínico (HSC) tem prevalência estimada na população geral em torno de 4 a 10%, também sendo maior no sexo feminino e em idosos. O HSC tem como definição laboratorial a presença de níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e concentrações séricas normais dos hormônios tireoidianos. Então, temos uma situação na qual o paciente apresenta níveis de TSH acima dos valores normais, mas seus níveis séricos de T4 e T3 estão dentro dos padrões normais (SGARB *et al.*, 2013).

O hipotireoidismo está associado ao desenvolvimento de dislipidemia secundária, depressão - a prevalência de depressão ao longo da vida foi maior em indivíduos que apresentaram ATPO positivo em comparação com aqueles sem ATPO - e problemas cardiovasculares - os pacientes se mostraram mais susceptíveis a desenvolverem insuficiência cardíaca (BRENTA *et al.*, 2013).

## FISIOPATOLOGIA

A regulação da glândula tireoide se dá pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano (HHT). O hipotálamo produz o hormônio estimulador de tireotrofina (TRH) que, por sua vez, estimula a produção hipofisária do hormônio tireoestimulante (TSH) (KASPER *et al.*, 2017). Esse hormônio é uma glicoproteína circulante no sangue (BARROS *et al.*, 2018) que exerce um papel primordial no controle do eixo tireoidiano e é responsável por estimular a glândula tireoide, que promoverá a síntese e secreção da triiodotironina (T3) e tiroxina (T4)





(BARROS *et al.*, 2018; KASPER *et al.*, 2017).

O controle da secreção desses hormônios se dá a depender dos níveis circulantes do hormônio tireoidiano. Na presença de níveis séricos normais desses hormônios, ocorre uma regulação por meio de feedback negativo, inibindo a hipófise, promovendo a redução da liberação de TSH, e o hipotálamo, reduzindo a liberação de TRH. Contudo, quando os níveis desses hormônios na circulação sanguínea estão reduzidos, acontece o feedback positivo, o qual estimula a hipófise a liberar maior quantidade de TSH, e estimula o hipotálamo a produzir maior quantidade de TRH, na tentativa de manter níveis apropriados destes hormônios na corrente sanguínea (KASPER *et al.*, 2017; BARROS *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2020).

Pelo exposto, vê-se que a síntese desregulada de quaisquer desses hormônios pode levar à má funcionalidade da glândula tireóide e, na presença de quantidades insuficientes de hormônios circulantes da glândula citada, tem-se o hipotireoidismo (BARROS *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2020).

O hipotireoidismo pode ser classificado conforme a sua origem em primário e central. A primeira classificação é a mais frequente, a qual resulta de um distúrbio da própria tireóide, sendo a Tireoidite de Hashimoto a causa mais comum. Outros fatores que acarretam o hipotireoidismo primário são deficiência de iodo, diminuição do tecido tireoidiano por iodo radioativo, cirurgias para tratamento da Doença de Graves ou do câncer de tireóide (SOARES *et al.*, 2020; RALLI *et al.*, 2020). Já o hipotireoidismo central ocorre em virtude de um distúrbio anatômico ou funcional da hipófise e/ou do hipotálamo, que resulta na secreção

deficiente de TSH (BECK-PECCOZ *et al.*, 2017).

Outra classificação a ser considerada e que se baseia em alterações bioquímicas é o hipotireoidismo subclínico, o qual é definido por níveis persistentemente elevados de TSH e normais de Tiroxina (T4) (GALLIZI *et al.*, 2018; VILAR *et al.*, 2016), podendo progredir para o hipotireoidismo propriamente dito ou regredir para uma condição normal de eutireoidismo (VILAR *et al.*, 2016).

### TIREOIDITE DE HASHIMOTO

A suscetibilidade à tireoidite de Hashimoto se dá por uma combinação entre fatores ambientais e genéticos. Acredita-se que essa seja uma condição provocada pela destruição do tecido da glândula tireóide mediada pela imunidade celular e humoral (RALLI *et al.*, 2020).

De caráter autoimune, a Tireoidite de Hashimoto pode ser caracterizada pela presença de anticorpos específicos contra antígenos tireoidianos, aumento do volume da glândula e infiltração linfocítica do parênquima. Nessa enfermidade, a imunidade celular possui importante influência não apenas através da citotoxicidade, mas também do processo apoptótico, sendo observadas alterações significantes na função das células T reguladoras. Já a imunidade humoral se destaca pela presença de anticorpos específicos para a tireóide, visto que grande parte dos pacientes apresentam anticorpos anti-tireoglobulina (TG) e anti-peroxidase tireoidiana (TPO) (RALLI *et al.*, 2020).

### HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipotireoidismo subclínico pode ser causado por uma inflamação tireoidiana ou por doença intrínseca da tireóide, que acarreta a desregulação da produção hormonal pela glândula. Em virtude disso, a produção





hormonal da tireoide não aumenta proporcionalmente em resposta à elevação do TSH sérico, levando a níveis de TSH cronicamente elevados (BIONDI *et al.*, 2019; CHIOVATO *et al.*, 2019).

Essa classificação pode ser vista como uma forma leve de insuficiência tireoidiana, que é causada principalmente pela tireoidite de Hashimoto (PEETERS, 2017). Também pode ser ocasionada por terapia inadequada de reposição de levotiroxina, distúrbios infiltrativos e após lobectomia tireoidiana, terapia com radioiodo e radioterapia de cabeça e pescoço (BIONDI *et al.*, 2019; PEETERS, 2017).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O hipotireoidismo é a síndrome clínica que ocorre em virtude da diminuição da concentração ou de ação dos hormônios tireoidianos. Por conseguinte, há uma queda do metabolismo e prejuízo das atividades biológicas que dependem do estímulo dos hormônios tireoidianos para acontecerem, o que produz efeitos sobre os diferentes sistemas orgânicos e gera uma ampla sintomatologia (SALES *et al.*, 2020). Assim, para detectar os sinais e sintomas de tal quadro, os médicos precisam estar atentos às manifestações gerais mais marcantes, como astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia (VILAR *et al.*, 2016).

No aspecto metabólico, destaca-se a elevação do LDL-colesterol, que também pode ser acompanhada de hipertrigliceridemia. Como a LDL é mais suscetível à oxidação, elas têm um maior potencial aterogênico, o que faz com que hipotireóides tenham risco aumentado para doença arterial coronariana aterosclerótica. Já o HDL-colesterol geralmente encontra-se

inalterado ou pouco diminuído (VILAR *et al.*, 2016).

No aspecto neurológico, as manifestações mais comuns são cefaleia, tonturas, zumbido no ouvido, astenia, adinamia, fala lenta ou arrastada, hiporreflexia profunda, alterações vestibulares, déficits cognitivos, distúrbios visuais, deficiência auditiva, parestesias etc. Ademais, pode ocorrer ataxia, nistagmo e tremores (VILAR *et al.*, 2016).

Na pele e nos fâneros há manifestações como pele fria e seca, cabelos finos e secos, fragilidade de unhas e cabelos, madarose (perda de cílios e/ou sobrancelhas), queda de cabelo, edema facial, periorbitário e de membros inferiores em virtude da retenção hídrica e acúmulo de ácido hialurônico, macroglossia, palidez por conta de vasoconstrição periférica e cicatrização lenta de feridas (SALES *et al.*, 2020).

No trato gastrointestinal são comuns manifestações como anorexia, constipação intestinal e distensão gasosa, as quais ocorrem devido a menor ingestão alimentar, retardo no esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal lento. No aspecto musculoesquelético, pode ocorrer fadiga muscular generalizada, mialgias e câibras. Artralgias, derrames articulares, síndrome do túnel do carpo e pseudogota também são manifestações comuns (VILAR *et al.*, 2016). No âmbito cardiopulmonar, destaca-se a ocorrência de bradicardia, hipertensão arterial diastólica, em alguns casos podem ser encontradas dor anginosa, bulhas hipofonéticas, cardiomegalia (por derrame pericárdico), dispneia e derrame pleural (UFRS, 2020).

Em mulheres, pode ocorrer irregularidades menstruais (oligomenorreia, amenorreia primária ou secundária e, principalmente, menorragia), anovulação e. Já em homens, pode ser observado redução da libido,



disfunção erétil e oligospermia (UFRS, 2020).

O hipotireoidismo, em recém-nascidos, possui manifestações inespecíficas, tais como continuidade da icterícia fisiológica, choro rouco, constipação intestinal, sonolência, problemas relacionados a alimentação, hérnia umbilical, atraso importante da maturação óssea. Quando não tratado de maneira adequada e precoce ocorre importante e irreversível retardo mental. Já após os 2 anos não acarreta retardo mental, no entanto resulta em baixa estatura, desempenho escolar deficitário, atraso no desenvolvimento puberal e graus variáveis dos sintomas e sinais observáveis nos adultos. O termo cretinismo é utilizado para referir-se ao hipotireoidismo congênito associado ao retardo mental, à baixa estatura, a uma característica inchaço da face e das mãos (VILAR *et al.*, 2016). Assim, observa-se que em fases iniciais do desenvolvimento o hipotireoidismo pode ter como consequência o retardo mental irreversível, que pode ser prevenido precocemente por meio da triagem neonatal com o “teste do pezinho”. Tal prática mostra-se muito importante, pois os sintomas são inespecíficos ou o recém-nascido não manifesta sintomas (BARROS *et al.*, 2018).

## DIAGNÓSTICO

O quadro clínico gerado pelo hipotireoidismo é vasto e muitas vezes inespecífico, uma vez que a disfunção da tireoide pode afetar diversos órgãos e sistemas. Entre os sinais e sintomas mais prevalentes estão ganho de peso, fadiga, irregularidades menstruais, mialgia, diminuição de libido, xerostomia, depressão, déficits de atenção, perda de apetite, pele fria e seca e cabelos finos (SALES, 2020).

A partir da suspeita clínica, inicia-se a pesquisa laboratorial. O primeiro exame a ser solicitado é o TSH. O resultado do TSH pode ser elevado, baixo ou normal. Quando elevado o ideal é refazer o teste e dosar o T4L (T4 livre) ou T4 total, se o resultado apresentar TSH elevado e T4L e/ou T4 total diminuído firma-se o diagnóstico de hipotireoidismo primário. Caso o TSH apresente valores normais ou baixos e o T4L e/ou T4 total diminuído o diagnóstico será hipotireoidismo secundário ou terciário (central) (Tabela 18.1) (MARTINS *et al.*, 2020).

**Tabela 18.1** Valores de referência utilizados para a análise dos exames

Exames	Valores de referência
TSH	0,4 a 4,12 mcUI/ml
T4 livre	0,58 a 1,64 ng/dl
T4 total	6,09 a 12,23 mcg/dl

Fonte: MARTINS *et al.*, 2020.

Caso o TSH venha elevado e o T4L e/ou T4 total estiverem normais, os testes devem ser repetidos em um intervalo de um a três meses. Se os resultados se mantiverem, firma-se o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (MARTINS *et al.*, 2020). Sua presença não depende de sintomatologia relacionada ao hipotireoidismo, mas do estado bioquímico. Muitos casos, principalmente de hipotireoidismo subclínico leve (TSH < 10 mUI/l) acabam evoluindo com a normalização do TSH em alguns meses. Entretanto, aproximadamente 4% dos casos, podem progredir para hipotireoidismo clínico, principalmente em mulheres (SALES, 2020).

Se há suspeita para o diagnóstico da tireoidite de Hashimoto dosam-se anticorpos



antitireoidianos, especificamente, anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) (UFSC, 2015).

O TSH para grávidas deve ser solicitado apenas em três casos específicos, grávidas com suspeita clínica, com histórico pessoal ou familiar ou com diabetes mellitus tipo 1. Os valores de referência do TSH mudam, ficando diminuídos, no primeiro trimestre o TSH é considerado normal até 2,5 mUI/l, já no segundo e terceiro trimestre até 3,5 mUI/l. Caso sejam usadas dosagem de T4 total é permitido utilizar o valor normal de base multiplicado por 1,5 (SALES, 2020).

Outros exames podem ser considerados levando em conta outras alterações que podem se mostrar presentes. Aumento do colesterol, por aumento do LDL, anemia leve ou moderada, podendo ser normocítica, macrocítica, microcítica e hipocrômica, além de alterações enzimáticas, como no caso do hipotireoidismo primário com hiperprolactinemia, já em casos hipotireoidismo central pode haver deficiência de outros hormônios hipofisários (UFSC, 2015).

Ainda não existe consenso sobre rastreamento da população assintomática, entretanto existem grupos específicos com maior risco de desenvolver algum quadro de hipotireoidismo, nos quais o pedido de TSH pode ser considerado. Alguns fatores de risco considerados são históricos familiares de doença tireoidiana, exame anormal de tireoide, anemia, uso de amiodarona ou lítio, doença psiquiátrica, dislipidemia, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, irregularidades menstruais e história pessoal de doenças autoimunes (MARTINS *et al.*, 2020).

## TRATAMENTO

Após o diagnóstico de hipotireoidismo ser confirmado, o tratamento será feito de modo a repor os hormônios insuficiente,

entre os fármacos disponíveis podemos citar a levotiroxina (LT4). O principal objetivo do tratamento é restaurar o eutireoidismo, pois só após a normalização dos níveis de TSH e T4 livre normal, que o paciente estará controlado, ocasionando a melhoria do sistema metabólico, antes alterado, e dos sintomas causados por essa doença (BRENTA *et al.*, 2013).

O tratamento do hipotireoidismo é feito através da reposição com LT4 (Tabela 18.2), com intuito de realizar a reposição dos hormônios tireoidianos, mantendo-os dentro da faixa de normalidade. O fármaco é dado uma única vez ao dia, uma vez que sua meia-vida é de 8 dias e é necessário que seja administrado somente com água e em jejum, 60 minutos antes de comer, pois o ambiente deve estar preferencialmente ácido para haja a melhor absorção do LT4. Ademais, a dose desse medicamento irá depender de fatores como sexo, idade, peso corporal, altura e grau de desequilíbrio da glândula (SALES *et al.*, 2016).

**Tabela 18.2** Dose de LT4 necessária para o tratamento de hipertireoidismo de acordo com a idade do paciente

Idade	Dose de LT4
Neonato	10 a 15 µg/kg/dia
1 a 6 meses	7 a 10 µg/kg/dia
7 a 11 meses	6 a 8 µg/kg/dia
1 a 5 anos	4 a 6 µg/kg/dia
6 a 12 anos	3 a 5 µg/kg/dia
13 a 20 anos	2 a 3 µg/kg/dia
Adultos	1,6 a 1,8 µg/kg/dia
Idosos	1 a 1,5 µg/kg/dia

Fonte: SALES; HALPERN; CERCATO, 2016.

No caso de pacientes idosos ou com doença coronariana é recomendado que o início do tratamento seja gradual, introduzindo apenas 12,5 a 25 µg/dia, ou seja, metade da dose



recomendada e fazer aumentos graduais a cada 1 a 2 semanas até o organismo ir se adaptando (SALES *et al.*, 2016). A prescrição da medicação em tratar pacientes será de julgamento crítico do médico, que deve levar em consideração os riscos potenciais para a saúde do idoso, pois as consequências negativas do excesso de levotiroxina pode incluir maior risco de fibrilação atrial e associação com hipertireoidismo subclínico quando considerada essa faixa etária (BRENTA *et al.*, 2013).

A condição de hipotireoidismo subclínico (HSC) nem sempre será tratada, uma vez que o paciente não apresenta sintomas. Apesar disso, alguns fatores que se fazem necessários optar por iniciar o tratamento, por apresentar maior risco ao paciente, seria em caso de TSH > 10 mUI/L

e gravidez ou desejo de engravidar. No caso de gestação, deve-se sempre tratar e manter TSH até, no máximo, 3,5 mUI/L nos segundo e terceiro trimestres da gestação. Exceto essas indicações citadas anteriormente, cada situação deve ser avaliada caso a caso (SALES *et al.*, 2016).

Considerando a meia-vida da levotiroxina, o monitoramento do tratamento deve ser realizado de 6 a 8 semanas após cada ajuste de dose, a fim de evitar sub ou super tratamento sustentado. E após estabilizar a dosagem, ou seja, atingindo o estado eutireoidiano, o intervalo de acompanhamento pode ser estendido para 6 meses e, posteriormente, apenas retorno anual. Outro ponto que deve ser destacado é a necessidade de monitoramento ao longo de toda a vida, devido às variações que podem ocorrer das necessidades de LT4 (BRENTA *et al.*, 2013).





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROS, A. C. S. *et al.* Farmacêutico bioquímico: uma abordagem voltada para o TSH e doenças da tireoide. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, Canoas, V. 6, n. 1, 2018.
- BECK-PECCOZ, P. *et al.* Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, pages 588–598, 2017.
- BIONDI, B; CAPPOLA, A. R.; COOPER, D. S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*; 322(2):153-160, 2019.
- BRENTA *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Consenso de Tireoide. P.01-35, 2013.
- CHIOVATO, L; MAGRI, F; CARLÉ, A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adis Journals*, 2019.
- GALLIZI, R. *et al.* Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Italian Journal of Pediatrics*, 44:25, 2018.
- JOSE A.S *et al.* The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Consenso de Tireoide. P. 01-18, 2013.
- KASPER, D. L. *et al.* *Medicina interna de Harrison*. 9. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017.
- PEETERS, R. P. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*; 376:2556-2565, 2017.
- RALLI, M. *et al.* Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Elsevier, *Autoimmunity Reviews* 19, 2020.
- SALES, Patrícia. Hipotireoidismo. In: Sales, P; Halpern, A; Cercato, C. *O essencial em endocrinologia*. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016. P 806-1610.
- SOARES, G. V. D. *et al.* Distúrbios fisiológicos relacionados à glândula tireóide: uma revisão literária. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, e376974258, 2020.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Protocolo de hipotireoidismo (no adulto). Florianópolis: UFSC, 2015.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS). TeleCondutas: hipotireoidismo: versão digital 2020. Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 5 out. 2020.
- VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*. - 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.



# CAPÍTULO 19

## PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC)

**MONIQUE DE SOUSA LOPES<sup>1</sup>**

**AMANDA DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**

**ANA FLÁVIA DE MELO BERNARDES<sup>3</sup>**

**LORENA NOVAES GOMES<sup>4</sup>**

**LUCAS NOVAIS SILVA<sup>5</sup>**

**MARIA EDUARDA BARILLARI CANO<sup>6</sup>**

**RAFAELA RIBEIRO<sup>7</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>8</sup>**

1. Faculdade de Minas Muriaé - FAMINAS- Muriaé - MG.

2. Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI) - Rio do Sul-SC.

3. Universidade de Uberaba - UNIUBE - Uberaba - MG.

4. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM - Teófilo Otoni - MG.

5. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho- UNIFAGOC- Ubá- MG.

6. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF) - Juiz de Fora - MG.

7. Centro universitário do Espírito Santo (Unesc) - Colatina - ES.

8. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).



## INTRODUÇÃO

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma infecção pulmonar aguda que representa grande ameaça à saúde, configurando a maior causa de mortalidade, morbidade e hospitalizações globais, sendo o *Streptococcus pneumoniae* a bactéria mais prevalente em crianças e adultos (WELTE *et al.*, 2012). Caracteriza-se como PAC a manifestada fora do ambiente hospitalar ou então que surge em até 48 horas de internação, assim, identificada como uma infecção alveolar, de modo que o sistema imune do indivíduo não seja capaz de combatê-la.

Dessa forma, causando sinais e sintomas de tosse com expectoração, dispnéia, pirose, dor torácica ventilatório-dependente e secundários, calafrios e fadiga, porém, dependendo das particularidades do indivíduo como extremos de idade e comorbidade associadas, a PAC pode apresentar-se com mais ou menos sintomas (VAN DER POLL T, 2009).

Ademais, os indivíduos mais acometidos pela PAC são homens, configurando a maior incidência de hospitalizações abaixo de 5 anos e acima de 80 anos, com o diagnóstico essencialmente clínico (CORRÊA RA, *et al.*, 2009). De acordo com o Protocolo Colaborativo Pneumonia Adquirida na Comunidade Crianças e Adolescentes (2021), os fatores de risco para a PAC são indicados em indivíduos abaixo de 5 anos de idade, prematuros, ausência de aleitamento materno nos primeiros 4 meses de vida, exposição ao tabaco e poluentes, comorbidades cardíacas, pulmonares e neuromusculares, evidenciando a importância da equipe multidisciplinar no processo saúde-doença.

Assim, constituindo de forma mais prevalente em países que estão em processo de desenvolvimento, ocorrendo comumente no Brasil, sobrecarregando o Sistema Único de Saúde (SUS). A PAC corresponde a maior

causa de internação no SUS, excluindo-se as causas relacionadas à gestação, parto e puerpério. A necessidade do conhecimento de como manejar esses doentes, representa um problema de saúde pública que ocorre em todas as faixas etárias e que pode ser desafiador, necessitando de anamnese e exame físicos cuidadosos, assim como a importância da comunidade científica em compreender os riscos, a profilaxia e o manejo (MARRIE & HUANG, 2005).

