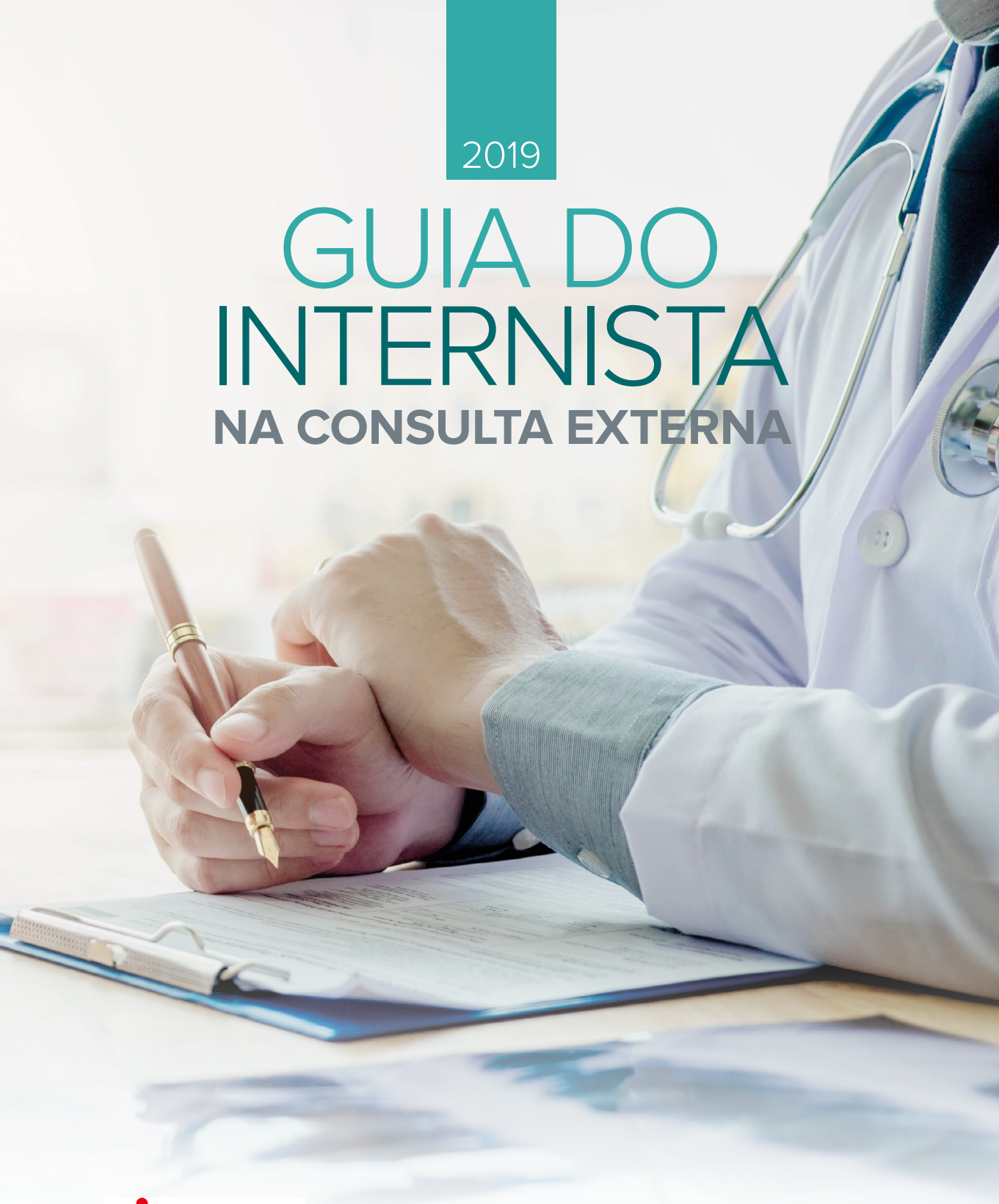
2019

GUIA DO INTERNISTA

NA CONSULTA EXTERNA



SPMI NIMI NÚCLEO DE INTERNOS DE MEDICINA INTERNA

SPMI Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

SPMI NEForMI NÚCLEO DE ESTUDOS DE FORMAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

2019

GUIA DO INTERNISTA

NA CONSULTA EXTERNA

SPMI NIMI NÚCLEO DE INTERNOS DE MEDICINA INTERNA

SPMI Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

SPMI NEForMI NÚCLEO DE ESTUDOS DE FORMAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENAÇÃO GERAL:
Ricardo Fernandes

EDIÇÃO:
António Martins Baptista

COORDENAÇÃO DOS CAPÍTULOS:

NEUROLOGIA › *Sara Camões*
CARDIOVASCULAR › *Ricardo Fernandes*
PNEUMOLOGIA › *Vasco Evangelista*
GASTROENTEROLOGIA › *João Pedro Gomes*
NEFROLOGIA / UROLOGIA › *Ana Vaz Cristino*
ENDOCRINOLOGIA › *Nuno Bernardino Vieira*
DOENÇAS AUTOIMUNES / REUMATOLOGIA › *Gilberto Pires Rosa*
INFECCIOLOGIA › *Ana Vaz Cristino*
HEMATOLOGIA › *Milton Camacho*
ONCOLOGIA › *Sara Pereira*
GERIATRIA › *Mariana Alves*
NUTRIÇÃO › *Ricardo Marinho*
OUTROS › *Ricardo Fernandes*