## EPIDEMIOLOGIA

Em escala mundial, a PAC é uma das principais doenças infecciosas responsáveis por gerar impacto na mortalidade e nos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida da população. Os gastos relacionados às internações hospitalares dessa enfermidade é 5 a 10 vezes maior do que o tratamento ambulatorial (ALCALDE *et al.*, 2018).

No Brasil, dentre as infecções pulmonares, a PAC é a que provoca maior impacto e a terceira causa de óbitos (CORRÊA *et al.*, 2018). Segundo dados do SUS, ocorreram 598.668 hospitalizações e 52.776 mortes por PAC em 2017 no Brasil (GOMES, 2018).

De acordo com Almirall *et al.* (2017), a idade, uso de tabaco, história prévia de PAC, nutrição deficiente, medicamentos depressores do sistema imunológico, antiácidos estomacais, exposições ambientais, precária higiene oral, esteroides orais, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma e bronquite crônica são fatores de risco para PAC.

Em relação à idade, acima dos 65 anos o risco aumenta e a incidência entre os casos de PAC triplica ou quadruplica (ALMIRALL *et al.*, 2014). Em 2015, a PAC foi uma das principais responsáveis pelos óbitos em menores de 5 anos no mundo, apresentando





uma estimativa de mais de 920 mil mortes (CARVALHO, 2020).

A PAC pode ser causada por diversos microrganismos. O *Streptococcus pneumoniae* é o principal patógeno dessa pneumonia em crianças e adultos. Outras bactérias gram-positivas, gram-negativas e vírus, por exemplo, o influenza, o adenovírus, o vírus sincicial respiratório e o parainfluenzae coronavírus são também agentes etiológicos da PAC (FERNANDES & TEIXEIRA, 2019).

### FISIOPATOLOGIA

A PAC é uma doença inflamatória aguda, que acomete os espaços alveolares e apresenta causa infecciosa, podendo essa ser de origem viral, bacteriana ou fúngica. O principal agente etiológico é a bactéria *Streptococcus pneumoniae*, podendo ainda deter outros patógenos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2018). Assim como as demais infecções, na PAC há invasão do parênquima pulmonar por um microrganismo que o corpo ainda não apresenta imunidade inata sobre ele. Os patógenos atingem as vias aéreas inferiores e os alvéolos por meio de microaspirações, inalação de aerossóis, disseminação hematogênica, via de contiguidade ou translocação (PORTO, 2014).

Para que ocorra acometimento pulmonar, é necessário que o patógeno vença as barreiras de defesa do hospedeiro. Dentre elas, existem fatores mecânicos que são relevantes na proteção contra o patógeno. Anatomicamente, os pelos e as conchas nasais das narinas atuam na retenção de partículas maiores que são inaladas impedindo-as de alcançarem as vias respiratórias inferiores. As ramificações da árvore traqueobrônquica facilitam a retenção de germes, em seu revestimento, que posteriormente serão depurados por meio da atividade mucociliar e os fatores antibacterianos locais.

Os reflexos de engasgo e tosse são fundamentais na proteção contra aspiração. Além disso, a flora normal da mucosa da orofaringe atua atrapalhando a adesão de bactérias patogênicas, e assim, reduz risco de pneumonia (KASPER *et al.*, 2017).

Quando essas barreiras são superadas ou quando os microrganismos são suficientemente pequenos para serem inalados até os alvéolos, os macrófagos alveolares residentes, auxiliados por proteínas produzidas pelas células epiteliais locais, atuam na depuração dos patógenos através da opsonização ou atividades antibacterianas e antivirais. Os patógenos ao serem fagocitados, são eliminados pelo sistema elevatório mucociliar ou pelos vasos linfáticos e reduzindo risco de infecção. Como já dito, a pneumonia evidencia-se quando há falha do mecanismo descrito (KASPER *et al.*, 2017).

Os patógenos ao atingirem os alvéolos passam a participar da defesa do hospedeiro os macrófagos alveolares e as proteínas surfactantes. Se essas defesas forem mal-sucedidas, ocorre então uma resposta inflamatória que é responsável pela maioria dos sintomas da pneumonia. Um vazamento alvéolo-capilar pode ser desencadeado resultando em preenchimento alveolar que pode repercutir em hipoxemia e achados na ausculta e na radiografia de tórax (MANDELL, 2015).

Algumas condições específicas dos indivíduos devem ser levadas em consideração, para que se possa identificar aqueles mais facilmente afetados, quanto para definição da gravidade da pneumonia por meio dos escores. Indivíduos que apresentarem idade superior a 65 anos, tabagistas, infecções das vias aéreas superiores, alcoolismo, imunossupressão, DPOC, doenças renais e cardiovasculares, desnutrição, diabetes e nível alterado de consciência; aqueles que apresentarem as condições citadas, estão





mais propícios de serem acometidos por essa patologia, e de apresentarem maior gravidade dessa (PORTO, 2004).

A nível histológico, há uma resposta inflamatória gerando congestão, que pode progredir para hepatização vermelha e cinza, se resolvendo em uma fibrose mínima (RIDER *et al.*, 2018). Primeiramente, observa-se o edema que está relacionado a presença de exsudato proteico nos alvéolos, seguida por uma fase de hepatização vermelha (devido presença elevada de glóbulos vermelhos). Posteriormente, ocorre a fase cinza de hepatização marcada pela degradação ou lise de glóbulos vermelhos e os neutrófilos e a deposição de fibrina começam a predominar. E por último, ocorre a fase final ou de resolução, em que os macrófagos reaparecem e os detritos já foram eliminados e a resposta inflamatória regrediu (MANDELL, 2015).

As manifestações clínicas típicas da PAC são baseadas na tríade clássica das pneumonias, com: tosse produtiva; dispnéia e dor torácica (KASPER *et al.*, 2017). Demais sintomas podem aparecer, sendo esses febre, a qual pode estar ausente nos idosos, mialgia, anorexia, sudorese e calafrios (PORTO, 2014).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da PAC engloba sinais e sintomas que indicam comprometimento pulmonar e variam de acordo com a idade, a extensão do acometimento e a gravidade do quadro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018). Frequentemente, os pacientes apresentam taquipneia, taquicardia, tosse seca ou produtiva, febre e podem ter dor torácica ventilatório-dependente (SOTANG *et al.*, 2016; MANDELL & WUNDERINK, 2017; GUSSO, 2019). Outras manifestações clínicas podem incluir mialgias, artralgias,

fadiga, dor abdominal, cefaleia, calafrios e sudorese (MANDELL & WUNDERINK, 2017; RIDER *et al.*, 2018; PORTO, 2019).

Nos idosos, a apresentação clínica pode ser menos evidente e inicialmente se manifestar como debilidade do estado geral ou confusão mental, sem a presença de sintomas e sinais típicos. Além disso, a presença de problemas de oxigenação e doenças pulmonares preexistentes podem agravar o quadro (MANDELL & WUNDERINK, 2017; RIDER *et al.*, 2018; PORTO, 2019).

No exame físico respiratório, pode haver aumento da frequência respiratória, expansibilidade pulmonar diminuída, frêmito toracovocal aumentado, submacicez ou macicez, diminuição do murmúrio vesicular, presença de estertores finos e utilização da musculatura acessória da respiração, entretanto, não é suficiente para confirmar o diagnóstico na maioria dos casos. Caso haja a presença de derrame pleural associada ao quadro, o que não é incomum, os principais achados são expansibilidade e frêmito toracovocal diminuídos, presença de macicez e murmúrio vesicular abolido (MANDELL & WUNDERINK, 2017; PORTO, 2019).

Os sinais de alerta, de modo geral, são taquipneia, taquicardia, hipoxemia e hipotensão (GUSSO, 2019). Pacientes mais graves podem apresentar choque séptico e indícios de falência de órgãos (MANDELL & WUNDERINK, 2017). Já em crianças menores de 5 anos, os sinais alarmantes incluem a presença de cianose central, saturação de oxigênio menor que 90%, incapacidade de se alimentar/beber, vômitos, convulsões, letargia ou consciência prejudicada e desconforto respiratório grave (uso da musculatura acessória para respirar associada à dispneia) e menor retração torácica (CARVALHO, 2020).

É de suma importância a aferição da frequência respiratória em pacientes que



tenham suspeita de pneumonia e quando acima de 30 incursões respiratórias por minuto (irpm) em adultos, está fortemente correlacionada à maior gravidade e risco de óbito (PORTO, 2019). Nas crianças menores de 2 meses, considera-se taquipneia quando a frequência respiratória é igual ou maior do que 60 irpm, já nas de 2 meses a 11 meses, quando igual ou maior do que 50 irpm, e entre 1 a 4 anos, quando igual ou maior que 40 irpm (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

O paciente deve ser avaliado por completo, levando em consideração dados epidemiológicos, antecedentes e presença de comorbidades e condições que predisõem à aspiração de substâncias (PORTO, 2019).

## DIAGNÓSTICO

Sabe-se que o diagnóstico da PAC é essencialmente clínico, assim deve-se basear em uma boa entrevista médica e exame físico completo do paciente. Assim, o médico precisa suspeitar desta doença quando os pacientes apresentarem sinais e sintomas indicativos da patologia. Ao exame físico tem-se que ficar em alerta em sinais que possam indicar uma maior gravidade, assim ao realizá-lo deve-se avaliar o estado global do paciente, se ele apresenta confusão mental, calafrios, febre (temperatura axilar superior a 37,8°C), taquicardia ou bradicardia, taquipnéia, além de achados focais na ausculta pulmonar (SONTAG *et al.*, 2016).

O exame de imagem de escolha a fim de realizar uma avaliação inicial é a radiografia de tórax, não sendo utilizada para determinar o agente causal da PAC, mas sim sendo uma ferramenta importante para exclusão dos diagnósticos diferenciais. Assim, deve-se atentar a alguns achados no Raio-X de tórax, dos quais uma cavidade em parênquima pulmonar é um sinal sugestivo de infecção

por anaeróbios, *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos, além de, nesse caso, ser necessário excluir uma possível tuberculose. Um achado que pode ser encontrado é o abaulamento de cissura, sendo um sinal que apenas indica a presença de um intenso processo inflamatório, assim sendo inespecífico (SONTAG *et al.*, 2016).

Assim, temos que a tríade propedêutica clássica para a PAC é constituída pela radiografia de tórax, anamnese e o exame físico completo. Quando disponível, é recomendado a realização do raio-x de tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil. E, além de ser importante no diagnóstico e exclusão dos diagnósticos diferenciais, a radiografia de tórax possui importância para analisar a extensão das lesões e detectar complicações (CORRÊA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, apesar da existência de várias diretrizes, não há consenso nas recomendações que tange o manejo da PAC na atenção primária, principalmente em relação aos exames complementares que devem ser empregados, tendo em vista que inúmeras vezes esses não estão disponíveis de forma momentânea. Portanto, na atenção básica, os antimicrobianos podem ser prescritos de forma adequada, quando o médico está seguro do diagnóstico, mesmo na ausência da realização da radiografia de tórax. Logo, o raio-x de tórax não é necessário para dar início ao tratamento (CORRÊA *et al.*, 2018).

Os exames laboratoriais são considerados inespecíficos e com valor limitado no esclarecimento etiológico da PAC, embora que valores muito elevados sugerem uma infecção de origem bacteriana, quando esses valores são apenas um pouco elevados ou até mesmo normais, não se pode excluir essa causa (FERREIRA *et al.*, 2011). Nesse caso, apesar do hemograma possuir baixa sensibilidade e especificidade, ele também pode ser uma ferramenta implementada, que



juntamente com a dosagem sérica de uréia e proteína C reativa, ajudam indicando a gravidade do quadro, além de serem utilizados para o acompanhamento da patologia, revelando como está sendo a resposta ao tratamento (SONTAG *et al.*, 2016).

## TRATAMENTO

Uma vez diagnosticada a PAC, a equipe de saúde da UBS deve administrar a primeira dose de antibiótico, independente do horário em que o fármaco será aplicado. Posteriormente, sem levar em conta a faixa etária do paciente, é fundamental que haja um tratamento inicial empírico o quanto antes, a fim de minimizar um possível agravamento do caso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A gravidade clínica da PAC evidencia-se como o ponto central para a escolha do tratamento, fato que determina o local do tratamento, podendo ser ambulatorial, hospitalar ou em unidade de terapia intensiva. Ademais, vale ressaltar que a presença de comorbidades do paciente interfere também na escolha da terapia (MODI & KOVACS, 2020).

### Tratamento Ambulatorial

Pacientes em tratamento ambulatorial que não apresentam comorbidades devem fazer uso de Amoxicilina, Macrolídeo e Beta-Lactâmico. Pacientes sem comorbidades e sem uso de antibióticos nos últimos três meses devem optar por Amoxicilina (tipo de betalactâmico), apropriada para combater pneumococos (*Pneumonia Pneumocócica*), sendo um comprimido de 1g de 8 em 8 horas por 7 dias. Em contrapartida, por ter cobertura maior em relação à amoxicilina, pode-se optar pelo Macrolídeo, sendo Claritromicina (500 mg de 12 em 12 horas por 7 dias) ou Zitromax (500mg, uma vez ao dia até 7-10 dias). Pode-se optar, outrossim, pela

Fluoroquinolona Respiratória, sendo Moxifloxacino de 400 mg, com uma dose diária durante 7 a 21 dias, a depender do nível de desenvolvimento da PAC dias ou Levofloxacino de 750 mg, com uma dose diária por 5 a 14 dias, a depender da gravidade e evolução do quadro (HCOR, 2020).

Em enfermos com doenças associadas e/ou uso de antibiótico nos últimos 3 meses, deve-se optar por Fluoroquinolona Respiratória ou um Beta-Lactâmico associado a um Macrolídeo, respeitando a mesma posologia e duração de tratamento supracitados nos casos de pacientes sem doenças prévias e sem uso de antibioticoterapia nos últimos três meses (MANDEL, 2015).

### Tratamento Hospitalar

A nível hospitalar, os pacientes internados em estado não grave e sem uso prévio de antibióticos devem fazer uso endovenoso de Quinolona respiratória, sendo Moxifloxacino de 400 mg/dia, durante 7 a 21 dias, dependendo da evolução da PAC dias ou Levofloxacino de 500 mg/dia, com uma dose diária por 5 a 14 dias, vide a gravidade do quadro. Pode-se optar, também, por uma associação de Betalactâmico + Macrolídeo, mediante via endovenosa, podendo ser o Ceftriaxona (Betalactâmico) sendo um 1g a cada 12 horas ou 2g diários, associado à Azitromicina (Macrolídeo), com dosagem diária de 500mg. No que tange a duração do tratamento, varia de 7 a 10 dias (TEIXEIRA & DE SOUSA, 2013).

Os pacientes em tratamento hospitalar com uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses devem fazer uso de Quinolona respiratória ou macrolídeo + Beta-lactâmico, mantendo as dosagens e duração de tratamento supracitadas. A troca para a via oral, em ambos os casos, só pode ocorrer mediante estabilização da FC, FR e leucometria (CORREA *et al.*, 2018).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCALDE, J.L. *et al.* Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. **Cochrane Database Syst.** v.9, n.9, CD009070, 2018.
- ALMIRALL, J. *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad en fumadores. **Archivos de Bronconeumología.** v.50, n.6, p.250-254, 2014.
- ALMIRALL, J. *et al.* Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. **Respiration.** v.94, n.3, p.299-311, 2017.
- CARVALHO, C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. **Jornal de Pediatria.** v.96, p.29-38, 2020.
- CORRÊA R.A. *et al.* Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v.35, n.6, p.574-601, 2009.
- CORRÊA, R. A *et al.* 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v.44, n.5, p.405-423, 2018.
- FERNANDES, E.O. & TEIXEIRA, C. **Infecções das vias aéreas inferiores.** In: GUSSO, G; LOPES, J. M.; DIAS, L. C. Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática. 2 ed. Porto Alegre: ARTMED, 2019. p.3926-3945.
- FERREIRA, S. *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade na infância: diagnóstico radiológico e laboratorial. **Diretrizes clínicas na saúde suplementar**, [s. l.], 31 jan. 2011.
- GOLDMAN, L. **Cecil Medicina.** 25 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2018. 1v.
- GOMES, M. Community-acquired pneumonia: challenges of the situation in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v.44, n.4, p.254-256, 2018.
- HCOR - ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA. **Protocolo Assistencial Pronto Socorro Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade.** São Paulo, 2020. 16p.
- MANDELL, L. A. Community-acquired pneumonia: An overview. **Postgraduate Medicine.** v. 127, n. 6, p. 607-615, 2015.
- MANDELL, L. A. & WUNDERINK, R. G. Pneumonia. In: Medicina interna de Harrison. 19 ed. Porto Alegre: **AMGH Editora**, 2017. 2v. p.3587-3619.
- MARRIE T.J. & HUANG J.Q. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. **Can Respir J** 2005; v 12. p 139.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de Atenção Básica: acolhimento à demanda espontânea.** Brasília: 2012, 62p.
- MODI, A.R & KOVACS, C.S. Pneumonia adquirida na comunidade: estratégias para triagem e tratamento. **Diário de Medicina Cleveland Clinic.** v.87, n.3, p. 145-151, 2020.
- PORTO, C. C. **Semiologia médica.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 1800p.
- RIDER, A. C. Community-Acquired Pneumonia. **Emergency Medicine Clinics of North America.** v. 36, n. 4, p.665-683, 2018.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Pneumologia: **Pneumonia Adquirida na Comunidade na Infância.** Rio de Janeiro: SBP, 2018. n. 3, 8p.
- SONTAG, F. *et al.* Pneumonia da comunidade: diagnóstico e manejo inicial. **Acta Médica.** v. 37, n. 6, 8p, 2016.
- TEIXEIRA, R.H.O.B & DE SOUZA, T.L.F. Medicina de urgência e emergência. **Educ Contin Saúde Einstein.** v. 11, n.1, p.15-18, 2013.
- VAN DER POLL, T. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. **Lancet.** v.374, p.1543-1556, 2009.
- WELTE T, *et al.* Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. **Thorax.** v.67, n. 1, p.71-79, 2012.





# CAPÍTULO 20

# PIELONEFRITE

**GIOVANNA NEVES CARTAGENA MIRANDA<sup>1</sup>**  
**AMANDA DE OLIVEIRA BARRETO SERFIOTIS<sup>2</sup>**  
**CÉSAR DE SOUZA MESQUITA<sup>3</sup>**  
**CIBELLE MARIA JACINTA DA SILVA<sup>4</sup>**  
**ELISA GUIMARAES HELENO<sup>5</sup>**  
**MARINA DÉDA PEIXOTO LEITE<sup>6</sup>**  
**NICOLE BERIA CALLEGARI<sup>7</sup>**  
**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>8</sup>**

1. Universidade Anhembi Morumbi (UAM).
2. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS).
3. Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
4. Universidade de Rio Verde Campus Aparecida de Goiânia (UniRV).
5. Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME).
6. Universidade Tiradentes (UNIT).
7. Universidade Positivo (UP).
8. Instituto Metropolitano de Ensino Superior (UNIVAÇÃO).



## INTRODUÇÃO

A pielonefrite é caracterizada como uma doença infecciosa inflamatória do parênquima renal, dos cálices, e da pelve. É uma infecção grave, que pode levar a cicatrizes nos rins e comprometimento da função renal. A pielonefrite é uma infecção comum, com incidência variável de acordo com o sexo e idade. Estima-se que a incidência em mulheres seja de 12-13 casos a cada 10.000 pacientes (CATTRALL *et al.*, 2018). É mais comum em mulheres, visto que estas possuem uma uretra mais curta, associado a proximidade do orifício uretral e anal, que facilita a chegada das bactérias aos rins e aumenta a susceptibilidade a pielonefrite (HUDSON & MORTIMORE, 2020).

A pielonefrite pode ter três formas de apresentação: aguda, recorrente ou crônica. As infecções agudas normalmente são causadas por bactérias entéricas, sendo a mais comum a *Escherichia coli*, que pode ascender pelo trato urinário inferior ou se espalhar pela via hematogênica para o rim. A maioria dos casos de pielonefrite aguda é não-complicado e, geralmente ocorre a nível ambulatorial, então opta-se pelo uso de antibióticos para o tratamento, sem lesões renais residuais (FRASSETTO, 2019).

A pielonefrite crônica é uma condição patológica que se caracteriza por inflamação tubulointersticial crônica e cicatriz na região cortical do rim, segmentar e profunda, além de baqueteamento dos cálices pélvicos conforme há a retração das papilas para dentro das cicatrizes. A expressão pielonefrite crônica é muito abrangente, e, muitas vezes, é usada como sinônimo de nefrite intersticial, pielonefrite atrófica crônica e nefropatia de refluxo. Ademais, o termo ainda abrange algumas variantes raras, como pielonefrite

xantogranulomatosa e pielonefrite enfisematosa (FRASSETTO, 2019).

Os casos não-complicados de pielonefrite são limitados a mulheres que não estão grávidas, mulheres na pré-menopausa, sem comorbidades e sem anormalidades urológicas relevantes. Já os casos de pielonefrite complicada podem decorrer de patologias pregressas (como diabetes mellitus ou imunossupressão), anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário (como, obstrução, hipertrofia prostática benigna), e ainda, pode ser devido a bactérias resistentes a diversas drogas. É de suma importância a diferenciação precoce entre pielonefrite obstrutiva não-complicada e complicada, pois a complicada poderá levar a uroseps. Esse diagnóstico diferencial deverá ser realizado com a ajuda de uma técnica com imagem (EAU, 2021).

As manifestações clínicas mais comuns de pielonefrite são febres e calafrios, dor nos flancos, náuseas, vômitos, sensibilidade no ângulo costovertebral, com ou sem os sintomas típicos de cistite (GEERLINGS, 2016). Além disso, a alta frequência de infecções bacterianas adquiridas na comunidade em adultos tem exercido importante fator de pressão de seleção de antibióticos no microbioma, ocasionando a seleção de bactérias resistentes a antibióticos na população (KRANZ *et al.*, 2018).

## EPIDEMIOLOGIA

A cada ano, aproximadamente 150 milhões de casos de infecção do trato urinário (ITU) ocorrem em todo o mundo, atingindo crianças, adultos e idosos. Dessas, apenas 10% desenvolvem pielonefrite e os outros 90% manifestam-se com cistite (JUNIOR, 2017). Segundo dados americanos, existem 250 mil casos novos ao ano (SILVA *et al.*, 2019; PAULO *et al.*, 2019). Vários fatores



contribuem para o aumento da prevalência da doença, incluindo obesidade, diabetes e síndrome metabólica, aumento da atividade sexual, infecções urinárias recorrentes hidronefrose (PAULO *et al.*, 2019; KOLMAN, 2019).

A pielonefrite acomete a pelve e o parênquima renal, podendo ser de origem bacteriana ou fúngica. Seu acometimento é preferencialmente nos pacientes do sexo feminino em atividade sexual. O acometimento no sexo masculino é mais comum após os 60 anos, muitas vezes relacionado a patologias da próstata que causam estreitamento do canal urinário (PAULO *et al.*, 2019). Na infância, a prevalência de pielonefrite é maior nos meninos durante o primeiro ano de vida, isso se deve ao fato de um maior número de malformações congênitas. Após esse período, as meninas são acometidas de 10 a 20 vezes mais do que os meninos, isso se deve a formação anatômica feminina, em que há uma menor extensão da uretra e uma maior proximidade entre a vagina e o ânus (NETO *et al.*, 2018).

O principal agente etiológico dessa patologia é a *Escherichia coli*, responsável por 80-90% dos episódios agudos de pielonefrite adquirida na comunidade, acometendo 82% em mulheres e 73% em homens. Além da *Escherichia coli*, outras espécies também podem levar ao desencadeamento do quadro. Os agentes infecciosos mais comuns são as bactérias gram negativas, como: *Klebsiella sp*, *Proteus sp* (predominante em homens), *Enterobacter sp*, *Morganella morganii* e *Pseudomonas aeruginosa* (predominante em infecção intra-hospitalar). Já as bactérias gram positivas também podem causar pielonefrite, porém sua incidência é menor na população, seus principais agentes etiológicos incluem *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus feccalis* (JUNIOR, 2017; SILVA *et al.*, 2019).

## FISIOPATOLOGIA

As ITUs originam-se de bactérias fecais aeróbias que colonizam a urina, já a patogênese da doença é representada pela correlação entre bactérias infectantes e características do epitélio urinário. O desenvolvimento e a recidiva da ITU estão associados a fatores ligados às bactérias, como a colonização periuretral e a virulência. Dessa forma, a ITU é resultado da colonização de bactérias uropatogênicas oriundas da microbiota fecal, que possuem características que viabilizam a aderência, o crescimento e a resistência às defesas do hospedeiro (GOLDMAN & SCHAFER, 2014; RIELLA *et al.*, 2018).

Dentre os patógenos causadores da doença, a *Escherichia coli* uropatogênica (ECUP) é a mais recorrente, e possui fímbrias que auxiliam nesse processo de aderência. A adesão das bactérias ao epitélio uretral gera estímulo às células da mucosa na produção de citocinas que serão responsáveis pelo aumento da proteína C reativa, febre e leucocitúria, geralmente acompanhado de hematúria. Diante disso, a ITU é ocasionada pela colonização com a infecção ascendente sendo a forma mais comum, além da disseminação hematogênica, que embora rara, acomete principalmente pacientes mais susceptíveis como os imunossuprimidos e da via linfática, esta última ainda não comprovada de forma satisfatória (GOLDMAN & SCHAFER, 2014; RIELLA *et al.*, 2018; PAULO *et al.*, 2019).

A microbiota fecal dá origem às enterobacteriáceas que colonizam as regiões perineal, vaginal, periuretral e uretral distal. Ademais, a turbulência do jato urinário facilita sua localização na bexiga e posterior multiplicação. Desse modo, a pielonefrite advém de uma bacteriúria oriunda da bexiga





que, de forma ascendente, via ureter, se desloca para pelve e parênquima renais. Além de fatores do hospedeiro, esse transporte pode ser facilitado por defeitos anatômicos dos ureteres ou dos rins, refluxo vesicoureteral ou adesão à mucosa ureteral, bexiga neurogênica, gestação e obstrução do trato urinário (GOLDMAN & SCHAFER, 2014; RIELLA *et al.*, 2018; PAULO *et al.*, 2019).

Existe uma diferença entre a bacteriúria de homens e de mulheres que se dá pelo tamanho da uretra. Nos homens, a uretra é longa demais, com cerca de 20 cm, o que impossibilita o transporte ascendente de bactérias para a bexiga, fazendo com que a bacteriúria nesses indivíduos seja considerada um achado anormal. Já nas mulheres, a uretra é curta e estreita, com cerca de 4 cm, o que permite o transporte das bactérias para a bexiga, mesmo em mulheres saudáveis. Além disso, a alteração da microbiota vaginal junto a sua mucosa atrofica, presentes na pós-menopausa, assim como o uso de spermicidas e diafragmas em mulheres sexualmente ativas, contribuem para o aumento da colonização de bactérias uropatogênicas (PAULO *et al.*, 2019; GOLDMAN & SCHAFER, 2014).

Quando não tratada a pielonefrite pode apresentar complicações severas como a infecção renal crônica e a hipertensão renal, passando de uma infecção não complicada para uma complicada, com o agravamento do casos para abscessos renais, pielonefrite crônica, piodrose, pielonefrite enfisematosa e septicemia. É comum pacientes com pielonefrite aguda apresentarem cicatrizes renais causadas pela infecção que levarão posteriormente a essas complicações mais graves. Portanto, o diagnóstico precoce das infecções urinárias é essencial para a prevenção e tratamento eficaz da pielonefrite, e para a diminuição de gastos excessivos pelo sistema

de saúde com tratamentos (PAULO *et al.*, 2019).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A pielonefrite normalmente se desenvolve como resultado de uma infecção urinária não tratada corretamente, assim as bactérias no trato urinário sobem pelos ureteres inflamando o rim; ela pode se apresentar de forma assintomática e sintomática, quando ocorre esse último caso, existe a evidência de sinais prevalentes. Os sintomas clássicos em adolescentes e adultos são poliúria, urgência miccional e disúria, podendo ser acompanhados também de febre, dores nas costas, nas laterais e/ou regiões genitais. Quando o tratamento não é eficaz ou ocorrem complicações graves, os abscessos renais são os sinais mais prevalentes nessa fase da doença, tornando-se uma pielonefrite crônica (PAULO *et al.*, 2019).

Já em recém-nascidos as manifestações mais comuns são, irritabilidade, pouca alimentação e perda de peso associada ou não com icterícia fisiológica. Em lactantes encontra-se, diarreia, constipação, anorexia e déficit pondero-estatural. Os sintomas mais clássicos nos primeiros 2 anos de vida são, atraso do crescimento, vômitos e febre. Já em crianças de 2 a 5 anos é comum, dor abdominal e febre também. Nas crianças a partir dos 5 anos as manifestações dependem da idade e do local da infecção da pielonefrite, predominando os sintomas comuns de adultos anteriormente citados (SILVA *et al.*, 2020).

Com isso, apesar da pielonefrite apresentar um quadro clínico específico, com manifestações clínicas marcantes para cada faixa etária, é necessário fazer a exclusão de outras enfermidades, como por exemplo, cistite e uretrite, por isso, sendo de extrema necessidade a utilização de exames laboratoriais para concluir o diagnóstico da





pielonefrite e assim com o resultado, utilizar um tratamento eficaz para não deixar algo com uma simples prevenção se tornar uma doença crônica e complicada prejudicando a vida do paciente (PAULO *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

A pielonefrite é uma doença inflamatória renal e/ou pélvica que possui como meio diagnóstico o exame clínico com maciça presença de poliúria, urgência miccional e disúria, caracterizando anormalidade em vias urinárias inferiores, podendo ou não ser acompanhadas de febre e dores lombares, muito comum em casos de pielonefrite. Devido a isso, a clínica médica geralmente está associada com exames laboratoriais e de imagem, visando uma maior clareza no diagnóstico (PAULO *et al.*, 2019; HUDSON & MORTIMORE, 2020).

A apuração laboratorial é feita a partir da análise sumária ou citouímica da urina diante da suspeita clínica, confirmando, desse modo, a infecção urinária a partir da detecção de colônias de microorganismos variáveis, devendo ser colhida de forma asséptica. Portanto, chegamos à conclusão que leucocitúria, hematúria e bacteriúria evidenciam uma infecção no trato urinário e os valores encontrados são devidamente proporcionais à intensidade da mesma. Outrossim, macroscopicamente a urina se torna turva com presença de grumos, e microscopicamente é visto grande número de leucócitos agrupados e cilindros bacterianos ou leucocitários, estes últimos sugestivos de pielonefrite (NETO *et al.*, 2019).

A partir da mesma amostra utilizada posteriormente para tal análise, deverá ser feita a urocultura complementar, cujo isolamento de germe persiste como exame padrão ouro para o diagnóstico de pielonefrite, devendo ser solicitada em todos os casos. Além disso, é de

suma importância laboratorial que seja feito o hemograma, visto que a pielonefrite ocasiona possivelmente uma leucocitose com neutrofilia, e a hemocultura, uma vez conclui objetivamente o agente etiológico e o risco de sepse (NETO *et al.*, 2019).

Por fim, os exames de imagem estão intimamente relacionados com pacientes associados à internação hospitalar, uma vez que é necessário diagnosticar anormalidades do trato urinário e visualizar possíveis complicações (NETO *et al.*, 2019). Primeiramente, podemos citar a cintilografia renal (CR) com ácido dimercaptossuccínico que é empregada para detectar inflamação renal e formação de cicatriz, visualizando o dano renal e a funcionalidade alterada, sendo essa considerada padrão ouro para detecção de pielonefrite aguda (JUNIOR, 2017). Além disso, é considerado a ultrassom renal, a qual possui vantagem por não utilização de radiação ionizante e de meio de contraste, além da tomografia computadorizada (necessária em casos de pielonefrite atípica ou na detecção de complicações da infecção) e, por fim, da ressonância magnética para avaliação da pielonefrite aguda e na detecção de cicatrizes renais (KORBEL *et al.*, 2017; NETO *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

Inicialmente, é de suma importância ressaltar que existem diversas condutas a serem realizadas para tratar um paciente com pielonefrite. Tais condutas se divergem devido a sua gravidade e pela existência de diferentes tratamentos para adultos e para grávidas, por exemplo. Nesse sentido, para estabelecer uma atuação adequada de combate à pielonefrite, é importante retratar todas as etapas necessárias de tratamento, com intuito de efetivá-lo (HERNESS *et al.*, 2020).



Dessa maneira, na pielonefrite aguda em adultos, quando não complicada, indica-se para pacientes que não apresentam sinais de sepse e que estão aptos a suportar antibióticos orais, o tratamento ambulatorial. Assim, para sua realização, é utilizado o antibiótico ciprofloxacina durante 7 dias, com doses de 500mg e fazendo uso duas vezes ao dia. Ademais, como outras opções de medicações têm-se o levofloxacina durante 5 dias, utilizando 750 mg uma vez ao dia, o trimetoprima / sulfametoxazo por 14 dias e a cefixima durante 10 a 14 dias, utilizando 400mg e uma vez ao dia (HERNESS *et al.*, 2020).

Além disso, na pielonefrite aguda em adultos, em que o paciente não seja apto a antibióticos orais ou tenha apresentado falha no tratamento ambulatorial, obstrução do trato urinário, febre, desidratação ou sepse, indica-se a hospitalização. Para ser efetuado esse procedimento, é feita a administração de terapia intravenosa utilizando antibióticos parenterais, como o ceftriaxona, em dose de 1g apenas uma vez por dia ou levofloxacina

uma vez ao dia e em doses de 750 mg (HERNESS *et al.*, 2020).

De forma diferente, para se realizar a terapêutica da pielonefrite em grávidas, utiliza-se as cefalosporinas de segunda geração, como a ceftriaxona (HERNESS *et al.*, 2020). Já para pielonefrite aguda em crianças com mais de 3 meses, indica-se a utilização de antibióticos orais, como cefixima por 11 dias, ou a administração de antibióticos parenterais, como a cefotaxima em dose de 100 a 200 mg, por 3 dias de 8 em 8 horas (SILVA *et al.*, 2019).

Ademais, na pielonefrite crônica é indicada a correção da obstrução ocasionada no trato urinário do paciente, podendo ser necessário, em algumas ocasiões, o uso de antibióticos já citados. Por fim, na pielonefrite xantogranulomatosa, que também é uma forma crônica, é indicada a realização da nefrectomia em bloco, com intuito de fazer a remoção do tecido envolvido, além de ser necessário utilizar antibióticos para reduzir a infecção local (IMAM, 2018).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- CATTRALL, J. *et al.* A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 37, p. 2285–2291, 2018.
- EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU). **EAU Guidelines on Urological Infections.** Milan: Italy, 2021. 74p.
- FRASSETTO, L. Acute pyelonephritis. **The BMJ**, p. 3-37, 2019.
- FRASSETTO, L. Chronic pyelonephritis. **The BMJ**, p. 3-36, 2019.
- GEERLINGS, S. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. **Microbiol Spectrum.** v. 5; 2016.
- GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. **Cecil medicina: Volume 1.** 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 2064-2065.
- HERNESS, J. *et al.* **Acute Pyelonephritis in Adults.** v.102, n3, p173-180, 2020.
- HUDSON, C.; MORTIMORE, G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. **British Journal of Nursing**, v. 29, n. 3, 2020.
- IMAM, T.H. **Pielonefrite crônica.** Merck Sharp and Dohme, 2018. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-geniturinários/infecções-do-trato-urinário-itus/pielonefrite-crônica>>. Acesso em: 06 jul. 2021.
- JUNIOR, E. F. G. **O uso da cintilografia renal estática com <sup>99m</sup>Tc-DMSA para diagnóstico de pielonefrite aguda.** 2018. 15f. Monografia (graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, 2017.
- KOLMAN, K. B. Cystitis and pyelonephritis: diagnosis, treatment, and prevention. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 191-202, 2019.
- KORBEL, L. *et al.* The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. **Paediatrics and international child health**, v. 37, n. 4, p. 273-279, 2017.
- KRANZ, J. *et al.* The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. **Urol Int.** v. 100, p. 271-278, 2018.
- NETO, R. O. P. *et al.* Pielonefrite aguda em crianças a partir de exames complementares. **Colloquium Vitae.** v. 11, n. 2, p. 28–36, 2019.
- PAULO, L. F. *et al.* **PIELONEFRITE: REVISÃO DA LITERATURA.** **Arquivos do MUDI**, v. 23, n. 3, p. 413-431, 2019.
- RIELLA, M. C. *et al.* **Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2018. p. 1386-1389.
- SILVA, A. C. S. *et al.* Urinary tract infection in pediatrics: an overview. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 65-79, 2020.





# CAPÍTULO 21

# PITIRÍASE VERSICOLOR

**ANA LUÍZA PAES DA SILVEIRA<sup>1</sup>**

**BÁRBARA LUÍZA HORDONES LEITE<sup>2</sup>**

**FABIANY ALMADA COSTA<sup>3</sup>**

**GABRIELA REZENDE DE OLIVEIRA<sup>3</sup>**

**GIOVANNA FORTES CARVALHO RIBEIRO<sup>4</sup>**

**LAEL ANDRADE MENEZES FILHO<sup>5</sup>**

**SABRINA JÉSSICA PEDROSA RIBEIRO<sup>6</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>7</sup>**

1. Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-JF).

2. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH).

3. Faculdade de Minas (Faminas-Bh).

4. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF).

5. Universidade Federal da Bahia (UFBA).

6. Faculdade de Minas (Faminas-Bh).

7. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).





## INTRODUÇÃO

A pitiríase versicolor (PV) é uma infecção superficial crônica benigna, não contagiosa, causada por leveduras lipofílicas do gênero *Malassezia*, (BARK *et al.*, 2020) que se trata de um comensal normal da flora cutânea do organismo (microbioma) (CHOI *et al.*, 2019). Esse fungo coloniza a pele humana após o nascimento e deve, pois, ser tolerado pelo organismo, visto que é de natureza comensal. Contudo, pode apresentar um potencial patogênico ao invadir o estrato córneo e interagir com o sistema imune do hospedeiro, a partir de componentes celulares da epiderme normal, como queratinócitos, células de Langerhans e melanócitos, de modo direto ou por meio de mediadores químicos (SAUNTE *et al.*, 2020). Essa dermatose pode se tornar recidivante, e, nesse sentido, embora seja benigna, pode prejudicar a vida diária do portador (CHOI *et al.*, 2019).

A PV se manifesta como lesões maculares discrômicas hipopigmentadas ou hiperpigmentadas, variando sua coloração em branco, rosa, bronze ou marrom, com descamação delicada, a qual pode ser facilmente vista devido ao leve colapso da queratina na região afetada (BARK *et al.*, 2020). Essas lesões são encontradas com maior frequência nas áreas seboreicas da pele, como couro cabeludo, tórax, ombro, tronco, porém podem ser encontradas em outros locais do corpo, isso ocorre devido ao fato da espécie ser dependente de lipídeos exógenos, já que precisa de genes de ácido graxo sintase (SAUNTE *et al.*, 2020).

Tal dermatose é mais comum em adolescentes e adultos jovens, moradores de regiões com alta umidade e temperatura (BARK *et al.*, 2020). O gênero *Malassezia* pertence ao filo Basidiomycota e, atualmente, são descritas na literatura 18

espécies de *Malassezia*, sendo que a frequência dessas isoladas em pacientes com PV é variável de acordo com as regiões geográficas. Nesse sentido, tal levedura apresenta vasta variabilidade morfológica (GONZÁLES *et al.*, 2019; SAUNTE *et al.*, 2020).

A doença é tratada, comumente, com antifúngicos orais, e caso haja mecanismos inflamatórios cutâneos em associação, faz-se a terapia anti-inflamatória complementar. Diferentes espécies do fungo podem apresentar padrões variados de susceptibilidade antifúngica, nesse sentido, pode ser necessário identificar a espécie causadora para determinar o medicamento mais sensível, contudo, isso representa um grande problema em locais com menos recursos médicos (CHOI *et al.*, 2019; SAUNTE *et al.*, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

A pitiríase versicolor é uma infecção fúngica, não transmissível, causada pela levedura da espécie *Malassezia* spp, caracterizada também como uma micose superficial e acomete os seres humanos. Essa infecção possui distribuição mundial, mas apresenta maior taxa de crescimento e multiplicação em regiões quentes e úmidas, que facilitam o processo patológico como um todo. Foi observado também um caráter hereditário, isto é, pessoas com histórico familiar positivo tinham mais chances de desenvolver a doença (SOLIS, 2017; CARVALHO, 2017). Dessa forma, no Brasil, por ser um país tropical, a doença possui importante prevalência, comumente denominada por uma parcela da população como “pano branco” ou “micose de praia” (OLIVEIRA *et al.*, 2015; SOLIS, 2017).