DESIGN E PAGINAÇÃO:
Círculo Médico
Soluções de Marketing em Saúde

IMPRESSÃO E ACABAMENTO:
LouresGráfica

EXEMPLARES:
3000

EDIÇÃO 2019

DEPÓSITO LEGAL:
463025/19

AUTORIA INSTITUCIONAL:

SPMI NIMI NÚCLEO DE INTERNOS DE MEDICINA INTERNA

PATROCÍNIO CIENTÍFICO:

SPMI Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

SPMI NEForMI NÚCLEO DE ESTUDOS DE FORMAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

APOIO INTEGRAL:

BAYER

ÍNDICE

Prefácio | *António Martins Baptista* (Internista e Editor dos Guias do Internista) 15

NEUROLOGIA

Cefaleias | *Sara Camões* (ULSM) 17

Demências | *João Rosinhas* (ULSM) 21

Epilepsia | *Ana Marçal* (ULSM) 26

Doença Cerebrovascular | *Carla Maia* (ULSM) 31

Mononeuropatia Multiplex | *Fátima Silva* (ULSM) 36

Polineuropatia | *Fátima Silva* (ULSM) 43

Doenças Neuromusculares | *Ana Afonso* (ULSM) 49

CARDIOVASCULAR

Exame Físico Cardiovascular | *Margarida Cruz, Lígia Santos* (CHTS) 57

Prevenção Primária dos Fatores de Risco Vascular | *Sara Almeida Pinto* (CHVNGE) 67

Abordagem das Dislipidemias | *Ricardo Fernandes* (CHVNGE) 75

Hipertensão Arterial | *Fátima Leal Seabra* (CHVNGE) 86

Doença Cardíaca Isquémica Crónica | *Lúcia Guedes* (CHEDV) 97

Valvulopatias | *Sérgio Pina, Teresa Salero* (CHUA) 105

Miocardiopatias | *Catarina Machado* (HSEIT) 108

Miocardites e Doenças do Pericárdio | *Pedro Tavares* (CHL) 119

Insuficiência Cardíaca | *Ana Raquel Ramos* (CHVNGE) 126

Disritmias | *Vasco Oliveira Neves, Tiago Gama Ramires* (HES) 133

Fibrilhação Auricular (FA) | *António Grilo Novais, Cátia Cabral, Joana Capelo* (CHTV) 141

Síncope | *Manuel Barbosa* (ULSAM) 144

Pacemakers e Terapêutica de Ressincronização Cardíaca | *Petra Monteiro* (CHVNGE) 148

Tromboembolismo Pulmonar | *Érico Costa* (CHEDV) 153

Hipertensão Pulmonar | *Tânia Afonso* (ULSNE) 158

Fármacos com Ação Cardiovascular Usados em Ambulatório | *Paulo Almeida* (CHBV) 171

PNEUMOLOGIA

Asma | *Maria Maia* (HBA) 189

Pneumonites de Hipersensibilidade | *Isabel Araújo* (HBA) 194

Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) | *Ana Teresa Padrão* (HBA) 200

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) | *Rodolfo Gomes* (HBA) 206

Síndrome de Sobreposição Asma/DPOC (ACOS) | *Maria Maia, Rodolfo Gomes* (HBA) 213

Doenças Pulmonares do Interstício | *Inês Mendes* (HBA) 215

Abcesso Pulmonar | *Virgínia Visconti* (HBA) 223

Bronquiectasias | *Virgínia Visconti* (HBA) 226

Doenças do Mediastino | *Yasmin Mamade* (HBA) 229

Doenças da Pleura | *Yasmin Mamade* (HBA) 232

GASTROENTEROLOGIA

Cirrose | *Sofia Brazão, Teresa Vaio* (CHUC) 237

Esteatohepatite Não Alcoólica | *Jorge Leitão* (CHUC) 242

Doença Hepática Alcoólica | *Suzana Calretas* (CHUC) 246

Hepatite B Crónica | *Armando Carvalho* (CHUC) 251

Hepatite C Crónica | *Armando Carvalho* (CHUC) 254

Hepatite Autoimune | *Adélia Simão* (CHUC) 257

Doença de Wilson | *João Pedro Gomes* (CHUC) 262

Hemocromatose | *Vânia Borba* (CHUC) 267

Colangite Biliar Primária | *Arsénio Santos* (CHUC) 272

Nódulos Hepáticos | *Joana Espírito Santo* (CHUC) 276

Diarreia Crónica | *Mariana Aguiar Gonçalves* (CHUC) 288

Doença Celíaca | *Ana Rita Nogueira* (CHUC) 293

Doença Inflamatória Intestinal | *Diana Martins Oliveira* (CHUC) 298

NEFROLOGIA / UROLOGIA

Lesão Renal Aguda | *Ana Rafael* (CHTMAD) 305

Doença Renal Crónica | *João Rosinhas* (ULSM) 310

Nefrolitíase | *Helena Gonçalves* (CHTMAD) 315

Abordagem das Massas Renais | *Anusca Paixão, Rita Silva* (CHTMAD) 321

ENDOCRINOLOGIA

DIABETES

Classificação, Diagnóstico e Complicações da Diabetes *Mellitus*
Natacha Silveira, Francisco Adragão (CHUA) 327