Estudos apresentam que a pitiríase versicolor pode afetar qualquer idade, mas acomete mais pessoas, em média, dentre os



20 aos 40 anos, uma das explicações relacionadas é a intensa atividade das glândulas sebáceas nessa faixa etária, já que o fungo possui grande afinidade por lipídio (CARVALHO, 2017; SOLIS, 2017). Entretanto, pode-se dizer que, mesmo que menos frequente, recém-nascidos, que por algum motivo, tiveram que ficar internados em unidades de terapia intensiva ao nascerem, têm uma maior tendência a apresentar a infecção, uma das explicações é o ambiente favorável das incubadoras para o fungo (CARVALHO, 2017). Além disso, no caso dos neonatos em unidades de terapia intensiva, em que foi realizada a nutrição parenteral composta por lipídios, observou-se um maior estabelecimento do fungo, podendo ocasionar um quadro de fungemia, em virtude lipofilia do fungo e consequente colonização do cateter (SOLIS, 2017).

Analisou-se também que fatores como: administração a longo prazo de corticóides e imunossupressores sistêmicos, gravidez, uso de roupas de material sintético, incremento da oleosidade da pele por cosméticos, comprometimento do sistema imunológico, a exemplo de portadores de AIDS ou Leishmaniose Visceral, fornecem maior predisposição à aquisição da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2015; CARVALHO, 2017; SOLIS, 2017).

É válido salientar ainda que o fator gênero não é acompanhado de elementos que justifiquem dados que, porventura, mostrem uma maior prevalência de um dos sexos em estudos com uma determinada amostragem de pessoas, afetando ambos os sexos da mesma maneira (CARVALHO, 2017; SOLIS, 2017).

Dentre os sinais da pitiríase versicolor, encontram-se lesões que aparecem na camada córnea da pele que podem ser hipopigmentadas ou, mais raro, hiperpigmentadas. Isso deve-se à síntese de um ácido

denominado ácido azeláico, que inibe a atividade da tirosina, a qual, por sua vez, é responsável pela produção de melanina. Geralmente, essas lesões não provocam dor local, mas descamam. Logo, muitas vezes a procura pelo tratamento ou incômodo é uma demanda estética (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

## FISIOPATOLOGIA

A pitiríase versicolor (PV) é uma infecção superficial e não contagiosa caracterizada por alterações da pigmentação da pele causada por leveduras *Malassezia* – leveduras saprofitas dependentes de lipídio e anteriormente conhecidas como *Pityrosporum*. Essas são encontradas de forma natural na superfície da pele de muitos animais, incluindo os humanos. Dentre as espécies *Malassezia* identificadas na PV, destacam-se: *M. globosa*, *M. sympodialis* e *M. furfur* (terceiro artigo). A PV, se não tratada adequadamente, pode tornar-se crônica e nesse caso, apesar de não gerar nenhum risco de vida ou complicação, sua forma crônica e extensa pode prejudicar consideravelmente a vida diária do paciente (KHATTAB & OMRAN, 2020).

Com relação à fisiopatologia desta condição, cabe destacar que o maior problema desencadeado é de origem estética, pois as lesões produzem hipocromia que tendem a se espalhar pelo corpo, como pescoço, face, tronco anterior e posterior. Além da hipopigmentação, pode manifestar como cicinadas, hiperpigmentadas, foliculares, eritematosas. Isso acontece porque a micose altera a camada superficial do estrato córneo, ou seja, a parte mais superficial da pele e anexos, sendo comum a nutrição por queratina (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A PV ocorre quando as leveduras são convertidas para a forma micelar devido a presença de certos fatores predisponentes.



Dentro desse contexto, a hiperidrose, o calor e a umidade são os fatores mais importantes. Outros fatores de risco incluem endocrinopatias, uso de contraceptivos orais, imunidade celular deprimida, aplicação de preparações oleosas na pele (pois esses fungos necessitam da adição de substâncias lipídicas ao meio de cultura, como o óleo de oliva, para se desenvolverem), oclusão da pele por roupas ou cosméticos (o que resulta no aumento da concentração de dióxido de carbono, alterando a microflora e o pH), dermatite seborreica, síndrome de Cushing, desnutrição e história familiar positiva (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

A *Malassezia furfur* pode apresentar-se sob duas formas: oval - *Pityrosporum ovale* (geralmente presente no couro cabeludo) ou cilíndrica - *Pityrosporum orbiculare* (geralmente presente tronco). A patogênese da PV ainda não é bem compreendida, no entanto alguns componentes fisiopatológicos já foram identificados:

- 1) A ativação do gene MGL\_3741 que codifica a enzima Diidroxíácido desidratase (DHAD) em *M. globosa* foi implicada, pois está presente na lesão, mas não na pele saudável;

- 2) A inibição de células T por um componente lipídico associado com a parede celular de levedura também foi relatado - o que pode explicar parcialmente a falta de clinicamente inflamação significativa;

- 3) A despigmentação foi explicada pela produção de ácidos dicarboxílicos produzidos por espécies de *Malassezia*, como o ácido azaleico, causando inibição competitiva da tirosinase e talvez um efeito citotóxico direto em melanócitos hiperativos;

- 4) Estudos ultra estruturais apontaram grave dano aos melanócitos, variando de melanossomas e mitocôndrias alterados até a degeneração - esse dano aos melanócitos

explica por que a repigmentação pode demandar período variável, de meses a anos.

Logo, após tratamento, a área afetada permanece hipopigmentada por período variável (SAUNTE *et al.*, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A pitiríase versicolor, de forma geral é assintomática, acomete a pele por gerar lesões de cores variantes em que se observa-se a cor branca, rosa, marrom e bronze (GONZÁLEZ, F, *et al.*, 2019). É reconhecida clinicamente pelas máculas arredondadas ou ovais (ALLEGUE, 2018) com lesões que podem possuir as seguintes tonalidades: hipopigmentação, hiperpigmentação e eritema. Além de tais manchas, há as escamosas (presença de escamas finas que podem se tornar perceptíveis somente após arranhada a superfície da lesão), com presença de hifas (SAUNTE *et al.*, 2020).

As lesões estão presentes principalmente na parte superior do tronco e costumam poupar a periferia do corpo. No entanto, podem atingir braço, pescoço, abdômen, e outros locais - lesões nas axilas, virilhas, coxas, genitais e dorso da mão também podem ocorrer e essas formas atípicas de apresentação da PV costumam estar associadas à formas ovais de leveduras vistas na microscopia direta (SAUNTE *et al.*, 2020). De acordo com o Schoch *et al.*, 2019, o envolvimento generalizado das extremidades inferiores ou face deve levantar preocupação por um imunossupressor, como o HIV.

Além disso, pode haver a descamação, a qual se torna uma importante característica uma vez que contribui para o diagnóstico diferencial da PV com outras afecções, como o vitiligo e o cloasma (nos quais há completa ausência de descamação) (SAUNTE *et al.*, 2020). Segundo Khatlab e Omran (2020), a descamação pode ser facilmente vista devido



ao ligeiro colapso da queratina na região afetada.

Em um estudo observacional descritivo transversal e prospectivo com 42 pacientes evidenciou que o tórax foi o local mais recorrente além do aparecimento em outras áreas como os braços, membros inferiores e o pescoço e cerca de 36% das lesões se apresentaram hipopigmentadas (ORTIZ *et al.*, 2021).

Já em outro estudo transversal com 30 pacientes revelou que o local mais afetado em pacientes pediátricos foi a face e a descamação esteve presente em 83,3% dos casos. Além disso, pode haver hipopigmentação dos folículos capilares que foi observada em 20% dos casos aliado ao sinal de halo de contraste em que na lesão hiperpigmentada ocorreu a formação de um halo de hipopigmentação ao redor (KAUR *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Pitíriase Versicolor (PV) é essencialmente clínico, baseado no aspecto típico das lesões, como a distribuição característica do fungo no pescoço, tronco e extremidades proximais. Durante o exame físico ou mesmo de acordo com informações coletadas na anamnese observa-se a positividade dos sinais de Zileri (descamação fina da pele comprometida durante o estiramento) ou de Besnier (descamação fina ao raspar a lesão com a unha) (MIRANDA *et al.*, 2004). Para detecção de lesões subclínicas, utiliza-se a lâmpada de Wood como auxiliar no exame físico. Sob a sua luz, as lesões descamativas assumem fluorescência amarelo-ouro, provavelmente devido à excreção de porfirinas do fungo, que são sensíveis à radiação ultravioleta (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

O exame laboratorial e complementar rotineiramente empregado no diagnóstico da PV é o exame micológico direto das escamas,

realizado a partir do raspado da lesão após clarificação com hidróxido de potássio a 10%, o que permite o encontro de esporos e pseudofilamentos curtos, grossos, sinuosos e bastoporos arredondados, membrana dupla, dispostos de forma semelhante a “cacho de uva”, caracterizando o gênero *Malassezia*. Importante considerar que o teste micológico direto negativo exclui o diagnóstico (FRAGA, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Um outro exame complementar não usualmente solicitado é a biópsia da pele, entretanto, em alguns casos, pode ser útil na confirmação diagnóstica. Os achados histopatológicos, corados pela hematoxilina-eosina, revelam esporos abundantes, células com formato de garrafa de boliche e pseudohifas curtas no estrato córneo, além de hiperqueratose leve e acantose na epiderme, infiltrado linfocitário perivascular, plasmócitos e histiócitos na derme. À microscopia eletrônica observa-se degeneração de melanócitos, células de Langerhans mitóticas e reação celular e inflamatória generalizada ao fungo na pele (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Por meio da coloração PAS (ácido periódico-Schiff) ou impregnação por prata, a presença de elementos fúngicos como hifas e estruturas leveduriformes arredondadas na camada córnea é mais bem evidenciada (MIRANDA *et al.*, 2004).

Além da pitíriase versicolor, existem outras doenças que levam à despigmentação cutânea, dentre elas, em destaque, o vitiligo e a pitíriase alba, que sob a lâmpada de Wood não demonstram fluorescência e escamas furfuráceas. Também está incluso no diagnóstico diferencial a hanseníase indeterminada, localizada predominantemente na face e na fase inicial da doença, como a perda da sensibilidade pode não estar presente, a diferenciação diagnóstica torna-se complicada. Outros cenários incluem: dermatite seborreica e psoríase, ambas podendo coexistir





com a PV, papilomatose reticulada e confluyente (Gougerot-Carteaud), eritrasma e dermatofitose. Esses dois últimos são facilmente diferenciados pela luz de Wood, sob a qual o eritrasma adquire tonalidade vermelhocoral e a dermatofitose não fluoresce (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

## TRATAMENTO

O tratamento da Pitiríase Versicolor é realizado com antifúngicos tópicos e/ou terapias sistêmicas com derivados azólicos. Na primeira linha de tratamento, os antifúngicos azólicos tópicos têm boa ação na Pitiríase Versicolor, não tendo diferença significativa entre os medicamentos. Assim, pode-se aplicar o shampoo de cetoconazol, durante o banho, ensaboar na pele por 3-4 minutos em duas ou três aplicações. O sulfeto de selênio 2,5% a 5% em base de detergente é feito, durante à noite, nas lesões duas vezes por semana, por 2 a 4 semanas, assim como, o propilenoglicol em água 50:50. As alilaminas como o creme de terbinafina a 1%, naftifina, butenafina e a ciclopirox são outras opções (EL-HOUSINY, 2018; BAKR, 2020).

Uma abordagem, mais recente, é o gel tópico de nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com fluconazol, auxiliando no transporte do princípio ativo pela camada do estrato córneo até a derme da pele, o qual mostrou eficácia clínica. No estudo clínico randomizado, a combinação entre gel de adapaleno 0,1% e creme de cetoconazol 2%

mostrou eficácia em comparação aos tratamentos isolados. Além disso, alguns agentes antifúngicos não específicos como o sulfeto de selênio 2,5%, ácido salicílico, sulfacetamida de sódio e entre outros são utilizados. Para evitar recidiva, é recomendado a aplicação do tratamento após 2 meses (EL-HOUSINY, 2018; BAKR, 2020; SAUNTE *et al.*, 2020).

Quanto à segunda linha de tratamento é usada quando a área acometida é extensa ou a primeira linha é falha. Dentre eles estão: itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, por via oral, durante 7 dias, usado, também, em casos recalcitrantes; fluconazol 150 mg, uma vez por semana, durante três semanas; cetoconazol 200 mg, uma vez ao dia, por via oral, durante 10 dias. A terbinafina oral por não atingir um nível terapêutico eficaz, não é uma opção terapêutica. As eficácias dos agentes sistêmicos são maiores que dos tópicos, embora tenha mais efeitos colaterais como interações medicamentosas, hepatotoxicidade e insuficiência adrenal. Outro aspecto importante é o espectro maior e o perfil de segurança do itraconazol em relação ao cetoconazol oral (HAY, 2018; BAMFORD, 2018; SAUNTE *et al.*, 2020).

O paciente deve ser avisado sobre as alterações pigmentares residuais, que desaparecem em semanas a meses após a finalização do tratamento, bem como, a recorrência da patologia dermatológica em regiões úmidas e quentes, que varia de 60-80% (HAY, 2018).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEGUE, F. *et al.* Atrophying pityriasis versicolor. **Academia española de dermatología y venereología**. V.109, n.5, p-455-457, 2018.
- BAKR, E. *et al.* Adapalene gel 0.1% vs ketoconazole cream 2% and their combination in treatment of pityriasis versicolor: **A randomized clinical study. Dermatologic Therapy**. v.33, n.3, p.e13319, 2020.
- BAMFORD, J.T.M. *et al.* Interventions for the treatment of pityriasis versicolor. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. v.2018, n.6, p.CD011208, 2018.
- CARVALHO, S. Pitiríase versicolor: prevenção e tratamento. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - **Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz**. Almada, p. 31. 2017.
- CHOI, F. D.; JUHASZ, M. L. W.; MESINKOVSKA, N. A. Tropical Ketoconazole: A systematic review of current dermatological applications and future developments. **Journal of Dermatological Treatment**, v.30, 2019.
- EL-HOUSINY, S. *et al.* Fluconazole-loaded solid lipid nanoparticles topical gel for treatment of pityriasis versicolor: formulation and clinical study. **Drug Delivery**. v.25, n.1, p.78-90, 2018.
- Fariña-González, N., Acosta, R., Samudio, M., Adama, A., Bolla, L., Figueredo, L., & Giusiano, G. Especies de *Malassezia* causantes de pitiriasis versicolor en Paraguay. **Revista chilena de infectología**, v.36, n.6, p.742-749, 2019.
- FLÓREZ, A.O. *et al.* **Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con pitiriasis versicolor en un centro de referencia de Colombia. Infectio**. v. 25, n. 1, p. 11-15, 2021.
- FRAGA, C. M. M. Influência da corticoterapia sistêmica no desencadeamento da pitiríase versicolor. 2013. Dissertação (mestrado profissional em Medicina) - **Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória**, 2013.
- GONZÁLEZ, N. F. *et al.* Especies de *Malassezia* causantes de pitiriasis versicolor en Paraguay. **Rev Chilena Infectol**. v. 36, n. 6, p. 742-749, 2019.
- HAY, R. Therapy of Skin, Hair and Nail Fungal Infections. **Journal of Fungi**. v.4, n.3, p.99, 2018.
- KAUR, I., SINGAL, A. An observational study of dermoscopy in pityriasis versicolor in Indian patients: "Dermoscopic halo sign". **JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY**. v.81, n.4, p. AB19-AB19, 2019.
- KHATTAB FM, OMRAN FH. 308-nm Excimer Laser: a Hopeful and Optional Therapy for Pityriasis Versicolor. **Journal Of Dermatological Treatment**. p. 1471-1753, 2020.
- MIRANDA, L. G. A. *et al.* Pitiríase Versicolor: Abordagem Clínica e Laboratorial. **Revista de Patologia Tropical**. v. 33, n. 3, p. 265-275, 2004.
- OLIVEIRA, B.; FIGUEIREDO, J.; SILVA, B., *et al.* Diagnóstico Laboratorial de Pitiríase Versicolor em Hospital Público de Cuité-PB. **Revista Saúde e Ciência**. v.4, n.3, p. 106-113, 2015.
- OLIVEIRA, J. R., *et al.* Pitiríase Versicolor. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 77, n. 5, p. 611-618, 2002.
- SALEEM, M.D., *et al.* Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 80, n. 5, p. 1233 - 1250.e10, 2019.
- SAUNTE, D.M.L.; *et al.* *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. **Frontiers in cellular and infection microbiology**. v.10, p.112, 2020.
- SOLIS, A. Características clínicas e epidemiológicas da pitiríase versicolor em pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - Vitória (Espírito Santo -Brasil) e no instituto dermatológico Dr. Huberto Bogaert Diaz - Santiago de Los Caballeros - República Dominicana. **Tese (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo**. Vitória, p. 18. 2017.



# CAPÍTULO 22

# RINITE ALÉRGICA

**KEVIN GUSTAVO DOS SANTOS SILVA<sup>1</sup>**

**ANNA CAROLINA DE SALES DIAS<sup>2</sup>**

**EMANUEL SAMPAIO BORBA LANA<sup>3</sup>**

**MÔNICA ISAURA CORRÊA<sup>3</sup>**

**ISABELA CARDOSO DE ARAUJO<sup>4</sup>**

**JULIANA GUIOTTI<sup>5</sup>**

**LARA DE VARGAS TIBÉRIO<sup>6</sup>**

**LUANA CAETANO SENA<sup>7</sup>**

1. Universidade Anhembi Morumbi (UAM).

2. Centro universitário UNIFAMINAS.

3. Instituto Metropolitano de Ensino Superior (UNIVAÇO).

4. Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA).

5. Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA).

6. Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).

7. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).



## INTRODUÇÃO

A rinite alérgica (RA) é uma patologia causada por uma inflamação devido à resposta mediada pela imunoglobulina E (IgE) à exposição de alguns elementos alérgenos, como bolores, pêlos de animais, ácaros, pólen e dejetos de barata (LIU *et al.*, 2020). Essa atopia pode se desenvolver em qualquer época da vida; entretanto, a maior parte das pessoas desenvolve a sintomatologia na infância ou no início da fase adulta (PEDEN *et al.*, 2021).

Segundo Deshazo & Kemp (2021), após a exposição das vias aéreas superiores a algum desses elementos supracitados, essas pessoas desenvolvem uma resposta com produção de IgE. Esses anticorpos, por sua vez, se ligam a seus respectivos receptores específicos nos basófilos e mastócitos. Diante disso, na próxima vez que o alérgeno for inalado, o IgE se liga na superfície da célula, o que a torna estimulada. Com isso, mediadores químicos são liberados, resultando nos sintomas da RA.

A RA se manifesta por obstrução nasal, espirros, rinorreia, também podendo cursar com prurido nasal. Fadiga, irritabilidade e tosse também podem estar associadas. Além disso, essa patologia está associada com outras patologias, como asma e conjuntivite alérgica, coexistindo muitas vezes no mesmo indivíduo, uma vez que a RA é considerada um fator de risco para ambas (DESHAZO & KEMP, 2021). Vale ressaltar que essa condição atrapalha o sono, interfere no aprendizado, refletindo no trabalho, desempenho escolar e, conseqüentemente, na qualidade de vida, que é prejudicada, o que caracteriza a RA como um problema econômico e global (DRAZDAUSKAITE *et al.*, 2021).

As abordagens atualizadas incluem medidas de farmacoterapia, imunoterapia e de

prevenção de alérgenos. Para concluir o tratamento adequado, os médicos devem analisar as vantagens, desvantagens e custos de cada um. As evidências e efeitos de cada tratamento a longo prazo também devem ser questionadas, para que o tratamento de escolha ofereça uma boa qualidade de vida para esses pacientes conforme suas particularidades (COX, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

A rinite alérgica é uma patologia inflamatória crônica do revestimento da mucosa nasal, induzida por hipersensibilidade do tipo I, sendo bastante comum. Chega a afetar cerca de 500 milhões de pessoas em todo o mundo, com incidência superior em países ocidentalizados e em desenvolvimento. Calcula-se que a RA afeta em torno de 113 milhões de pessoas na Europa e de 30 a 60 milhões nos Estados Unidos. Além dos desconfortos causados pelos sintomas, existe ainda uma importante relação entre a RA e o desenvolvimento da asma. Em um estudo longitudinal com 8.275 crianças, a RA foi correlacionada a um risco aumentado de 2 a 7 vezes de asma na pré-adolescência, adolescência ou vida adulta (COX, 2020; DRAZDAUSKAITE *et al.*, 2021).

A etiologia da doença alérgica ainda é mal compreendida, mas assim como em outras doenças inflamatórias existem fatores genéticos e ambientais associados. Estudos demonstram que eventos do início da vida e fatores ambientais, como polimorfismos de nucleotídeo único e exposição a partículas, influenciam significativamente, causando mudanças na regulação epigenética do sistema imune e assim predispondo ou exacerbando a rinite alérgica, bem como alterando a idade de início da doença (MENG *et al.*, 2019).





A RA pode iniciar-se em qualquer idade ainda que a maioria dos indivíduos acometidos desenvolve sintomas ainda crianças ou adolescentes. No Brasil, a prevalência de rinite alérgica nesse grupo populacional chega a atingir cerca de 37%. Apesar de altos, os números ainda subestimam a verdadeira incidência da doença na população, existe uma desproporção entre estudos comparativos relacionados a prevalência confirmada e pesquisas envolvendo apenas aplicação de questionários, o que sugere subdiagnóstico (PEDEN *et al.*, 2021; COX, 2020).

Trata-se de uma condição clínica de maior prevalência entre as doenças crônicas do trato respiratório, o que constitui um problema de saúde pública, com grande impacto na vida dos pacientes afetados e do sistema público. Um estudo feito com o objetivo de investigar a prevalência de pacientes sob tratamento, concluiu que cerca de 80% dos pacientes estavam sob tratamento adequado de acordo com as recomendações das diretrizes, no entanto outros estudos demonstram que muitos pacientes ainda permanecem sem tratamento ou adota automedicação para alívio dos sintomas, com medicamentos de venda livre (COX, 2020).

O aumento da RA nas últimas décadas vem alcançando proporções epidêmicas e está associada a uma diminuição significativa da qualidade de vida, graças aos sintomas, que causam prejuízo do sono, além de dificuldade de aprendizagem nas crianças e adolescentes, queda da produtividade laboral e funcionamento social, gerando prejuízo econômico substancial (DRAZDAUSKAITE *et al.*, 2021).

## FISIOPATOLOGIA

A RA é consequência de uma reação inflamatória de hipersensibilidade, na qual, após a exposição a alérgenos específicos,

como os provenientes de ácaros da poeira, baratas, fungos e pelos, saliva e urina de animais domésticos, as células do epitélio nasal são ativadas e passam a secretar citocinas, como a interleucina 25, interleucina 35 e linfopietina tímico estrômica (TLSP), além de outras quimiocinas, as quais atingem células linfoides inatas do grupo 2 e linfócitos do tipo 2 (Th2) por meio de células apresentadoras de antígenos (APC) ou de forma direta (ABORL-CCF, 2017).

Durante a reação alérgica, células T são ativadas e passam a liberar as interleucinas 1, 5, 9 e 13, as quais são capazes de causar a secreção das imunoglobulinas E, que se ligam aos receptores de IgE em mastócitos na mucosa respiratória e aos basófilos no sangue periférico (ABORL-CCF, 2017). Quando o mesmo alérgeno é novamente inalado, desencadeia-se então uma sequência de reações e uma rápida degranulação e liberação de mediadores em função de uma sensibilização alérgica prévia (MENG *et al.*, 2020).

Os mastócitos, por sua vez, após serem sensibilizados por anticorpos IgE, têm a importante função da liberação de histamina, prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador de plaquetas (PAF), bradicinina, entre outros mediadores. Outra característica da RA é a eosinofilia tecidual que devido a citocinas advindas dos mastócitos como exemplo, IL-5, TNF-alfa e IL-1 promovem a movimentação de eosinófilos aumentando então a expressão de receptores de adesão no endotélio. Então, os eosinófilos secretam IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e GM-CSF, que auxiliam na proliferação de células Th2 e o crescimento de mastócitos (DESHAZO & KEMP, 2021).

É importante destacar o papel da histamina liberada pelos mastócitos, visto que esse mediador é o grande causador de sintomas agudos nos pacientes com rinite



alérgica. Os sintomas agudos da rinite alérgica promovidos pela histamina são: secreção de muco, congestão nasal causada pela vasodilatação, edema do tecido por conta do aumento da permeabilidade vascular e espirros causados pela estimulação das fibras sensoriais nervosas (DESHAZO & KEMP, 2021).

Vale salientar que o desenvolvimento da RA segue um padrão autossômico dominante de herança com penetrância incompleta, o qual é manifestado como uma maior propensão a responder à inalação de um alérgeno produzindo altos níveis de IgE (DESHAZO & KEMP, 2021). Com isso, a predisposição genética e o desequilíbrio entre imunidade inata e adaptativa, somados aos fatores ambientais, como mudanças bruscas na temperatura, são decisivos para o desenvolvimento da rinite alérgica (ABORL-CCF, 2017).

Sintomas causados pela RA estão relacionados com o desenvolvimento de uma série de comorbidades, podendo-se destacar a síndrome da apneia, hipopneia obstrutiva do sono e respiração oral, as quais são causadas pela obstrução nasal. Além disso, estudos comprovam que a RA está associada ao surgimento de outras condições, tais como a rinoconjuntivite, otite com efusão, rinosinusite e asma (ABORL-CCF, 2017).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da rinite alérgica surgem, geralmente, durante a infância, mas podem começar em qualquer idade (PEDEN, 2021). Os sintomas mais comuns incluem rinorreia aquosa, espirros, hiposmia, congestão e prurido nasal (MARTINS *et al.*, 2018). Também são relatados lacrimejamento, prurido ocular, no ouvido, faringe e palato (BRAGA *et al.*, 2019). Segundo Sakano *et al.* (2018), as

crises costumam ocorrer por dois ou mais dias consecutivos durante mais de uma hora na maioria dos dias.

Ao decorrer do atendimento clínico, é de grande valia que o médico inclua na anamnese, particularmente no interrogatório sintomatológico, informações sobre a qualidade do sono de seu paciente. Isso justifica-se porque a congestão nasal é considerada um dos principais fatores que interferem na qualidade do sono e, conseqüentemente, pacientes com rinite alérgica estão mais propensos a sofrer disfunções do tipo, desde insônia e o ronco no sono noturno, até dificuldade em acordar, sonolência e cefaleia matinal no sono diurno (LIU *et al.*, 2020).

Além disso, a rinite alérgica está associada a várias comorbidades, nomeadamente conjuntivite alérgica, asma, otite média e pólipos nasais (MASTORILLI *et al.*, 2016). Outrossim, pacientes pediátricos com rinite alérgica estão mais propensos a desenvolverem Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (FENG *et al.*, 2017). A rinite alérgica é um dos principais desencadeantes da respiração oral, disfunção que pode ocasionar diversos problemas de saúde, tais como distúrbios da fala, postura corporal inadequada, alterações no sistema respiratório, deformidades da face e mau posicionamento dos dentes (SANTOS *et al.*, 2019).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de rinite alérgica é essencialmente clínico, com base na anamnese e no exame físico. Entretanto, alguns recursos diagnósticos podem ser utilizados para caracterização e acompanhamento terapêutico. Entre os recursos mais utilizados estão o diagnóstico etiológico, avaliação da função nasal e questionários sobre a qualidade de vida do paciente (BRAGA *et al.*, 2019).



O diagnóstico etiológico é estabelecido por meio de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI), que consistem em uma exposição cutânea a uma pequena quantidade de uma série de alérgenos padronizados quanto ao tempo de leitura e a resposta observada. Quando negativos, tem ótima predição da ausência de componente alérgico. Além disso, há também a possibilidade de determinação sérica de IgE total e específica, uma vez que níveis elevados de IgE se correlacionam com quadros alérgicos. Contam com alta especificidade (95%), mas baixa sensibilidade (30%) em pacientes com rinite alérgica. É bem utilizado em casos que os TCHI não podem ser realizados (BRAGA *et al.*, 2019).

A avaliação da função nasal pode ser realizada através da rinomanometria computadorizada, que configura o método de referência na avaliação de obstrução e função nasal, por permitir a análise objetiva dos parâmetros da função nasal. Afere e calcula a relação entre fluxos ventilatórios e pressão volumétrica nasal, gerando determinação da resistência das fossas nasais. Outro método que pode ser utilizado é a rinometria acústica, um exame não invasivo que analisa reflexos de onda das fossas nasais frente a um estímulo sonoro. Além disso, permite avaliação objetiva da função nasal e anatomia das cavidades nasais e é considerado um método sensível. Ambos são pouco utilizados na prática clínica em razão do difícil acesso (BRAGA *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

O tratamento da rinite alérgica inclui tanto medidas não farmacológicas como também medidas farmacológicas. As medidas não farmacológicas visam reduzir a exposição do indivíduo ao alérgeno em potencial, como uma forma de prevenção do

aparecimento dos sintomas (ABORL-CCF, 2017). Dentre os fatores ambientais externos que contribuem para o aparecimento dos sintomas da RA incluem poluentes do ar ambiente, aeroalérgenos como pólen, bolores, ácaros, além de alterações climáticas (MENG *et al.*, 2019). Contudo, esse controle ambiental possui uma baixa adesão pelos pacientes, mesmo sendo medidas excepcionalmente recomendadas como opções terapêuticas disponíveis (ABORL-CCF, 2017).

Dentre as medidas farmacológicas utilizadas no manejo clínico da rinite alérgica, destacam-se os anti-histamínicos H1, sendo estes considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento, principalmente os de segunda geração, atenuando de forma eficiente os sintomas iniciais causados pela rinite alérgica, como coriza, prurido nasal, espirros e sintomas oculares, além de aliviar parcialmente o bloqueio nasal. Alguns exemplos de anti-histamínicos H1 de primeira geração são Cetotifeno, Dexclorfeniramina, Hidroxizina e Prometazina (ABORL-CCF, 2017).

Segundo a Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (2017), destacam-se os medicamentos de segunda geração, pelo seu efeito mais prolongado e menor penetração no Sistema Nervoso Central. A título de exemplificação, têm-se os medicamentos de segunda geração de acordo com suas respectivas apresentações e posologias:

### **Loratadina comprimido de 5 mg e xarope de 1 mg/mL**

- Crianças maiores de 2 anos com menos de 30 kg: 5 mg/dia;
- Crianças maiores de 2 anos com 30kg ou mais: 10 mg/dia;
- Adultos: 10 mg/dia.



**Desloratadina comprimido de 5 mg e xarope de 0,5 mg/mL**

- De 6 meses a 2 anos: 1 mg/dia;
- De 2 a 6 anos: 1,25 mg/dia;
- De 6 a 12 anos: 2,5 mg/dia;
- Adultos: 5mg/dia.

**Levocetirizina comprimido de 5 mg e gotas de 2,5 mg ou 10 gotas**

- De 2 a 6 anos: 1,25 mg ou 5 gotas de 12/12h;
- Maiores de 6 anos: 1 comprimido de 5 mg/dia ou 20 gotas;
- Adultos: 5 mg/ dia.

**Cetirizina comprimido de 10 mg e gotas de 10 mg/mL**

- De 6 meses a 2 anos: 2,5 mg/dia;
- De 2 a 6 anos: 2,5 mg, de 12/12h;
- De 6 a 12 anos: 5 mg de 12/12h;
- Adultos: 10 mg/dia.

**Fexofenadina comprimidos de 30, 60, 120 e 180 mg e solução de 6 mg/mL**

- De 6 meses a 2 anos: 15 mg de 12/12h;
- De 2 a 11 anos: 30 mg de 12/12h;
- De 6 a 12 anos: 60mg/dia;
- Adultos: 60 mg de 12/12h ou 1 comprimido de 120 mg/dia.

Os descongestionantes nasais participam da classe dos estimulantes adrenérgicos, produzem uma vasoconstrição aliviando o bloqueio nasal causado pela RA, sendo que a via de aplicação pode ser dividida em oral e tópico nasal (LACCOURREYE *et al.*, 2015). O descongestionante oral mais utilizado é a Pseudoefedrina, seguido da Fenilefrina. Os descongestionantes tópicos nasais podem ser divididos em aminas aromáticas (Efedrina, Fenilefrina), aminas alifáticas (Tuaminoeptano) e derivados imidazólicos (Nafazolina, Oximetazolina, Xilometazolina, Fenoxazolina), podendo ser utilizados por no

máximo 7 dias, devido ao risco de causar efeito rebote e rinite medicamentosa (ABORL-CCF, 2017).

Os corticosteróides também são muito utilizados no tratamento da RA, sendo potentes anti-inflamatórios, atuando na redução da inflamação da mucosa nasal. Os corticosteróides sistêmicos são reservados no manejo de exacerbações mais graves e potentes da rinite alérgica, com tempo reduzido de uso, de cinco a sete dias, prevenindo assim, efeitos indesejados que a medicação pode causar em longo prazo. Os corticosteróides nasais (CN) podem ser usados por um tempo mais prolongado, de forma segura, promovendo o alívio dos sintomas além de reduzir o risco de complicações. Os CN disponíveis no Brasil são o Dipropionato de Beclometasona, Budesonida, Propionato de Fluticasona e a Ciclesonida (SAKANO *et al.*, 2018).

O cromoglicato dissódico é um medicamento benéfico no tratamento da rinite alérgica, de uso nasal, cujo mecanismo de ação se baseia na estabilização dos mastócitos, bloqueando a liberação dos mediadores inflamatórios, acarretando o alívio da rinorreia e do prurido nasal. A desvantagem deste medicamento é a necessidade de aplicação de várias doses ao dia, no mínimo quatro, tornando a adesão ao tratamento mais difícil (SAKANO *et al.*, 2018).

Os antagonistas de receptores de leucotrienos disputam pelo receptor com os leucotrienos, sendo estes mediadores inflamatórios essenciais no curso da rinite alérgica. O único medicamento dessa classe disponível no Brasil é o Montelukaste de Sódio, indicado para pacientes que apresentam asma e rinite alérgica simultaneamente. Para crianças entre 6 meses e 5 anos de idade, é recomendado 4 mg na forma de sachê de pó granulado ou comprimido mastigável, para





crianças entre 6 e 14 anos, é indicado 5 mg na forma de comprimido mastigável e acima de 15 anos é indicado comprimido de 10mg (ABORL-CCF, 2017).

A imunoterapia alérgeno específica é sugerida para pacientes acima de 5 anos, em casos persistentes moderados ou graves, que seja refratária a tratamento ou pacientes que não queiram fazer o uso de medicação

contínua. Essa terapia é capaz de alterar o curso natural da doença, melhorando sintomas clínicos e proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes (ABORL-CCF, 2017). Após a conclusão do tratamento, é visto que os benefícios em longo prazo da imunoterapia podem persistir por anos ou décadas (COX, 2020).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL (ABORL-CCF). **IV Consenso Brasileiro sobre Rinites**. São Paulo: ABORL-CCF, 2017.7-10p.
- BRAGA, C. P. *et al.* Consenso de rinite sob a forma de mapa conceitual. **Rev Med Minas Gerais**, v. 29, n. 13, p. 27-32, 2019.
- COX, L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis Testing and Treatment. **Med Clin N Am**, v. 104, p. 77-9, 2020.
- DESHAZO, R. D.; KEMP, S. F. Pathogenesis of allergic rhinitis (rhinosinusitis). **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-allergic-rhinitis-rhinosinusitis>. Acesso em: 29 de jun. 2021.
- DRAZDAUSKAITE, G. *et al.* Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 21, n. 2, p. 1-17, 2021.
- FENG, B. *et al.* Association of pediatric allergic rhinitis with the ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 31, n. 3, p. 161-167, 2017.
- LACCOURREYE, O. *et al.* Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. **European Annals of Otorhinolaryngology**, v. 132, p. 31-34, 2015.
- LIU, J. *et al.*, The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **PloS ONE**, v. 15, n.2, p. 1-16, 2020.
- MARTINS, M. *et al.* Podemos melhorar o olfato na rinite alérgica? **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 27, n. 2, p. 127-134, 2019.
- MASTRORILLI, C. *et al.* Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 8, p. 795-803, 2016.
- MENG, Y. *et al.* Advances and novel developments in allergic rhinitis. **Allergy**, v. 75, p. 3069-3076, 2020.
- PEDEN, D. *et al.* M. An overview of rhinitis. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-rhinitis>. Acesso em: 29 de jun. 2021.
- SAKANO, E. *et al.* IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.84, p. 3-14, 2018.
- SANTOS, E. C. B. *et al.* Avaliação quantitativa da pressão de língua em crianças com respiração oral. **Revista CEFAC**, v. 21, n. 2, p. 1-9, 2019.



# CAPÍTULO 23

## UROLITÍASE

**Jamille Chalfoun Flores de Souza**<sup>1</sup>

**Bruno Roberto Freiria**<sup>2</sup>

**Gabriel Coelho Soares Moraes**<sup>3</sup>

**Gustavo Vieira Lima dos Santos**<sup>4</sup>

**Izabela Shamash Amorim**<sup>5</sup>

**Luana Soares Vargas**<sup>6</sup>

**Lorena Cota Noronha**<sup>6</sup>

**Tainá Carneiro e Caixeta**<sup>7</sup>

**Mônica Isaura Corrêa**<sup>8</sup>

1. Universidade Iguazu Campus Itaperuna.

2. Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto/MG.

3. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte/MG.

4. Universidade Federal de Rondônia (UNIR) - Porto Velho/RO.

5. Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS BH) - Belo Horizonte/MG.

6. Centro Universitário Atenas (UniAtenas) - Paracatu/MG.

7. Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF) - Franca/SP.

8. Professora do Centro Universitário de Caratinga (UNEC).



## INTRODUÇÃO

As doenças renais afetam milhares de pessoas por ano, de diversas faixas etárias, na sua maioria pessoas economicamente ativas, tornando-se assim um problema de saúde pública, visto que apresentam recorrência e alto índice de complicações. A doença renal abordada neste capítulo será a urolitíase, que é a terceira afecção mais frequente do trato urinário, podendo ser chamada também de cálculo, nefrolitíase, ou apenas litíase. A abordagem será com foco na atenção básica (VIEIRA *et al.*, 2017).

A nefrolitíase é definida como a presença de um ou mais cálculos nos órgãos ou canais do sistema urinário, desde os cálices renais até a bexiga. Essa patologia é multifatorial, acometendo mais homens do que mulheres, principalmente com alterações metabólicas como por exemplo hipercalcúria e infecção urinária. A mais grave das consequências previstas é a diminuição da função renal, mas que com o tratamento, abordagem a até a profilaxia correta, pode ser de menor impacto (VIEIRA *et al.*, 2017).

Hematúria, polaciúria, urgência miccional e disúria, são sintomas presentes em grande parte dos pacientes com o quadro estudado, podendo ser assintomáticos também. No que tange ao diagnóstico, o padrão ouro é o exame de imagem, que será discutido ao longo do capítulo. Quanto à composição dos cálculos, os mais comuns são compostos de oxalato de cálcio, podendo ser de ácido úrico, fosfato de cálcio, entre outros, discutidos na fisiopatologia (FURLANETTO, 2018).

Na crise aguda, o alívio da dor é o primeiro passo. Cabe aos profissionais da atenção básica, saber manejar cada caso, dividindo-os em emergências e não emergências, para encaminhar para o tratamento correto. Entre os tratamentos adotados, estão a cirurgia aberta, técnicas minimamente

invasivas, como a litotripsia extracorpórea por ondas de choque, ureterorenoscopia, nefrolitotomia percutânea, e até mesmo tratamentos medicamentosos dependendo do tamanho e tipo de cálculo, sendo discutidos no tópico tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2020).

Atualmente, também são empregados e estudados métodos profiláticos para evitar tal patologia, entre eles destaca-se grande ingestão hídrica, líquidos ricos em citrato, dieta rica em fibras, dieta com baixo teor de proteína animal, que são dados como opções para também prevenir a sua recidiva (PACHALY *et al.*, 2016). Portanto, ao longo deste capítulo, será feita uma abordagem geral sobre a nefrolitíase.

## EPIDEMIOLOGIA

A nefrolitíase é a terceira etiologia mais frequente das patologias do trato genito-urinário. Nesse sentido, possui prevalência mundial de aproximadamente 7,5%, sendo que indivíduos da idade adulta, entre 30 e 40 anos, são os principais acometidos. O risco de recidiva, caso a litíase renal não seja tratada, é de 10% em 1 ano, quintuplica em 5 anos e pode chegar a até 75% em 20 anos (BEARA-LASIC & GOLDFARB, 2019).

A ocorrência de urolitíase é alta e tende a crescer em todo o mundo. Assim, o risco de desenvolver cálculos renais sintomáticos durante a vida é de aproximadamente 13% em homens e 7% em mulheres (SILVA & MACIEL, 2016). Desse modo, um grande contingente de brasileiros manifesta um ou mais sintomas da doença trato urinário inferior no decorrer da vida (NÓBREGA, *et al.*, 2020).

A maioria dos cálculos renais são constituídos por mais de um mineral, mas 30% são constituídos por apenas um. Dentre estes, o mais comum é o oxalato de cálcio no





qual representa 85% do total das litíases renais, já os cálculos de ácido úrico representam 5%, sendo mais frequentes nos homens. Além disso, tem-se os compostos por cistina, que correspondem 1 a 2% dos casos de urolitíase mais prevalentes na infância e na segunda década de vida (TIZATTO & MACHADO, 2016). Os cálculos compostos por estruvita estão mais presentes nas mulheres (BEARA-LASIC & GOLDFARB, 2019).