Terapêutica da Diabetes | *Natacha Silveira, Francisco Adragão* (CHUA) 328

Abordagem da Hipoglicemia | *Natacha Silveira, Francisco Adragão* (CHUA) 330

DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS CRÓNICOS

Hiponatrémia | *Miguel Seixal* (CHUA) 332

Hipocaliémia | *Miguel Seixal* (CHUA) 334

Hipercaliémia | *Miguel Seixal* (CHUA) 336

Hipomagnesémia | *Miguel Seixal* (CHUA) 338

PATOLOGIA DAS PARATIROIDES E METABOLISMO FOSFOCÁLCIO

Hipocalcémia | *Liliana Pedro* (CHUA) 339

Hipercalcémia | *Liliana Pedro* (CHUA) 341

Hipofosfatémia | *Liliana Pedro* (CHUA) 343

Hiperfosfatémia | *Liliana Pedro* (CHUA) 345

Hipoparatiroidismo Primário | *Nina Fernandes* (CHUA) 346

Hiperparatiroidismo Primário | *Nina Fernandes* (CHUA) 349

Hipovitaminose D | *Nina Fernandes* (CHUA) 351

Osteoporose | *Nina Fernandes* (CHUA) 353

Doença de Paget | *Liliana Pedro* (CHUA) 356

PATOLOGIA TIROIDEIA

Patologia Nodular da Tiroide | *Alexandra Ávila* (CHUA) 358

Tiroidites | *Alexandra Ávila* (CHUA) 361

Hipotiroidismo | *Alexandra Ávila* (CHUA) 364

Hipertiroidismo | *Alexandra Ávila* (CHUA) 365

ALTERAÇÕES DA SUPRA-RENAL

Incidentaloma da Supra-Renal | *Marta Duarte* (CHUA) 368

Insuficiência Primária da Supra-Renal (Doença de Addison) | *José Sousa* (CHUA) 370

Síndrome de Cushing | *Marta Duarte* (CHUA) 371

Terapêutica Crónica com Corticoides | *Marta Duarte* (CHUA) 373

Hiperaldosteronismo Primário | *José Sousa* (CHUA) 374

Feocromocitoma e Paragangliomas | *José Sousa* (CHUA) 377

DISTÚRBIOS DAS GÓNADAS

Amenorreia Primária e Secundária | *Margarida Freitas* (CHUA) 379

Síndrome dos Ovários Poliquísticos | *Nádia Fernandes* (CHUA) 382

Hipogonadismo Masculino e Feminino | *Nádia Fernandes* (CHUA) 384

Hirsutismo | *Nádia Fernandes* (CHUA) 388

Menopausa e Terapêutica Hormonal de Substituição | *Margarida Freitas* (CHUA) 389

DISTÚRBIOS DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

Incidentaloma da Hipófise | *Vera Luís* (CHUA) 392

Panhipopituitarismo | *Vera Luís* (CHUA) 394

Hiperprolactinémia | *Olga Silva* (CHUA) 396

Acromegalia | *Olga Silva* (CHUA) 399

Diabetes Insípida | *Olga Silva* (CHUA) 401

OUTROS

Tumores Carcinoides | *Teresa Ferreira* (CHUA) 404

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 | *Teresa Ferreira* (CHUA) 406

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 | *Teresa Ferreira* (CHUA) 407

DOENÇAS AUTOIMUNES / REUMATOLOGIA

Exame Físico Reumatológico | *Rosa Ferreira* (CHVNGE) 409

Lúpus Eritematoso Sistémico | *Ana Reis* (HBA) 416

Síndrome Antifosfolipídica | *Gilberto Pires da Rosa* (CHUSJ) 422

Síndrome de Sjögren | *Sara Ferreira* (CHUSJ) 427

Esclerose Sistémica | *Inês Neto* (CHEDV) 436

Artrite Reumatoide | *Ricardo Marques/José Costa* (CHUC/CHUSJ) 444

Doença de Behçet | *Arsénio Barbosa* (CHUSJ) 450

Sarcoidose | *Catarina Costa* (CHLC) 453

Doença Mista do Tecido Conjuntivo | *Cristina Correia* (CHUSJ) 456

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas | *Patrícia Gomes Pereira, Inês Ferreira* (CHLO) 462

Vasculites Associadas a Anticorpos Anticitoplasma do Neutrófilo (VAA) | *Adelaide Spínola* (HCF) 468

Poliarterite Nodosa | *Fábia Patinha* (CHEDV) 476

Arterite de Células Gigantes e Polimialgia Reumática | *Arsénio Barbosa* (CHUSJ) 480