Os fatores de risco mais conhecidos incluem o sexo masculino, idade avançada, etnia, história familiar de urolitíase, clima quente, ocupação, alterações dietéticas (dieta hiperproteica e/ou hipersódica ou baixa ingestão hídrica), sedentarismo, alterações metabólicas (por exemplo, a hipercalcúria, gota), infecção urinária de repetição, hiperparatireoidismo, alterações do pH urinário (pH alcalino na acidose tubular renal ou infecção por germes produtores de urease e pH ácido na diátese gotosa), imobilização prolongada e uso de drogas litogênicas. Adicionalmente tem sido descrito um aumento da formação de cálculos em pacientes hipertensos diabéticos e/ou obesos, notadamente portadores de síndrome metabólica (NÓBREGA, *et al.*, 2020).

## FISIOPATOLOGIA

A litíase renal é caracterizada por cristais de variados tamanhos que podem localizar-se em qualquer parte do trato urinário (PACHALY *et al.*, 2016). A cristalização acontece em quatro etapas: a principal é a saturação, que é o excesso de minerais na urina. A formação da unidade de um cristal é a nucleação, que acontece de forma espontânea em líquido supersaturado. A agregação consiste na junção dos cristais através da formação de novas camadas de sais iguais ou diferentes. E a retenção do cristal, que ocorre para que o recém aglomerado não seja

eliminados na urina. Esses urólitos são geralmente compostos por oxalato de cálcio, de fosfato, estruvita, fosfato de cálcio, ácido úrico e cistina, sendo os cálculos de oxalato mais frequentes (FREITAS *et al.*, 2017).

Os principais fatores que influenciam a supersaturação são o pH, volume e inibidores. Os cálculos de estruvita ou de infecção, são formados por fosfato, amônio e magnésio, originam-se na porção superior do trato urinário devido a infecção de bactérias, que convertem a ureia em amônia, elevando o pH e alcalinizando a urina. Os urólitos de cistina se formam em um pH urinário baixo e são causados por defeitos genéticos na reabsorção renal e no transporte de aminoácidos como a cistina e lisina, causando cistinúria (ORTIZ *et al.*, 2010).

Já o oxalato urinário, em grandes concentrações, forma cristais provenientes do metabolismo hepático da glicina, da dieta e do ácido ascórbico. A hiperossalúria, superior a 45 mg/dia, é causada pela má absorção de lipídeos no intestino, o que gera um aumento do oxalato livre intraluminal absorvido (PACHALY *et al.*, 2016).

O ácido úrico desenvolve-se principalmente em urina com pH abaixo de 5,5, visto que é insolúvel em uma urina ácida. Isso pode ser devido ao grande consumo de proteínas, já que sua metabolização origina ácidos ou amoniogênese deficiente no rim. Mas, a hiperuricosúria, maior que 750 mg/dia em mulheres e 800 mg/dia em homens, parece não influenciar na formação desses cálculos (ORTIZ *et al.*, 2010).

Já os urólitos de cálcio são formados a partir de três origens: a absorptiva é devido ao aumento de cálcio filtrado que foi muito absorvido no intestino e pela supressão do paratormônio; enquanto a origem renal ocorre pela secreção de cálcio não absorvido no néfron e aumento do paratormônio e vitamina D. A origem reabsortiva é caracterizada



pelo aumento do hormônio da paratireóide fazendo com que haja reabsorção tubular do cálcio (PACHALY *et al.*, 2016).

Além disso, há inibidores que influenciam na cristalização impedindo a nucleação espontânea e a agregação. São dois tipos: os micromoleculares - como o citrato e o magnésio - e os macromoleculares - como a nefrocalcina, os glicosaminoglicanos, a proteína de Tamm-Horsfall e o fragmento da protrombina na urina. O citrato é o mais importante, uma vez que atua inibindo cálculos de oxalato e fosfato de cálcio tornando os sais de cálcio mais solúveis reduzindo sua precipitação, agregação e seu crescimento. O magnésio atua diminuindo a concentração de oxalato e as glicoproteínas diminuem a agregação de cristais de oxalato de cálcio monoidratado (ORTIZ *et al.*, 2010).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro das manifestações clínicas da doença calculosa do trato urinário pode variar desde pacientes assintomáticos até pacientes francamente sintomáticos que procuram o departamento de emergência (CURHAN, *et al.*, 2021).

Pacientes assintomáticos geralmente são diagnosticados através de achado ocasional em exame de imagem abdominal realizado por outras indicações clínicas. Dentre esses pacientes, aqueles que nunca tiveram manifestações clínicas relacionadas à doença calculosa tendem a permanecer na fase assintomática (MOORE, *et al.*, 2014).

Dentre as manifestações clínicas mais comuns tem-se a dor, que usualmente se inicia quando há passagem do cálculo para o ureter. Esse sintoma pode variar entre um desconforto abdominal até dor severa que requer analgesia parenteral. A dor tipicamente se desenvolve em paroxismos, surgindo subitamente e durando aproximadamente 20 a 60

minutos. Usualmente, o local doloroso referido pelo paciente depende da altura de impactação do cálculo na via urinária. Dessa forma, acometimentos de ureter proximal tendem a manifestar-se como dor e sensibilidade no flanco ipsilateral. Por outro lado, o acometimento distal do ureter se apresenta como um quadro doloroso que irradia para a região testicular ou de grandes lábios. Dessa forma, podemos inferir que um mesmo paciente pode apresentar distintos padrões de dor à medida que o cálculo migra na via urinária (CURHAN, *et al.*, 2021).

Outra manifestação comum da Nefrolitíase sintomática é a hematúria micro ou macroscópica, podendo estar presente em até 2/3 dos pacientes (MOORE *et al.*, 2014). Entretanto, a ausência de hematúria em pacientes com dor abdominal aguda não exclui a possibilidade de nefrolitíase. Esta não é detectada em aproximadamente 1/3 dos pacientes com documentação da doença. Tal fato pode ser explicado, em parte, pelo intervalo entre o início da dor e a realização do exame de urina. O exame de Elementos Anormais de Sedimento (EAS) tem maior sensibilidade quanto mais cedo for realizado. Outros sintomas menos específicos podem ocorrer como náusea, vômito, disúria (KOBAYASHI, *et al.*, 2003).

Cabe ressaltar, por fim, sobre as possíveis complicações que podem ocorrer mediante um cálculo impactado. Dentre essas, podemos ressaltar obstrução urinária com hidronefrose e danos ao parênquima renal e infecção urinária em torno do cálculo obstruído. Tais situações podem demandar abordagens mais invasivas como uma descompressão ureteroscópica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2020).



## DIAGNÓSTICO

Em relação ao diagnóstico de urolitíase, deve ser investigado em pacientes que apresentem dor renal em cólica ou no flanco, associada ou não a hematúria. Diante deste quadro e principalmente em pacientes com histórico de cálculo prévio, deve-se prosseguir na avaliação em busca da presença de cálculos e sinais de obstrução por meio de exames de imagem, detectando o tamanho, localização e composição da pedra, com o intuito de traçar o manejo adequado à situação observada. Além disso, solicitam-se exames laboratoriais com o intuito de traçar um painel metabólico básico, avaliando se há sinais de infecção do trato urinário, hematúria e se a função renal está adequada (CURHAN, *et al.*, 2021).

No manejo diagnóstico dos exames de imagem, inicia-se preferencialmente com a ultrassonografia, a qual demonstra cálculos com focos ecogênicos brilhantes associados a sombra acústica posterior, sendo ela o primeiro método de imagem solicitado, embora seja essencial o manejo adequado até o alívio da dor ou qualquer outra medida de emergência antes da solicitação dos exames (KOBAYASHI, 2003).

Em relação aos demais exames, Tomografia Computadorizada (TC) deve ser realizada sem contraste e a realização de raio x abdominal hoje, se tornou não usual, mesmo sendo capazes de diferenciar cálculos radiopacos e radiotransparentes, além de possibilitar comparações durante o seguimento. Tendo em vista que a TC sem contraste é o padrão ouro para confirmar o diagnóstico de litíase renal em um paciente com dor lombar aguda, sendo preferível a com contraste pelo fato de ser mais sensível, e menor riscos de reações alérgicas ou nefrotoxicidade (CURHAN, *et al.*, 2021).

Todo paciente na avaliação de urolitíase deve realizar a avaliação laboratorial, a qual deve conter, no mínimo:

1. Urina;
2. Fitas reagentes para: hemáceas/ leucócitos/ nitrito/ ph;
3. Urocultura ou microscopia urinária;
4. Sangue;
5. Nível sérico de creatinina/ ácido úrico/ cálcio iônico/ sódio/ potássio/ PCR;
6. Hemograma;
7. Teste de coagulação.

A análise da composição do cálculo deve ser realizada em todos os primeiros episódios de litíase ou em casos de recorrência sob prevenção farmacológica, recorrência precoce após intervenção terapêutica, com eliminação completa dos cálculos ou recorrência tardia após um prolongado tempo sem cálculos.

## TRATAMENTO

Em um primeiro momento o tratamento de um episódio de urolitíase aguda deverá ser focado no alívio da dor. Os medicamentos que são drogas de primeira escolha para tratamento da dor são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), sendo o cetorolaco de trometamina administrado de forma parenteral na urgência, e AINES de uso oral, como diclofenaco sódico 100-150 mg/dia, por 3-10 dias, sendo prescritos para uso pelo paciente caso haja picos de dor, durante a eliminação dos cálculos. Se houver alguma contraindicação ao uso de AINES, como é o caso de pacientes com doença renal crônica, podem ser também utilizados opióides (FONTENELLE & SARTI, 2019).

Após controle da dor, dois principais fatores deverão ser analisados ao decidir o



tratamento eficaz para se eliminar o cálculo renal: o tamanho e a localização dos mesmos (PACHALY *et al.*, 2016). Aproximadamente 86% dos cálculos renais menores do que 6mm são eliminados espontaneamente. Já cálculos de 5-10 mm de diâmetro tem chance de eliminação menor do que 50% (FONTENELLE & SARTI, 2019).

Os agentes farmacológicos mais promissores para a terapia expulsiva clínica são os bloqueadores do canal de cálcio e os bloqueadores  $\alpha$ -1. Bloqueadores de canais de cálcio como a nifedipina, inibem as contrações musculares e reduzem o espasmo ureteral, enquanto os bloqueadores do receptor  $\alpha$ -1D adrenérgico, como a tansulosina, reduzem o tônus da musculatura lisa ureteral, a frequência e a força do peristaltismo (PACHALY *et al.*, 2016).

Caso o cálculo não seja eliminado pela terapia clínica, pode ser necessário removê-lo cirurgicamente. Há três décadas, a cirurgia aberta para urolitíase era considerada tratamento padrão ouro para a maioria dos cálculos sintomáticos. Entretanto, atualmente, tem sido substituída por técnicas alternativas mínimamente invasivas, como a

Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque (LEOC), a Ureterorenoscopia (URS) e Nefrolitotomia Percutânea (NLP) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2020).

A LEOC, descrita pela primeira vez em 1980, tem eficácia de 75-100% na eliminação dos cálculos. A URS, por sua vez, é o método endourológico de mais rápido crescimento para eliminação de cálculos renais, com taxas de sucesso de eliminação de cálculos maiores do que 94%. Já a NLP é a técnica menos invasiva mais apropriada para eliminação de cálculos maiores e mais complexos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2020).

As cirurgias laparoscópicas ou abertas são indicadas apenas nos casos em que a LEOC, a URS e a NLP falhem ou que a taxa de sucesso dessas cirurgias seja muito baixa, já que os processos minimamente invasivos trazem os mesmos benefícios das cirurgias abertas, mas com incisões menores, menor manipulação tecidual, assim como um menor tempo de recuperação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2020).





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEARA-LASIC, L. & GOLDFARB, D. S. Nephrolithiasis in women: how different from men? **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**. v. 29, n. 2, p. 2, 2019.
- CURHAN, G. C. *et al.* Kidney stones in adults: Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis. **Wolters Kluwer**. 2021.
- FONTENELLE, L. & SARTI, T. D. Kidney Stones Treatment and Prevention. **American Family Physician**. v. 99, n. 8, abril 2019.
- FREITAS, R. F. *et al.* Prevenção de litíase urinária a partir de terapia de reposição de citratos de potássio e magnésio: relato de caso. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. v. 15, n. 1, p. 49-53, 2017.
- FURLANETTO, R. Perfil de pacientes internados por urolitíase em um hospital do norte do estado do Rio Grande do Sul. **Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul**. Passo Fundo, 2018.
- KOBAYASHI, T. *et al.* Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. **The Journal of Urology**. v. 170, n. 4 Part 1, p. 1093-1096, 2003.
- MOORE, C. L. *et al.* Derivation and validation of a clinical prediction rule for uncomplicated ureteral stone—the STONE score: retrospective and prospective observational cohort studies. **BMJ**. v. 348, 2014.
- NÓBREGA, R. L. *et al.* Prevalência de distúrbios do trato urinário na atenção primária à saúde de Patos, Paraíba. **Brazilian Archives of Health and Environment**. v. 1, n. 1, p. 91-99, 2020.
- ORTIZ, V. *et al.* Fisiopatologia e tratamento clínico da litíase urinária. **Urologia Fundamental**. São Paulo: Planmark, 2010. 119-25 p.
- PACHALY, M. A. *et al.* de. Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos? **Brazilian Journal of Nephrology**. v. 38, n. 1, p. 99-106, 2016.
- SILVA, G. R. N. & MACIEL, L. C. Epidemiologia dos atendimentos por urolitíase no Vale do Paraíba. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 43, p. 410-415, 2016.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Litíase urinária: cirurgia convencional aberta**. São Paulo: AMB, 2020. 13p.
- TIZATTO, L. A. P. & MACHADO, R. A. F. Exames diagnósticos e tratamento de urolitíase: uma revisão da literatura. **Revista Thêma et Scientia**. v. 6, n. 1, p. 212-229, 2016.



# CAPÍTULO 24

# VARICELA

**TÚLIO RIBEIRO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>**

**ALINE DIAS DA SILVA<sup>2</sup>**

**ESTÉFANI DE CÁSSIA FERNANDES<sup>1</sup>**

**MARIANA POR-DEUS VILELA<sup>3</sup>**

**MAURICIO JOSE GRAIA NEPOMUCENO<sup>4</sup>**

**RAFAELLA BOSI CASTRO DE OLIVEIRA<sup>5</sup>**

**TAMARA RIBEIRO DE OLIVEIRA<sup>6</sup>**

**GABRIELA GONÇALVES CAMPOS<sup>7</sup>**

1. Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME/FUNJOBE - Barbacena - MG.

2. Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas) - Belo Horizonte- MG.

3. Instituto Master de Ensino Presidente Antonio Carlos - IMEPAC - Araguari-MG.

4. Universidade Federal do Oeste da Bahia - UFOB - Barreiras-BA.

5. Instituto metropolitano de ensino superior - IMES Univaço - Ipatinga - MG.

6. Universidade Municipal de São Caetano do Sul - USCS- São Caetano do Sul - SP.

7. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).



## INTRODUÇÃO

A varicela, também conhecida como catapora, é uma doença infecciosa aguda com alta transmissibilidade caracterizada por lesões cutâneas polimórficas e pruriginosas com distribuição centrípeta. A princípio, surgem máculas que progridem para pápulas, depois em vesículas e, posteriormente, em crostas, sendo comum encontrar todos os estágios evolutivos simultaneamente. Geralmente é uma doença benigna e leve da infância, no entanto, ela predispõe o advento de infecções secundárias que podem cursar com desfechos desfavoráveis, aumentando a morbimortalidade principalmente em adultos, pessoas imunocomprometidas e menores de um ano de idade (BEREZIN & FELDMAN, 2015; PINTO *et al.*, 2019).

Ademais, é uma infecção primária causada pelo Vírus Varicela Zoster (VVZ), um alfa-herpesvírus envelopado por fitas duplas de DNA que mede cerca de 180 - 200 nm de diâmetro, apresenta forma icosaédrica e infecta exclusivamente humanos. Após o contágio este vírus permanece latente vitalício nos neurônios dos gânglios sensoriais ao longo de todo o neuroeixo, deve-se ressaltar que os mecanismos de latência ainda estão sendo esclarecidos (BEREZIN & FELDMAN, 2015; KENNEDY & GERSHON, 2018).

O diagnóstico da varicela é clínico, sendo de suma importância que pacientes com sintomas típicos sejam rapidamente identificados por médicos, o que pode ser feito no contexto da Atenção Primária em Saúde (APS), a fim de orientar sobre os sinais de alerta de uma evolução grave, avaliar se existem riscos de complicações, além de fornecer atestado médico para afastamento dos acometidos do ambiente escolar ou do trabalho diminuindo o risco de transmissão para os susceptíveis (PAULA, 2017). Dados

do Sistema Único de Saúde (SUS) estimam que entre 2003 e 2013 ocorreram 1800 mortes por varicela no Brasil, logo é notória a importância de atuar na prevenção dessa doença. Por fim, é importante salientar que após a introdução da vacina contra o VVZ no Programa Nacional de Imunizações (PNI) estudos têm demonstrado a efetividade da vacinação na redução das taxas de mortalidade e internações (RIBEIRO *et al.*, 2019).

## EPIDEMIOLOGIA

O VVZ é um vírus com alta capacidade de contaminação e praticamente todos os indivíduos são infectados ao longo da vida, principalmente na infância. A transmissão se dá pelas secreções respiratórias e pelo líquido das lesões cutâneas tanto na disseminação pelo ar como por contato direto. Ele pode gerar infecções primárias como ocorre na varicela, mas também pode ser reativado devido à infecção latente levando ao herpes-zoster, principalmente em situações de imunossupressão por drogas ou doença, irradiação de raios-x, trauma, infecção e malignidade. Os surtos de varicela possuem um caráter sazonal estando mais relacionados com a primavera (BEREZIN & FELDMAN, 2015).

A varicela origina cerca de 4,2 milhões de internações por complicações graves no mundo ao ano. No Brasil, somente os casos graves de varicela que levam a internação e óbito são de notificação compulsória, o que dificulta a contagem absoluta de casos no país. Ainda assim, foram notificados aproximadamente 602 mil casos de 2012 a 2017 no Brasil, já em relação às internações foram registrados 38.612, sendo a faixa etária prevalente de um a quatro anos. Entre as complicações, a mais frequente é a infecção bacteriana secundária por *Streptococcus*





*pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, o que tende a aumentar o risco de sepse nesses pacientes. Em segundo lugar estão as complicações relacionadas com o sistema nervoso central, além dessas complicações vale considerar também a síndrome de Reye, hepatite, miocardite, nefrite, artrite e lesões oftalmológicas (PINTO, *et al.*, 2019).

A principal estratégia adotada pelos países contra a varicela consiste na vacinação. Afinal, esta é a mais eficaz disponível até o momento, visto que após a introdução da vacina no Brasil houve uma redução significativa da incidência em comunidades sentinela, diminuindo também a gravidade e o número de internações. A primeira dose da vacina contra o VVZ foi introduzida pelo PNI em 2013 por meio da vacina tetravalente viral, sendo administrada aos 15 meses de idade e em 2018 a segunda dose sendo aplicada entre 4-6 anos. Observou-se também uma queda de 37,9% com despesas hospitalares após três anos da entrada da vacina no Calendário Nacional de Vacinação (PINTO *et al.*, 2019).

## FISIOPATOLOGIA

O vírus varicela-zoster detém alto potencial contagioso onde o principal mecanismo de transmissão advém de gotículas infectadas (COSTA, 2013). O período de transmissão se inicia, ao menos, em dois dias antes do exantema característico da doença e, além das gotas de saliva, o líquido conjuntival e o conteúdo das vesículas na pele também detém alto potencial contagioso (SAUERBREI, 2016). O período prodrômico possui duração variável de horas até 3 dias (VERONESI, 2015). Já o período exantemático se caracteriza por um exantema papulovesicular que apresenta de 250 a 500 lesões em diversos estágios que variam da mácula à crosta (SALOMÃO, 2017).

A teoria mais difundida quanto a fisiopatologia da varicela divide sua fase de viremia em dois momentos. Inicialmente o vírus atinge o trato respiratório superior replicando-se em seu epitélio (COSTA, 2013). Após esse momento, os agentes infecciosos atingem os linfonodos regionais e facilmente são disseminados pela corrente sanguínea até atingirem órgãos como o fígado e o baço (SANTOS *et al.*, 2015; SAMPAIO, 2015). Em concomitância com esse período, o varicela-zoster infecta células mononucleares, monócitos e linfócitos T, sendo estes últimos responsáveis por enviar o patógeno ao sistema tegumentar e possivelmente ao tecido nervoso, fato este que marca o segundo momento de viremia da doença (SANTOS *et al.*, 2015; LIANG, 2018).

Ao atingirem o tegumento, o varicela-zoster inicia o processo infeccioso dos queratinócitos epidérmicos promovendo as características lesões vesiculares da doença (COSTA, 2013). Após o aparecimento da primeira erosão, a viremia continua ativa proporcionando o surgimento de mais lesões, sendo estas, surgindo geralmente na região do tronco e respeitando o padrão centrípeto (SANTOS *et al.*, 2015).

Após a infecção primária, o vírus permanece latente em nervos cranianos, nas raízes dorsais de gânglios sensitivos e em gânglios autonômicos de todo o neuroeixo (GILDEN, 2009). A reativação apresenta infecção lítica que precede a infecção secundária, na qual se presume que haja a migração retrógrada do Vírus Varicela-Zoster dos gânglios para áreas de inervação sensitiva da pele, em quadro caracterizado por rash cutâneo vesicular unilateral que respeita à distribuição de dermatomo e, pode ser pruriginoso e/ou doloroso, com maior frequência associado a dermatomo torácicos e lombares (GILDEN, 2009).





Nos pacientes imunocomprometidos, a falha da resposta imune, especialmente da imunidade celular, permite a replicação viral continuada que resulta em lesões nos pulmões, fígado, cérebro e outros órgãos. A observação frequente de lesões viscerais em hospedeiros imunossuprimidos indica a ocorrência de viremia associada à progressão da varicela para doença mais grave (VERONESI, 2015).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### VARICELA/CATAPORA

Segundo Berezin e Feldman (2015) às manifestações clínicas podem ser divididas em: período de incubação, período prodrômico e período exantemático:

- **Período de incubação:** apresenta duração de 12 a 15 dias.
- **Período prodrômico:** média de dois dias. Em geral, inicia-se com febre e sintomas inespecíficos (cefaléia e vômitos). Na infância, esses sintomas, geralmente, não ocorrem o quadro febril manifesta-se simultaneamente ao aparecimento do sendo o exantema.
- **Período exantemático:** a erupção é tipicamente centrípeta: começa na face e no couro cabeludo, espalha-se rapidamente com menos envolvimento das extremidades. As lesões iniciais são máculas eritematosas que progridem de 8 a 48 horas, evoluindo para vesículas e crostas.

Existem algumas singularidades da varicela como: pleomorfismo regional (aparecimento de lesões em focos e seu rápido desenvolvimento é característico da doença, ou seja, lesões podem aparecer em todos os estágios evolutivos em uma

determinada parte do corpo), distribuição por superfície corporal variável e as formas irregulares, contornos e tamanho da vesícula (BEREZIN & FELDMAN, 2015).

Geralmente, aparecem em surtos sucessivos de 3 a 5 dias de máculas, que progridem para pápulas, bolhas, pústulas e crostas. Eles tendem a aparecer mais nas áreas cobertas do corpo e podem aparecer no couro cabeludo, nas axilas superiores e nas membranas mucosas da boca e do trato respiratório superior (SAUERBREI, 2016).

Em adultos com função imunocompetente, a doença é mais grave do que em crianças, embora a incidência seja muito menor. A febre é mais severa, dura mais tempo e geralmente é mais severa, a erupção cutânea é mais pronunciada e as complicações mais comuns podem levar à morte, especialmente devido a complicações como pneumonia primária, por exemplo (CARVALHO, *et al*; 1999).

### HERPES ZÓSTER

A fase prodrômica consiste em sintomas gerais leves característicos e dura de 2 a 5 dias. Os sintomas típicos são dor em queimação e/ou distúrbios sensoriais no trajeto do dermatomo afetado (SAUERBREI, 2016).

No início, as lesões cutâneas são eritematosas, evoluindo com agrupamento de eritematopapulosas que progridem eritematovesiculosas e papulopustulosas. A formação de vesículas na pele dura de 1 a 5 dias. A VVZ pode seguir um quadro crônico curso acompanhado por lesões cutâneas que persistem por meses ocorrendo repetidamente em pacientes imunodeficientes. O zoster é predominantemente localizado nas regiões da pele torácica. As áreas de inervação do nervo trigêmeo são comumente afetadas (BEREZIN & FELDMAN, 2015).



## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de infecção por VVZ geralmente é feito clinicamente pelo aparecimento de erupção cutânea e sintomas característicos. Os exames laboratoriais geralmente não são necessários, a menos que a erupção cutânea seja atípica (DAYAN & PELEG, 2017).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial do VVZ é a reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse método é utilizado para detectar genomas virais nos fluidos das vesículas, fluido cérebro espinhal, tecidos, lavagens broncoalveolares, sangue ou fluidos amnióticos. A reação em cadeia da polimerase também tem importância para testar o líquido cefalorraquidiano em caso de suspeita de infecções agudas do sistema nervoso central (SAUERBREI, 2016).

Um ensaio direto de imunofluorescência para o antígeno do VVZ permite a identificação dos isolados virais com anticorpo monoclonal marcado com fluoresceína. A detecção qualitativa direta de antígenos de VVZ pelo uso de sistemas de detecção comerciais pode fornecer resultados em poucas horas, mas é caracterizada por sensibilidade e especificidade reduzidas (SAUERBREI, 2016).

Os anticorpos séricos começam a aparecer alguns dias após a infecção e aumentam progressivamente nas 2 a 3 semanas seguintes. Orienta-se a realização de 2 coletas de sangue: a primeira logo após o aparecimento dos primeiros sintomas, e a segunda, na fase de convalescença (cerca de 10 a 14 dias depois); um aumento maior que 4 vezes nos títulos de anticorpos confirma o diagnóstico da infecção. Na fase aguda, a doença também pode ser confirmada pelo

achado do anticorpo específico da classe IgM (BLANCO & MARKUS, 2017).

Existem vários métodos sorológicos que podem ser utilizados no diagnóstico da infecção pelo VVZ: imunoenzimático (ELISA), aglutinação de proteínas do látex (AL), imunofluorescência indireta (IFI) e anticorpo fluorescente contra antígeno de membrana (FAMA). A reação de fixação de complemento é inferior aos demais mencionados, pois, além de menos sensível, não define o estado imune de indivíduos sadios (BLANCO & MARKUS, 2017).

## TRATAMENTO

No episódio agudo da doença é necessário lançar mão da terapia sintomática, a fim de promover conforto e qualidade de vida para o paciente. O controle sintomático tem como objetivo o alívio da dor e febre a partir de analgésicos comuns como Dipirona, anti-inflamatórios não esteroidais orais como Ibuprofeno, podendo ser necessário por vezes os opiáceos. O prurido pode ser interrompido com o uso de Calamina e anti-histamínicos. Medicamentos como Ácido Acetilsalicílico e Paracetamol devem ser evitados por risco de Síndrome de Reye e lesão hepática, respectivamente. Destaca-se, ainda, a necessidade de cuidados gerais como boa higiene local evitando assim infecções bacterianas secundárias (BLANCO & MARKUS, 2017).

O uso de antibióticos fica reservado para situações clínicas de Impetiginização por agentes como *Estafilococcus* e *Streptococcus*, podendo ser utilizados: Penicilina-V, Amoxicilina, Cefalexina, Cefadroxil, Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina (CARVALHO & MARTINS, 1999).

O uso de corticoides como Prednisona ainda permanece controverso na literatura. Quando administrados por curto espaço de



tempo podem auxiliar nos episódios de dor aguda, reduzir o tempo de cura e melhora da qualidade de vida, podendo aumentar o risco de infecção secundária (COELHO *et al.*, 2014).

Atualmente, apesar dos avanços dos estudos científicos, ainda não foi possível um tratamento erradicador. Entretanto, a terapia antiviral consegue diminuir o tempo de duração, frequência e transmissão da doença. Para serem empregadas devem levar em conta características específicas do paciente, extensão da infecção e resposta inicial ao tratamento. A droga padrão-ouro para a primeira linha de tratamento da Varicela é o Aciclovir pela sua eficiência na interrupção do processo de replicação viral, baixa taxa de efeitos colaterais e possibilidade do seu uso também em pacientes imunossuprimidos. Outras drogas como Fanciclovir, Valaciclovir, Foscarnet, Trifluorotimidina e Vidarabina, também possuem suas aplicabilidades específicas dentro do manejo terapêutico da Varicela (VERONESE & SICILIANO, 2015).

De acordo Coelho *et al.* (2014) o tratamento deve durar cerca de 7 dias na ausência de complicações do herpes-zoster. Defende que a terapia antiviral deve ser iniciada em até 72h do início das lesões, ressaltando que por diversos especialistas o tratamento deve ser iniciado mesmo já decorrido 3 dias do início das erupções na pele caso haja neste momento aparecimento de novas lesões e/ou complicações do herpes-zoster. A terapia antiviral proposta é com alguma das drogas a seguir: Aciclovir 800mg 5x ao dia, Fanciclovir 500mg 3x ao dia e Valaciclovir 1000mg 3x ao dia. Ressaltam ainda, que os principais efeitos colaterais dos antivirais são dor abdominal, náusea, vômito, cefaléia e tontura.

A forma mais eficaz de redução de morbimortalidade da Varicela é a partir da prevenção por meio da vacina. Atualmente, a vacinação contra a Varicela complementa o calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) (RIBEIRO *et al.*, 2019).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEREZIN, E.N & FELDMAN, C. Varicela-zoster. In: Focaccia R, Veronesi R, editores. **Tratado de infectologia**. 5ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2015. p.723-34.
- CARVALHO, E.S. & MARTINS, R.M. Varicela: aspectos clínicos e prevenção. **Jornal de Pediatria**. v.75, n.1, p.126-134, 1999.
- COELHO, P.A.B. *et al.* Diagnóstico e manejo do herpes-zóster pelo médico de família e comunidade. **Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade**. v.9, n.32, p.279-285, 2014.
- COSTA, M.R.M. **Caracterização genotípica do vírus varicela-zoster em casos de varicela e herpes em Belém-Pará, Brasil**. 2013. Tese (Doutorado de Patologia das Doenças Tropicais) – Núcleo de Medicina de Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém.
- DAYAN, R.R. & PELEG, R. Herpes zoster – typical and atypical presentations. **Postgraduate Medicine**; 2017, vol. 129 n°6, p567–571.
- GILDEN, D. *et al.* Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. **Future Neurol**. 2009, vol. 4, p103-117.
- KENNEDY, P. G. & GERSHON, A. A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. **Viruses** 2018, vol. 10, p609
- LAING, K.J. *et al.* Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. **The Journal of Infectious Diseases**. Londres. 2018.
- PAULA, S. S. **Diagnóstico e manejo da varicela pelo médico da família e comunidade evitando rápida disseminação da doença na população susceptível**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de especialização estratégia saúde da família, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Belo Horizonte.
- PINTO, I. C. T., *et. al.* Avaliação do número de casos e do perfil de internações por varicela em hospital pediátrico após a introdução da vacina. **Revista Paulista de Pediatria**. 2021;39:e2019215.
- RIBEIRO, M. Z. *et al.* Impact of the tetra viral vaccine introduction on varicella morbidity and mortality in the Brazilian macro regions. **Jornal de Pediatria**, Volume 96, Issue 6, November–December 2020, Pages 702-709.
- SALOMÃO, R. **Infectologia: Bases clínicas e tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1311 p.
- SAMPAIO, D.A. **Estudo de caracterização molecular do vírus varicela-zoster em Manaus, Amazonas**. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Fundação de Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus.
- SANTOS, N.S.O. *et al.* **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1307 p.
- SAUERBREI, A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicellazoster virus infections. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis**. v. 35 p. 723-734, 2016.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. São Paulo: SBP,2017. p 936-945.
- VERONESE R. & SICILIANO R. F. **Tratado de Infectologia**. 5ªed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. P 723-734.





# CAPÍTULO 25

# ASMA

**BÁRBARA NEVES ARAGÃO<sup>1</sup>**

**BEATRIZ VAZ MAGGI<sup>2</sup>**

**ELLEN KAROLINY DE OLIVEIRA DANTAS<sup>3</sup>**

**JÚLIA BOTELHO LACERDA<sup>4</sup>**

**JÚLIA MALDONADO DE AGUIAR COSTA<sup>5</sup>**

**MAÍRA GUIMARÃES DAHER RESENDE<sup>6</sup>**

**MARIA EDUARDA MARQUES PEREIRA<sup>7</sup>**

**LUIZA MOURA CARRARO<sup>8</sup>**

1. Faculdades Integradas do Norte de Minas (FUNORTE).
2. Faculdades Adamantinenses Integradas (FAI).
3. Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)
4. Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME - JF).
5. Centro Universitário Fipmoc (UNIFIPMOC).
6. Faculdade de Minas (FAMINAS – BH).
7. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS – BH).
8. Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

**Palavras-chave:** *Asma; Sons Respiratórios; Broncoconstrição.*

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por obstrução, inflamação e hiper-responsividade das vias aéreas, decorrente de uma variedade de estímulos ambientais, tais quais umidade, mudanças climáticas, poeira, entre outros. Esta é a doença crônica que mais afeta crianças e adolescentes no mundo, em que se manifesta sintomaticamente por sibilância, dispneia, tosse, opressão torácica e obstrução expiratória das vias aéreas (ENILARI & SINHA, 2019).

O diagnóstico da asma é embasado no seu conjunto de sintomas respiratórios típicos e o tratamento inclui medicamentos de controle e de resgate, para reduzir o risco de exacerbações e conter e aliviar as manifestações clínicas; além de terapias complementares, realizadas em pacientes com sintomas persistentes, apesar do uso dos fármacos (ROTHER *et al.*, 2018). A falta de controle da doença deve-se, principalmente, à baixa adesão ao tratamento, em função dos medos do paciente ou da falta de acesso, e ainda ao diagnóstico incorreto, ao uso de drogas, como anti-inflamatórios não esteroidais e  $\beta$ -bloqueadores, tabagismo e outras comorbidades (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Nota-se que a asma apresenta fatores de risco genéticos, epigenéticos e ambientais, sendo eles hereditariedade, frequência em creches, exposição à fumaça do tabaco, que podem agravar a manifestação clínica da doença (FERNANDES *et al.*, 2018). Ademais, essa enfermidade traz consigo um enorme fardo social, que se manifesta por absenteísmo escolar e parental ao trabalho, emocional e econômico, devido aos custos do tratamento, logo é imprescindível que a doença seja diagnosticada precocemente e

tratada da forma adequada (PITCHON *et al.*, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

A asma é uma doença que atinge aproximadamente 334 milhões de pessoas no mundo. Um questionário feito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou que os países com maior prevalência de asma clínica são Holanda (15,3%), Reino Unido (18,2%), Austrália (21,5%), Suécia (20,2%) e Brasil (13,0%), a doença varia de 15% a 20% da população em geral, principalmente nas nações desenvolvidas. Esse grande predomínio da enfermidade nesses locais, é devido ao crescimento do espaço urbano, aumento do índice de obesidade e/ou poluição e a um modo de vida mais ocidentalizado levado pela população. Os grupos com maior risco de asma são mulheres, crianças, pessoas de baixo nível socioeconômico e indivíduos multirraciais (ENILARI & SINHA, 2019).

As manifestações clínicas da asma em jovens brasileiros foram bastante significativas, em torno de 20%, considerada uma das taxas mais elevadas do mundo. De acordo com um estudo entre adultos feito pela OMS, 23% dos brasileiros tiveram sintomas no último ano, mas apenas 12% tiveram um diagnóstico anterior de asma. Contudo, as hospitalizações, o agravamento e a mortalidade têm diminuído na maioria das regiões do país, devido ao maior acesso ao tratamento da doença (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, observou-se que a obesidade está ligada à asma, relatada como um fator de risco em diversos grupos demográficos. As pessoas obesas contribuem para a patogênese da asma por meio de mudanças na mecânica respiratória e respostas a antígenos alterados. A título de



exemplificação, o resultado de uma meta-análise feita no Brasil, com mais de 300 mil adultos mostrou que o excesso de peso praticamente dobra a probabilidade de incidência dessa doença, além de aumentar sua gravidade, piorar seu controle e promover maior risco de exacerbações (SOUZA *et al.*, 2020).

Nos países subdesenvolvidos, a taxa de apresentação da doença é menor, devido à baixa predisposição alérgica, condições ambientais e estilo de vida. Em contrapartida, percebe-se que a asma ainda está entre as doenças crônicas de grande predominância, especialmente, em países desenvolvidos. Com isso, as organizações globais de saúde têm buscado estratégias para diminuir a carga da enfermidade, como constatado pela Finlândia, que ao instalar um plano nacional para o controle da asma chegou a economizar entre 300 a 600 milhões de euros por ano com o tratamento específico precoce (ENILARI & SINHA, 2019).

## FISIOPATOLOGIA

A asma é uma doença inflamatória crônica que acomete as vias aéreas inferiores, resultando em uma hiper-reatividade e hipertrofia brônquica, além de um aumento na secreção de muco e obstrução das vias aéreas, o que corrobora para a diminuição do fluxo de ar e o surgimento de dispnéia, dispneia, aperto torácico e tosse. O processo inflamatório é desencadeado devido à interação das células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Os estímulos inespecíficos tornam a mucosa brônquica inflamada hiper-reativa, promovendo a redução do calibre das vias aéreas devido ao edema da mucosa e a presença de secreção (KUMAR *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2016).

A reação alérgica, conhecida como reação de hipersensibilidade tipo I, ou hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE) é uma resposta imunológica, assim, é preciso que ocorra uma sensibilização prévia ao antígeno específico para que na próxima infecção, episódios de crise asmática aconteçam. A etapa de sensibilização é quando o alérgeno inalado entra em contato com o epitélio brônquico e são capturados pelas células dendríticas que apresentam para os linfócitos T auxiliares, que vão produzir citocinas, interleucinas e fator estimulante de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF), caracterizando uma resposta preeminente humoral, ocasionando proliferação de linfócitos do tipo T *helper* 2 (Th2) (CARVALHO *et al.*, 2016).

Segundo Kumar *et al.* (2013), a interleucina 4 (IL-4), produzida pela célula Th2, estimula a produção de IgE, enquanto, que a interleucina 5 (IL-5) ativa os eosinófilos e a interleucina 13 (IL-13) estimula a produção de muco e também promove a produção de IgE pelos linfócitos B. Assim, quando ocorrer uma nova exposição ao antígeno, este vai se ligar ao IgE que recobre os mastócitos da submucosa, fazendo com que liberam mediadores como histamina, leucotrienos, prostaglandinas e bradicinina na reação imediata que vão promover o aumento na produção de muco, broncoconstrição, exsudação de plasma e hiper-responsividade da via aérea.

No que se refere à fase tardia, essa tem início com a chegada dos neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos que foram recrutados, ocorrendo a liberação de mediadores produzidos pelas células epiteliais, leucócitos e endotélio. Esses mediadores contribuem para persistência da broncoconstrição e inflamação e, além de causar dano epitelial, corroboram com a





descamação do epitélio e aumento de células epiteliais no seu lúmen (CARVALHO *et al.*, 2016).

Outro evento esperado é o remodelamento, cujo processo provoca alteração da arquitetura das vias aéreas, devido às células epiteliais e aos miofibroblastos proliferarem a deposição de proteoglicanos e colágenos na lâmina reticular da membrana basal, ocasionando o espessamento da membrana basal, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa brônquica. Pode-se observar também aumento de glândulas submucosas, aumento de células caliciformes e alteração no depósito e degradação do componente da matriz extracelular (CARVALHO *et al.*, 2016; CASTELLANO *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2013).

Segundo Castellano *et al.* (2017), é notório que algumas células se destacam no processo patológico da asma. Assim sendo, as células dendríticas não obstante fagocitar os alérgenos, também os processa e os migram para os linfonodos, locais onde serão apresentados aos Linfócitos T. Os mastócitos, por sua vez, liberam histamina, prostaglandina D<sub>2</sub> e leucotrienos cisteínicos que são mediadores broncoconstritores além de liberarem quimiocinas e citocinas. Sob essa perspectiva, tais células liberam mediadores que induzem o bronco-espasmo, aumenta a permeabilidade vascular, produzem muco e recrutam células que irão secretar mediadores inflamatórios. Tal mecanismo refere-se à fase imediata na qual há a contração da musculatura lisa das vias aéreas o que acarretará na obstrução brônquica (CARVALHO *et al.*, 2016).

Acerca dos eosinófilos, Castellano *et al.* (2017) informam que tais células estão relacionadas ao desencadeamento da hiperreatividade das vias respiratórias (HRVR)

por meio da liberação de radicais livres e proteínas básicas derivadas do oxigênio. Ademais, essas células também são relevantes no remodelamento das vias respiratórias, uma vez que liberam fatores de crescimento envolvidos nesse processo. Ainda assim, o dano epitelial também é causado por proteína básica principal e proteína catiônica eosinofílica, ambas secretadas pelos eusinófilos (CARVALHO *et al.*, 2017).