Arterite de Takayasu | *José Costa* (CHUSJ) 483

Crioglobulinemia | *Gilberto Pires da Rosa* (CHUSJ) 486

Espondilite Anquilosante | *Elsa Meireles* (CHEDV) 490
Artrites Psoriática e Reativa | *Patrícia Gomes Pereira, Inês Ferreira* (CHLO) 495
Imunodeficiência Comum Variável | *Ana Raquel Freitas* (CHEDV) 501
Doença relacionada com IgG4 | *Paula Ferreira* (CHVNGE) 508
Colangites Autoimunes | *Ana Margarida Ribeiro* (CHUSJ) 510
Pênfigo e Penfigoide | *Gabriel Atanásio* (CHVNGE) 518
Autoanticorpos nas Doenças Autoimunes Sistémicas | *Carolina Barros* (HCF) 520
Fármacos nas Doenças Autoimunes | *Ana Luísa Cunha* (CHUSJ) 522

INFECCIOLOGIA

Plano Nacional de Vacinação | *Márcia Souto* (CHTMAD) 525
Doenças do Viajante | *Carmen Pais* (CHTMAD) 531
Febre Sem Foco | *Andreia Costa* (CHTMAD) 535
Interpretação dos Principais Exames Serológicos nas Doenças Infecciosas *Ana Cristino* (CHTMAD) 542
Zoonoses | *Joana Calvão* (CHTMAD) 553
Tuberculose | *Cristina Lameirão* (CHTMAD) 558
Sífilis | *Cátia Canelas* (CHTMAD) 565
Infeção VIH | *António Ferreira* (ULSAM) 570
Hepatites víricas | *Renata Silva* (CHTMAD) 577

HEMATOLOGIA

Adenopatias | *Ana Rita Rodrigues, Filipe Filipe* (CHLN) 593
Esplenomegalia e Hepatomegalia | *Inês Goulart, Inês Martins* (CHLN) 596
Eletroforese de Proteínas | *Milton Camacho* (CHLN) 600
Anemia | *Laura Pereira, Filipe Filipe* (CHLN) 602
Policitémia | *Laura Pereira, Filipe Filipe* (CHLN) 604
Leucocitose | *Joana Vieira, Ana Vagos Mata* (CHLN) 606
Leucopénia | *Joana Vieira, Ana Vagos Mata* (CHLN) 609
Trombocitose e Trombocitopénia | *Tiago Petrucci* (CHLN) 615
Hipocoagulação | *Afonso Nunes Ferreira, Nelson Cunha* (CHLN) 623

ONCOLOGIA

Oncologia | *Joana Barros, Sara Pereira* (CHMA) 627
Abordagem das Neutropenias Febris | *Ricardo Fernandes* (CHVNGE) 636

GERIATRIA

Avaliação Geriátrica Global
Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN) 649

Principais Síndromes Geriátricas
Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN) 656

Critérios de Beers
Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN) 668

Critérios STOPP/START | *Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento* (CHLN) 669

NUTRIÇÃO

Rastreio e Avaliação Nutricional | *Ricardo Marinho / Ana Pessoa* (CHUP/CHMA) 675

Doença Crónica Associada à Adiposidade
Ricardo Marinho / Ana Pessoa (CHUP/CHMA) 681

Suplementação Oral | *Ricardo Marinho / Ana Pessoa* (CHUP/CHMA) 685

Suporte Nutricional em Situações Específicas
Ricardo Marinho / Ana Pessoa (CHUP/CHMA) 689

OUTROS

Comunicação Clínica - Princípios Básicos
Fátima Leal Seabra / Filipa Bianchi de Aguiar (CHVNGE/CHLO) 697

Gestão de Dor em Ambulatório | *Isabel Taveira* (ULSLA) 703

Avaliação Pré-operatória | *Fábio Murteira* (CHVNGE) 713

Autores

Adelaide Spínola (HCF - Hospital Central do Funchal)

Adélia Simão (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Afonso Nunes Ferreira (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Alexandra Ávila (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Ana Afonso (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Ana Cristino (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Ana Luísa Cunha (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Ana Marçal (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Ana Margarida Ribeiro (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Ana Pessoa (CHMA - Centro Hospitalar Médio Ave)

Ana Rafael (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Ana Raquel Freitas (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Ana Raquel Ramos (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Ana Reis (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Ana Rita Nogueira (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Ana Rita Rodrigues (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Ana Teresa Padrão (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Ana Vagos Mata (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

André Rodrigues (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Andreia Costa (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

António Ferreira (ULSAM - Unidade Local de Saúde do Alto Minho)

António Grilo Novais (CHTV - Centro Hospitalar Tondela Viseu)

Anusca Paixão (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Armando Carvalho (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Arsénio Barbosa (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Arsénio Santos (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Carla Maia (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Carmen Pais (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Carolina Barros (HCF - Hospital Central do Funchal)

Catarina Costa (CHLC - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Santo António dos Capuchos)

Catarina Machado (HSEIT - Hospital Santo Espírito da Ilha Terceira)

Cátia Cabral (CHTV - Centro Hospitalar Tondela Viseu)

Cátia Canelas (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Cristina Correia (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Cristina Lameirão (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Diana Martins Oliveira (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Elsa Meireles (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Érico Costa (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Fábia Patinha (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Fábio Murteira (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Fátima Leal Seabra (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Fátima Silva (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Filipa Bianchi de Aguiar (CHLO - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de São Francisco Xavier)