No que se refere aos Linfócitos T, eles liberam citocinas específicas que culminam no recrutamento e na sobrevivência dos eosinófilos. Nos indivíduos asmáticos, predomina-se o padrão Th2 que está associado à inflamação eosinofílica e na maior produção de IgE. Há ainda as células estruturais (células musculares lisas, epiteliais e fibroblastos) que fazem parte da estrutura das vias respiratórias, bem como secretam citocinas e fatores lipídicos (mediadores inflamatórios) (CASTELLANO *et al.*, 2017).

Não obstante a presença de tais células, há ainda mediadores inflama-tórios que estão diretamente relacionados ao quadro asmático. Assim, a acetilcolina, oriunda de nervos intrapulmonares, provoca constrição da musculatura lisa da via aérea, uma vez que estimula os receptores muscarínicos ali presentes. Outrossim, a histamina, potente bronco-constritor liberada pelos mastócitos, também está envolvida nesse processo tendo em vista a ação de alguns medicamentos no controle da doença (AUSIELLO & GOLDMAN, 2018).

Sob essa perspectiva, Kumar *et al.* (2013) afirmam que a prostaglandina D<sub>2</sub> (estimula broncoconstrição e vasodilatação) e o fator ativador de plaquetas (promove agregação plaquetária e liberação de histaminas)





também são mediadores inflamatórios envolvidos no processo patológico da asma. Do mesmo modo, o óxido nítrico, produzido pelas células das vias respiratórias, possui ação broncodilatadora, além de estar relacionado com a inflamação eosinofílica (AUSIELLO & GOLDMAN, 2018; CASTELLANO *et al.*, 2017).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações clínicas como a tosse, dispneia e sibilos são comuns em pacientes asmáticos. Durante uma crise esses sintomas podem ser exacerbados, e assim são indicativos da piora do quadro. Outros sintomas que podem aparecer são a falta de ar grave, a ansiedade e a sudorese (AUSIELLO & GOLDMAN, 2018).

O grau da crise, muitas vezes, não está relacionado com o grau de obstrução e sim com a natureza da patologia. Em crianças, a apresentação tende a ser diferente, podendo estar relacionada à saúde escolar, à higiene do local que ela habita, à sua alimentação, e ter maior gravidade com uma menor tolerância a hiperatividades (FELIX *et al.*, 2020).

Durante a avaliação do paciente é necessário observar a frequência respiratória, uma vez que é comum a taquipneia, observar-se, também, a oximetria de pulso que tende estar próximo a 90%. Para o exame físico o uso dos músculos acessórios da respiração, a hiperinflação do tórax, os sibilos e o hipertimpanismo são os achados mais frequentes de um paciente com essa doença (AUSIELLO & GOLDMAN, 2018).

## DIAGNÓSTICO

A precisão no diagnóstico da asma é um desafio no meio médico. Frente a sua

heterogeneidade de causas e de manifestações, o subdiagnóstico e o sobrediagnóstico são comuns, acarretando malefícios aos pacientes. Dessa forma, busca-se o melhor método de confirmação estando ele pautado na história clínica do paciente associado aos testes diagnósticos disponíveis na prática clínica (GINA, 2021).

O diagnóstico clínico da asma é baseado em um padrão característico de sintomas respiratórios, especificamente por um ou mais sintomas dos seguintes: dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico, em especial à noite ou nas primeiras horas da manhã, e limitação variável das vias aéreas expiratórias. Fatores associados como início dos sintomas na infância (acima de 2 anos), histórico ou história familiar de alergia, variabilidade dos sintomas e desencadeantes típicos aumentam a probabilidade do diagnóstico positivo para asma, entretanto não são específicos e nem estão associados a todos os subtipos de asma. Dessa forma, a variabilidade dos sintomas e sua inespecificidade dificultam a precisão do diagnóstico (DAINES *et al.*, 2019).

Os testes diagnósticos disponíveis na prática clínica são a espirometria (antes e após o uso de broncodilatador), os testes de broncoprovocação e as medidas seriadas de pico de fluxo expiratório. A confirmação do diagnóstico de asma é feita por um ou mais testes que confirmam a variabilidade excessiva na função pulmonar, sendo o mais comum a espirometria (MARANHÃO & CARVALHO, 2018).

### Espirometria

O exame fornece duas medidas importantes para o diagnóstico de limitação ao fluxo de ar expiratório das vias aéreas: volume expiratório forçado no primeiro



segundo (VEF<sub>1s</sub>), que é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada e a capacidade vital forçada (CVF), que é o volume eliminado em manobra expiratória forçada, desde a capacidade pulmonar máxima frente a inspiração máxima até a quantidade de ar que permanece nos pulmões após a exalação máxima. Indivíduos sem limitação de fluxo aéreo normalmente têm uma taxa de VEF<sub>1s</sub>/CVF >0.75 a 0.80. O diagnóstico é positivo quando esses valores estão abaixo do esperado indicando limitação do fluxo de ar (WU *et al.*, 2019).

Na espirometria com prova de reatividade brônquica, a relação VEF<sub>1s</sub>/CVF é medida, sendo que em caso de asma, tem-se uma diminuição importante dessa modalidade (<70%). São utilizados broncodilatadores a fim de verificar a reversibilidade do quadro obstrutivo e comprovar a doença e/ou fazer diagnósticos diferenciais. A resposta ao broncodilatador é considerada significativa e indicativa de asma quando o VEF<sub>1</sub> aumenta, pelo menos 200 mL e 12% de seu valor pré-broncodilatador ou 200 mL de seu valor pré-broncodilatador e 7% do valor previsto. Entretanto, em geral, os espirômetros disponíveis calculam apenas o valor percentual em relação ao VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador (WU *et al.*, 2019).

### Testes de broncoprovocação

Avaliam a presença e o grau de hiperresponsividade das vias aéreas através da indução da crise asmática por meio de agentes farmacológicos ou pelo exercício físico, avaliando o grau de alteração do VEF<sub>1s</sub>. Deste modo, caso haja asma, o VEF<sub>1s</sub> irá diminuir em 20%, indicando uma reação de hipersensibilidade brônquica. A

broncoprovocação com metacolina é o método mais utilizado, entretanto possui baixa especificidade e grande valor preditivo negativo, sendo de grande importância para exclusão do diagnóstico de asma (MARANHÃO & CARVALHO, 2018).

### Medidas seriadas do pico de fluxo expiratório

O pico de fluxo expiratório (PFE) condiz com o fluxo máximo frente a uma expiração forçada partindo da máxima insuflação pulmonar. Dessa forma, a manobra deve ser realizada por 3 vezes consecutivas através de espirômetros ou por medidores portáteis, de modo a relatar obstruções das grandes vias aéreas se as medidas obtiverem quedas sucessivas em seu valor, ou seja, se a amplitude de variação entre os maiores valores for >20%. É válido ressaltar que as medidas podem ser afetadas pela elasticidade torácica e pela força das musculaturas acessórias intrínseca do paciente, bem como pelo grau de insuflação pulmonar (MARANHÃO & CARVALHO, 2018).

### Testes de alérgenos

Apesar de não abranger todos os tipos de asma, os testes cutâneos com alérgenos e o imunoensaio para IgE específica do alérgeno é uma alternativa para o diagnóstico. Entretanto, a positividade dos testes não significa necessariamente que o alérgeno esteja relacionado aos sintomas apresentados (GINA, 2021).

### Fração de óxido nítrico exalado

É a medida da inflamação eosinofílica utilizada quando se suspeita de asma dessa etiologia, de modo que a concentração fracionária de óxido nítrico exalado está



associada aos níveis de escarro e eosinófilos no sangue (GINA, 2021).

## TRATAMENTO

Os objetivos de longo prazo do manejo da asma são alcançar um bom controle dos sintomas e minimizar o risco futuro de exacerbações, limitação fixa do fluxo de ar e efeitos colaterais do tratamento. Além disso, é de fundamental importância o estabelecimento de uma parceria entre o paciente e o profissional de saúde, fazendo uma abordagem de cuidado compartilhado, dando ao paciente um papel ativo no manejo de sua asma (ROTHE *et al.*, 2018).

A base do tratamento medicamentoso da asma é o uso de corticoide inalatório (CI) associado ou não a um  $\beta$ 2-agonista de longa duração (LABA). Esses medicamentos estão disponíveis para uso no Brasil em diversas dosagens e dispositivos inalatórios. Na prática clínica, a escolha da droga, do dispositivo inalatório e da respectiva dosagem é individualizada, devendo ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório, no julgamento clínico e na disponibilidade do medicamento. Sendo assim, não existe uma droga, dose ou dispositivo inalatório que se aplique indistintamente a todos os asmáticos, devendo então considerada a individualidade de cada pessoa, considerando os riscos e benefícios de cada droga a ela (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da asma podem ser classificados em: medicamentos de crise (ou de resgate), utilizados na presença de sintomas agudos,

atuando de forma rápida na broncoconstrição, e medicamentos de manutenção, que são de uso contínuo por períodos variáveis, atuando no processo inflamatório (LENZ *et al.*, 2012).

Segundo Pinto *et al.* (2016), o tratamento é dividido em cinco etapas propostas pela *Global Initiative for Asthma* (GINA), sendo que cada paciente deve ser alocado para uma dessas etapas de acordo com o tratamento atual e o seu nível de controle.

### **Etapa 1: medicação de resgate para o alívio dos sintomas**

Medicamentos indicado para pacientes que têm sintomas ocasionais, duas vezes ou menos por semana e de curta duração. Para a maioria dos pacientes nessa etapa, utiliza-se um  $\beta$ 2-agonista de início rápido de ação (salbutamol, fenoterol ou formoterol). Como alternativas estão anticolinérgicos inalatórios,  $\beta$ 2-agonista oral ou teofilina oral, sendo que os medicamentos orais têm um início de ação mais lento e um maior risco de efeitos adversos (PINTO *et al.*, 2016).

### **Etapa 2: medicação de alívio mais um único medicamento de controle**

A primeira escolha para esse grupo de pacientes é o uso de CI em doses baixas. Para aqueles que não conseguem utilizar a via inalatória ou que têm efeitos adversos intoleráveis com o uso de CI, a alternativa são os antileucotrienos (PINTO *et al.*, 2016).

### **Etapa 3: medicação de alívio mais um ou dois medicamentos de controle**

A primeira escolha é a associação de um CI em doses baixas a um  $\beta$ 2-agonista inalado de ação prolongada. Um  $\beta$ 2-agonista de início rápido de ação é utilizado para o alívio



de sintomas, quando necessário. Pode ser utilizada a alternativa de aumentar a dose do corticóide inalado no lugar da associação de um  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada. Outras opções são a adição de um antileucotrieno ao corticóide inalado em doses baixas ou a adição de teofilina, nessa ordem (PINTO *et al.*, 2016).

#### **Etapa 4: medicação de alívio mais dois ou mais medicamentos de controle**

A principal opção é a associação de CI em doses médias ou altas a um  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada. As alternativas são adicionar um antileucotrieno ou teofilina à associação descrita (PINTO *et al.*, 2016).

#### **Etapa 5: medicação de alívio mais medicação de controle adicional**

A principal opção é adicionar corticoide oral (CO) às outras medicações de controle que já estão sendo utilizadas, sempre considerando os efeitos adversos potencialmente graves dessa classe de medicamentos. Esse esquema somente deve ser empregado para pacientes com asma não controlada na etapa 4, que apresentam manutenção de limitação de suas atividades de vida diária e exacerbações frequentes (desde que tenham adesão ao tratamento questionada e verificada). A dose do CO deve ser a menor possível para manter o controle da doença e os potenciais efeitos adversos esclarecidos e discutidos com o paciente. A adição de anti-IgE para pacientes atópicos é uma alternativa ao CO nessa etapa do tratamento, com o objetivo de melhorar o controle da asma e reduzir o risco de exacerbações (PINTO *et al.*, 2016).

### **MANEJO DA ASMA GRAVE**

A asma grave é definida como aquela que permanece não controlada com o tratamento

máximo otimizado ou que necessita desse tratamento para evitar que a doença se torne não controlada (na tentativa de reduzir a dose de CI ou CO), apesar da supressão ou minimização dos fatores que pioram o controle da asma (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

#### ***Tiotrópio***

O brometo de tiotrópio, na dose de 5  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , está indicado como terapia adjuvante para asmáticos com idade  $> 6$  anos com asma não controlada nas etapas 4 e 5 da GINA. Em pacientes com doença menos grave (etapa 3), o tiotrópio pode ser uma opção alternativa ao uso de LABAs, quando esses não são bem tolerados pelos pacientes, apresentam um maior risco de eventos adversos ou são ineficazes (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

#### ***Omalizumabe***

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, aprovado no Brasil, e indicado na etapa 5 para o tratamento da asma alérgica grave. O omalizumabe está indicado para portadores de asma grave com idade  $\geq 6$  anos (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

#### ***Mepolizumabe***

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a IL-5 de se ligar aos seus receptores nos eosinófilos e, consequentemente, reduz a inflamação eosinofílica. O mepolizumabe está indicado no Brasil para o tratamento da asma grave eosinofílica a partir de 6 anos de idade, na etapa 5 de tratamento (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

#### ***Benralizumabe***





O benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1-kappa, indicado como terapia adicional em portadores de asma eosinofílica grave. Ao ligar-se ao receptor alfa da interleucina 5, leva à apoptose do eosinófilo, determinando uma rápida e quase completa depleção dos níveis de eosinófilos séricos. O benralizumabe é indicado no Brasil a partir dos 18 anos de idade na etapa 5 do tratamento (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

### ***Corticóide oral em baixas doses***

O CO pode ser utilizado como terapia adicional em pacientes com asma grave não controlada na etapa 5. Mas, para iniciar o uso de CO de manutenção, é fundamental primeiro rever com o paciente todas as condições que podem estar associadas à falta de resposta ao tratamento da asma (medicações em uso, adesão, técnica inalatória, comorbidades e exposições). Seu uso prolongado pode causar efeitos adversos graves, entre eles, retardo do crescimento em crianças, glaucoma, catarata, diabetes mellitus, osteoporose, infecções e bloqueio do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, com isso para ser utilizado deve-se avaliar bem os riscos e benefícios (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Podem ser adotadas algumas estratégias, como o uso do CO em baixas doses ( $\leq 7,5$  mg de prednisolona) e/ou em dias alternados para minimizar os riscos de efeitos adversos. Após o uso prolongado de CO ( $> 3$  meses), o paciente deve ser monitorado permanentemente, devido ao risco de insuficiência adrenal aguda em casos de trauma, doenças agudas ou cirurgia (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

## **Outras abordagens no manejo da asma**

### ***Controle ambiental***

A prevenção de gatilhos que podem desencadear a asma deve ser feita para que haja um melhor gerenciamento e controle dela, sendo que os fatores desencadeantes podem variar em cada indivíduo. Enfatiza-se a prevenção do fumo passivo e a cessação do tabagismo. Além disso, pacientes com sobrepeso ou obesos devem ser aconselhados sobre redução de peso, e todos os pacientes devem ser encorajados a consumir uma dieta saudável (WU *et al.*, 2019).

### ***Vacinas***

No Brasil, a vacinação contra influenza está indicada para pacientes com asma, uma vez que o vírus está associado à maior morbidade nesses pacientes. Além disso, asmáticos são mais susceptíveis à infecção pneumocócica, especialmente aqueles com asma grave. As vacinas antipneumocócicas (polissacarídica 23-valente e conjugada 10-valente) estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para indivíduos com asma persistente moderada e grave (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

### ***Imunoterapia***

Pode ser realizada imunoterapia como opção aos asmáticos com um componente alérgico proeminente. A administração é feita por via subcutânea ou sublingual (PIZZICHINI *et al.*, 2020).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil Medicina**. 25ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 1030 p.
- CARVALHO, R. R. *et al.* **Clínica Médica: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva**. 2ª Ed. Barueri: Manoele, 2016. 631 p.
- CASTELLANO, A. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 19ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. 6937 p.
- DAINES, L. *et al.* Revisão sistemática de modelos de previsão clínica para apoiar o diagnóstico de asma na atenção primária. **NPJ medicina respiratória de atenção primária**, v.29, n.1, p.19, 2019.
- ENILARI, O.; SINHA, S. The global impact of asthma in adult populations. **Annals of Global Health**, v. 85, n. 1, p. 1-7, 2019.
- FELIX, A. F. S. *et al.* Control del asma infantil: principales factores asociados. **Enferm. glob.**, Murcia, v. 19, n. 57, p. 1-41, 2020.
- FERNANDES, S. S. C. *et al.* Fatores associados à expressão da asma em adolescentes - 2018. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 1, p. 12-17, 2018.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. Fontana: GINA, 2021. 21-27p.
- KUMAR, V. *et al.* **Robbins patologia básica**. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 485p.
- LENZ, M. L. M. *et al.* Asma na infância e em adultos. In: GUSSO, G.; LOPES, J. M. C. **Tratado de medicina de família e comunidade**. v.2. Porto Alegre: Artmed, 2012. p.1170-1182
- MARANHÃO, A. A., CARVALHO S.R.S. Aplicação dos testes de função pulmonar no diagnóstico e manejo da asma. **Pulmão RJ**. V.27, n.1, p.89-92, 2018.
- PINTO, R. M. C. *et al.* Asma. In: MARTINS, M. A. *et al.* **Clínica Médica: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva**. 2 ed. Barueri: Manole, 2016. p.629-646.
- PITCHON, R. R. *et al.* Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period - 2020. **J Pediatr**, v. 96, n. 4, p. 432-438, 2020.
- PIZZICHINI, M. M. M. *et al.* Recomendações para o manejo a asma da sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia - 2020. **J Bras Pneumol**, v. 46, n.1, p. 1-16, 2020.
- ROTHER, T. *et al.* Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines of Zurich, Switzerland. **S. Karger AG, Basel**, v.95, p.364–380, 2018.
- SOUZA, E. C. C. *et al.* Índice de massa corpórea, asma e sintomas respiratórios: um estudo de base populacional - 2020. **J Bras Pneumol**, v. 46, n. 1, p. 1-8, 2020.
- WU, T. D. *et al.* Asthma in the Primary Care Setting. **The Medical clinics of North America**, v.103, n.3, p.435–452, 2019.



## ÍNDICE REMISSIVO

- Anemia Carencial, 1*  
*Anemia Ferropriva, 1*  
*Asma, 202*  
*Atenção Básica, 1*  
*Atenção Primária à Saúde, 42, 51, 64*  
*Broncoconstrição, 202*  
*Cálculos Renais, 188*  
*Cândida, 17*  
*Candidíase, 17*  
*Cistite, 73*  
*Conjuntivite bacteriana, 80*  
*Dermatite Alérgica de Contato, 87*  
*Dermatite Atópica, 87*  
*Diabetes Mellitus, 64*  
*Disúria, 73*  
*Doença do Refluxo Gastroesofágico, 115*  
*Doença Inflamatória Pélvica, 96*  
*Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, 105*  
*Doenças Comuns na Infância, 9*  
*Doenças da Glândula Tireoide, 149*  
*Doenças do Aparelho Urinário, 73*  
*Doenças do Sistema Digestório, 25*  
*Doenças Parasitárias, 33*  
*Doenças Urológicas, 165*  
*Dor Abdominal, 96*  
*Dor generalizada, 124*  
*Dor Torácica, 158*  
*Eczema, 87*  
*Enfisema Pulmonar, 105*  
*Estroma Conjuntival, 80*  
*Fibromialgia, 124*  
*Fungo, 173*  
*Gardnerella, 133*  
*Gastrite, 25*  
*Giárdia, 33*  
*Giardíase, 33*  
*Glândula Tireoide, 141*  
*Gota, 42*  
*Helicobacter pylori, 25*  
*Hipersensibilidade, 180*  
*Hipertensão, 51*  
*Hipertensão/terapêutica, 51*  
*Hipertireoidismo, 141*  
*Hiperuricemia, 42*  
*Hipotireoidismo, 149*  
*Hormônios Tireóideos, 141*  
*Infecção por Malassezia furfur, 173*  
*Infecções de Vias Aéreas, 9*  
*Infecções Fúngicas, 17*  
*Infecções Sexualmente Transmissíveis, 96, 133*  
*Lesões Cutâneas, 195*  
*Mucosa Nasal, 180*  
*Nefrolitíase, 188*  
*Olho Vermelho, 80*  
*Pielonefrite, 165*  
*Pirose, 115*  
*Pitíriase Versicolor, 173*  
*Pneumonia Adquirida na Comunidade, 158*  
*Regurgitação, 115*  
*Reumatismo Muscular, 124*  
*Rinite Alérgica, 180*  
*Sistema Urinário, 165*  
*Sons Respiratórios, 202*  
*Streptococcus Pneumoniae, 158*  
*Tabagismo, 105*  
*Terapêutica, 64*  
*Tireoide, 149*  
*Urgências Urológicas, 188*  
*Vacina, 195*  
*Vaginose Bacteriana, 133*  
*Vírus Sincicial Respiratório, 9*  
*Vírus Varicela Zóster, 195*