Filipe Filipe (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Francisco Adragão (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Gabriel Atanásio (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Gilberto Pires da Rosa (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Helena Gonçalves (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Inês Ferreira (CHLO - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital São Francisco Xavier)

Inês Goulart (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Inês Martins (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Inês Mendes (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Inês Neto (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Isabel Araújo (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Isabel Taveira (ULSLA - Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano)

Joana Barros (CHMA - Centro Hospitalar do Médio Ave)

Joana Capelo (CHTV - Centro Hospitalar Tondela Viseu)

Joana Calvão (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Joana Espírito Santo (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Joana Vieira (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

João Pedro Gomes (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

João Rosinhas (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Jorge Leitão (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

José Costa (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

José Sousa (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Laura Pereira (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Lígia Santos (CHTS - Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Hospital Padre Américo)

Liliana Pedro (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Lúcia Guedes (CHEDV - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Hospital Santa Maria da Feira)

Manuel Barbosa (ULSAM - Unidade Local de Saúde do Alto Minho)

Márcia Souto (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Margarida Cruz (CHTS - Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Hospital Padre Américo)

Margarida Freitas (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Maria Maia (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Mariana Aguiar Gonçalves (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Mariana Alves (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Marta Duarte (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Miguel Seixal (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Milton Camacho (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Nádia Fernandes (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve

Natacha Silveira (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Nelson Cunha (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Nina Fernandes (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Olga Silva (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Patrícia Gomes Pereira (CHLO - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital São Francisco Xavier)

Paula Ferreira (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Paulo Almeida (CHBV - Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Hospital de Aveiro)

Pedro Tavares (CHL - Centro Hospitalar de Leiria)

Petra Monteiro (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Renata Silva (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Ricardo Fernandes (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Ricardo Marinho (CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto)

Ricardo Marques (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Rita Silva (CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Rodolfo Gomes (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Rosa Ferreira (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Sara Almeida Pinto (CHVNGE - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho)

Sara Camões (ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos)

Sara Ferreira (CHUSJ - Centro Hospitalar e Universitário de São João)

Sara Pereira (CHMA - Centro Hospitalar do Médio Ave)

Sara Sarmento (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Sérgio Pina (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Sofia Brazão (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Suzana Calretas (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Tânia Afonso (ULSNE - Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE)

Teresa Ferreira (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Teres*a Salero* (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Teresa Vaio (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Tiago Gama Ramires (HES - Hospital Espírito Santo de Évora)

Tiago Petrucci (CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria)

Vânia Borba (CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Vasco Oliveira Neves (HES - Hospital Espírito Santo de Évora)

Vera Luís (CHUA - Centro Hospitalar Universitário do Algarve)

Virgínia Visconti (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Yasmin Mamade (HBA - Hospital Beatriz Ângelo)

Prefácio

António Martins Baptista (Internista e Editor dos Guias do Internista)

Em 2008, por ocasião do Ano do Jovem Internista, a SPMI implementou uma série de iniciativas que tiveram o sucesso necessário para perdurarem até hoje, passados que são 11 anos.

Entre eles estavam o Curso de Urgências, com recurso a simulação e a prática de técnicas invasivas, que continua a ser realizado anualmente no Funchal, sempre com enorme procura, o Curso de Geriatria, incialmente realizado no Hospital do Divino Espírito Santo, em Ponta Delgada e que agora vai passeando pelo País, com uma afluência crescente, e a publicação do Guia do Jovem Internista, companheiro de bolso de internos, internistas e outros especialistas, jovens e menos jovens, lusófonos, espalhados pelo Mundo, que só veria luz em 2009.

As três edições do Guia do Jovem Internista, escritas integralmente por internos de Medicina Interna, embora supervisionadas por seniores, têm agora neste Guia do Internista na Consulta Externa o seu primeiro sucedâneo. Pela primeira vez a iniciativa partiu diretamente do Núcleo de Internos de Medicina Interna (NIMI), bem como todo o trabalho organizativo e de escrita, entrando os seniores apenas na fase de revisão e edição. Esta publicação não pretende ser de bolso, pela sua extensão programática e pela natureza da própria Consulta Externa. Também pela primeira vez se deixa cair o termo "Jovem", uma vez que este guia, tal como os anteriores, será usado pelos internistas de todas as idades.

Ao NIMI e ao principal obreiro deste livro, Dr. Ricardo Fernandes, o meu obrigado, em nome de todos os internistas lusófonos, que dele seguramente tirarão o maior proveito.

NEUROLOGIA

Cefaleias

Sara Camões (ULSM)

A maioria da população sofre ocasionalmente de cefaleias, podendo coexistir vários tipos no mesmo doente. Apesar de não ser uma queixa que leve diretamente à referenciação à consulta de Medicina Interna, é extremamente frequente nos doentes que observamos.

Abordagem inicial

Uma anamnese completa e exame físico adequado auxiliam o diagnóstico diferencial entre causas primárias e secundárias.

Anamnese	
Tempo	• Há quanto tempo surgiu a cefaleia? • Qual é a frequência e qual é o padrão temporal (episódica ou ininterrupta)? • Qual é a duração?
Caracterização	• Intensidade da dor? • Natureza e qualidade da dor? • Local de início e irradiação da dor? • Sintomas associados?
Causas	• Fatores predisponentes? • Fatores agravantes e/ou de alívio? • História familiar de cefaleia semelhante?
Adaptação	• O que faz durante a cefaleia? • Em que medida limita ou impede a atividade? • Que medicação foi utilizada, de que forma e com que efeito?
Estado de saúde entre crises	• Sintomas residuais ou persistentes? • Ansiedades e receios sobre as crises e/ou as suas causas?

A presença de sinais e sintomas de alarme indicia patologia subjacente grave e exige neuroimagem.

Sinais e sintomas de alarme
Papiledema, sinais neurológicos focais e/ou convulsões
Febre com ou sem rigidez da nuca
Hipertensão grave (TAS 180 mmHg e/ou TAD >120 mmHg)
Início súbito e intenso, associada ao exercício e/ou manobras que aumentem a pressão intracraniana
Estado de imunodepressão (neoplasia, infeção VIH ou imunodeficiências)
Trauma associado
Aura que dure mais de 1h e/ou não reverta espontaneamente

A **tomografia** é o método mais utilizado pela sua disponibilidade. Quando pertinente, nomeadamente na suspeita de infeção SNC (Sistema Nervoso Central) ou hemorragia subaracnoideia, e na ausência de contraindicações, o estudo deve ser completado com **punção lombar.**

Cefaleias primárias

A **cefaleia tipo tensão** é a forma mais comum. Pode ser unilateral, mas é frequentemente caracterizada por uma pressão bilateral leve a moderada sem outros sintomas associados.

A **enxaqueca** é a segunda mais frequente, podendo existir com ou sem aura (= alterações visuais como hemianópsia ou um escotoma que se expande, parestesias unilaterais e disfasia que duram <1h e são reversíveis). Défices neurológicos sustentados não devem ser atribuídos à enxaqueca!

A **cefaleia em salvas** é rara e caracteriza-se por dor unilateral excruciante, sobretudo retro-orbitária, associada a sintomas autonómicos ipsilaterais. Há tendência a vários episódios no mesmo dia, sobretudo à noite.

	Cefaleia tipo tensão (CTT)	Enxaqueca	Cefaleia em salvas
Padrão temporal	**CTT episódica:** • Episódios recorrentes que duram entre horas a dias • Frequência de 1-14 dias por mês • Sem sintomas entre as crises **CTT crónica:** • Duração 15 ou mais dias por mês (muitas vezes diária e incessante)	• Episódios recorrentes que duram entre 4h a 3 dias • Frequência: 1-2 vezes/mês • Sem sintomas entre as crises	**Cefaleia em salvas episódica:** • Crises 15-180 minutos, com recorrência frequente (tipicamente várias por dia), em acessos que duram entre 6 a 12 semanas, 1 vez por ano ou de 2 em 2 anos **Cefaleia em salvas crónica:** • Semelhante, mas sem remissões
Características típicas da cefaleia	• Pode ser unilateral, mas costuma ser generalizada • Tipicamente descrita como pressão ou aperto	• Frequentemente unilateral e/ou pulsátil	• Estritamente unilateral, em torno dos olhos
Intensidade da cefaleia	• Tipicamente ligeira a moderada	• Tipicamente moderada a severa	• Muito severa
Sintomas associados	• Nenhum (a CTT crónica poderá acompanhar-se de náuseas)	• Náuseas e/ou vómitos • Frequentemente foto e/ou fonofobia	• Sinais autonómicos estritamente ipsilaterais: olho vermelho e lacrimejante, rinorreia ou obstrução de uma narina, ptose
Comportamento reativo	• Nenhum específico	• Evita a atividade física • Prefere lugares escuros e silenciosos	• Agitação marcada

Cefaleias secundárias

A **cefaleia por uso excessivo de medicação** consiste no agravamento de uma cefaleia prévia (normalmente enxaqueca ou cefaleia tipo tensão) devido ao uso crónico de analgésicos.

O diagnóstico confirma-se se os sintomas melhorarem dentro de 2 meses após suspensão dos fármacos.

Características distintas

- Ocorrência diária ou quase diária, sobretudo de manhã ao despertar;
- Inicialmente agravada por tentativas de suspensão da medicação;
- Associada ao uso de opiáceos, ergotamínicos ou triptanos durante 10 ou mais dias/mês, ou outros analgésicos durante 15 ou mais dias/mês.

Outras etiologias possíveis atendendo à anamnese	
Cefaleia intensa com início "explosivo" ou súbito, pico de intensidade em poucos minutos	• Hemorragia subaracnoideia • Emergências hipertensivas • Dissecções da artéria carótida • Glaucoma de ângulo fechado
Cefaleia com aura atípica (duração >1 hora, ou incluindo parésia)	• AIT ou AVC
Aura sem cefaleia, na ausência de história de enxaqueca com aura	• AIT ou AVC
Aura que ocorre pela 1ª vez numa doente sob contracetivos orais	• AVC
Cefaleia num doente com >50 anos, associada a quadro constitucional	• Arterite temporal • Tumor intracraniano
Cefaleia progressiva que piora ao longo de semanas ou meses	• Lesão intracraniana ocupante de espaço
Cefaleia agravada por manobras que aumentem a pressão intracraniana	• Lesão intracraniana ocupante de espaço
Cefaleia associada a febre, com ou sem sinais neurológicos focais	• Infeção do SNC

Tratamento

Tratamentos não farmacológicos comuns: técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental, acupuntura, manipulação osteopática, etc.

Abordagem da cefaleia tipo tensão

O tratamento sintomático é indicado para a cefaleia tipo tensão que ocorre ≤2 dias/semana:

- **Ácido acetilsalicílico 500-1000mg;**
- **Ibuprofeno 400-800mg;**
- **Paracetamol 1000mg** (com menos eficácia).

A cefaleia tipo tensão que ocorre >2 dias/semana tem indicação para profilaxia:

- **Amitriptilina 10-100mg** (à noite) é o fármaco de eleição. Inicia-se numa dose baixa (10 mg), aumentando-se 10-25 mg em intervalos de 1 a 2 semanas.

Abordagem da enxaqueca em crise

Tratar 3 crises por patamar antes de avaliar a necessidade de passar ao próximo.

1º patamar: terapêutica sintomática não específica, com ou sem antieméticos.

Analgésicos	Antieméticos
Ácido acetilsalicílico 1000 mg	domperidona 20 mg
Ibuprofeno 400-800 mg	
Diclofenac 50-100 mg	
Cetoprofeno 100 mg	metoclopramida 10 mg
Naproxeno 500-1000 mg	
Caso os anteriores estejam contraindicados: paracetamol 1000 mg	

2ª patamar: prescrever triptanos aos doentes que não respondam às terapêuticas do 1º patamar; a ergotamina é pior tolerada. Na presença de recaída após 2ª dose deve mudar-se de triptano.

Fármacos, formulações e doses para o tratamento específico de enxaquecas	
Almotriptano	comprimidos 12,5 mg
Eletriptano	comprimidos 20 mg e 40 mg (80 mg poderão ser eficazes)
Frovatriptano	comprimidos 2,5 mg
Naratriptano	comprimidos 2,5 mg
Rizatriptano	comprimidos 5 mg e 10 mg
Sumatriptano	comprimidos 50 mg e 100 mg; pulverizador nasal 10 mg e 20 mg
Zolmitriptano	comprimidos 2,5 mg e 5 mg; pulverizador nasal 5 mg
Ergotamina	comprimidos 1 mg e 2 mg

Contraindicações: gravidez, hipertensão não controlada, doença coronária, doença vascular cerebral e doença vascular periférica.

Indicações para profilaxia da enxaqueca

- As crises provocam incapacidade durante 2 ou mais dias por mês;
- Há risco de uso excessivo de terapêutica para as crises, mesmo que eficaz.

Fármacos profiláticos (2-3 meses poderá ser o prazo mínimo para se alcançar eficácia)	
Bloqueadores beta	atenolol 25-100 mg 2x/ dia ou bisoprolol 5-10 mg 1x/ dia ou metoprolol 50-100 mg 2x/ dia ou propranolol LA 80 mg 1x/ dia - 160 mg 2x/ dia
Topiramato	25-50 mg 2x/dia
Flunarizina	5-10 mg 1x/dia
Valproato de sódio	600-1500 mg diariamente
Amitriptilina	10-100 mg à noite
A suspensão deve ser considerada após 1 ano de terapêutica.	

Abordagem da cefaleia em salvas

- **Sumatriptano** 6 mg por via subcutânea é o único tratamento de eficácia comprovada nas crises; não se recomenda um uso superior a 2 vezes/dia

Fármacos usados na profilaxia da cefaleia em salvas	
Verapamil	240-960 mg/dia
Prednisolona	60-80 mg durante 2-4 dias -> redução da dose até suspender em 2-3 semanas
Carbonato de lítio	600-1600 mg/dia (os níveis devem ser controlados)
Ergotamina	2-4 mg/dia, omitidos a cada 7 dias **não utilizar com o sumatriptano**

Quando referenciar à neurologia

- Dúvidas no diagnóstico
- Cefaleia em salvas (deve ser acompanhada por especialistas)
- Suspeita de cefaleia secundária
- Aura invulgar, especialmente se duração >1h, associada a défices neurológicos persistentes, não acompanhada de cefaleia, sem história prévia de enxaqueca com aura
- Falha persistente da abordagem terapêutica

Demências

João Rosinhas (ULSM)

Definição

Segundo as novas normas de classificação do DSM-5 **(***Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders***),** o termo demência passa a integrar a categoria **"perturbação neurocognitiva *major"*** caracterizada por:

- Evidência de **declínio cognitivo importante**, afetando um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem, memória, linguagem, motoro-percetivo ou cognição social);
- **Prejuízo substancial no desempenho cognitivo;**
- Interferência na **independência em atividades de vida diária;**
- Não decorre no contexto de *delirium* nem é justificado por outra doença mental.

Critérios de referenciação à consulta de medicina

1. Alteração do comportamento em doentes com vida de relação ou rapidamente progressiva (semanas a meses);
2. Suspeita de causa potencialmente reversível.

Epidemiologia

Aumento exponencial com a idade, atingindo 20% da população ≥80 anos. Incidência: 7,7/1000 pessoas/ano; prevalência global de 5-7%, prevê-se que duplique nos próximos 20 anos. Doença de Alzheimer (DA) representa 60-70% dos casos e demência vascular (DV) 20-30%. Outros subtipos de relevo são a demência de corpos de Lewy (DCLw), demência frontotemporal (DFT) e demência associada à Doença de Parkinson (DDP).

Fatores modificadores

Fatores de risco modificáveis	Diabetes *mellitus,* hipertensão arterial (HTA), obesidade, dislipidemia, tabagismo, hipotensão ortostática, disritmias (+++ fibrilhação auricular), hiperfibrinogenemia, insuficiência cardíaca (IC), doença cerebrovascular, cardiopatia isquémica, etilismo, dieta rica em lípidos, pugilismo (demência pugilística), exposição a metais pesados e depressão
Fatores de risco não-modificáveis	Idade, sexo (♀ →DA; ♂ →DV), formas hereditárias (DA, DFT, doença de Huntington)
Fatores protetores	Reserva cognitiva (alto desempenho intelectual prévio), exercício físico, dieta rica em antioxidantes, vit. B12, B6 e folatos. Cafeína?

Avaliação inicial

A. História clínica

- Características gerais: idade, escolaridade;
- Antecedentes: principal enfoque em doenças neurológicas, psiquiátricas ou outras associadas a maior risco de demência;
- História familiar de demência;

- Hábitos de vida diária e grau de dependência;
- História compatível com causa potencialmente reversível;
- Fármacos: anticolinérgicos associados a deterioração cognitiva na DA. Antipsicóticos » devem ser evitados na DCLw (reações de sensibilidade).

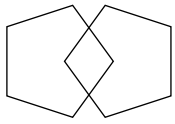
B. Diagnóstico diferencial

Diagnóstico	Características clínicas
Défice cognitivo ligeiro	= demência, mas não associado a compromisso funcional que comprometa autonomia. Pode atingir vários domínios cognitivos. Pode atingir memória; aumenta probabilidade de futura demência (taxa conversão anual: 12%)
Pseudodemência (associado a depressão, mimetizador de demência)	Início agudo, progressão oscilante e não sustentada; hipervalorização dos défices; melhoram nos testes com ajuda, mas desistem muito facilmente (respostas frequentes do tipo "não sei"); melhoria franca com antidepressivos
***Delirium* (≠ delírio: ideia ou crença inabalável e irrebatível perante a lógica)**	Início agudo, progressão flutuante; nível de consciência alterado; atenção alterada; alucinações frequentes (+++ visuais) Teste: *Confusion Assessment Method* (CAM)
Demência	Início insidioso; ignoram os seus défices; não melhoram nos testes com ajuda; progressão lenta, mas sustentada; nível de consciência normal; atenção preservada até estadios mais avançados

C. Caracterização dos défices cognitivos

1. Avaliação cognitiva

Dos testes de avaliação cognitiva de rastreio salientam-se o **MMSE** (*Mini-Mental State Examination*) e o **MoCA** (*Montreal Cognitive Assessment*), ambos validados para a população portuguesa. O MoCA apresenta maior sensibilidade e menor especificidade, sendo melhor teste de rastreio do que o MMSE, no entanto pelo maior tempo de execução e menor familiaridade com o teste, sugere-se o MMSE.

MMSE (*Mini-Mental State Examination*) Adaptado de MBM Sousa, 2011		**Pt**
Orientação temporal (1 pt cada)	Em que ano estamos? Em que mês estamos? Em que dia do mês estamos? Em que dia da semana estamos? Em que estação do ano estamos?	
Orientação especial (1 pt cada)	Em que país estamos? Em que distrito vive? Em que terra vive? Em que casa estamos? Em que andar estamos?	
Retenção (3 pts)	"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor: pêra_, gato_, bola_"	
Atenção e cálculo (1 pt cada)	"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar" 27_ 24_ 21 _ 18_ 15_	
Evocação (1 pt cada)	"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar: pêra_, gato_, bola_"	
Linguagem (1 pt cada)	"Como se chama isto? Mostrar os objetos: relógio _; lápis_"	
	"Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"	
	"Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos. Pega com a mão direita_; dobra ao meio _; coloca onde deve_	
	"Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase. Fechou os olhos_	
Habilidade construtiva (1 pt) Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersetados. Não valorizar tremor ou rotação		
Pontuação	**Considera-se com defeito cognitivo:** analfabetos ≤15 pontos; 1 a 11 anos de escolaridade ≤22; com escolaridade superior a 11 anos ≤27	_/30

O doente poderá realizar uma avaliação neuropsicológica mais exaustiva, caso seja pertinente.

2. Estadios de gravidade da demência

Escala Global de Deterioração (GDS)	
1	Subjetivamente e objetivamente normal.
2	Queixas subjetivas de **déficit de memória ligeiro**. Objetivamente normal na avaliação. Sem déficit funcional.
3	**Déficit Cognitivo Ligeiro (DCL):** déficits precocemente definidos. Funcionalmente normal, mas os colegas de trabalho têm consciência de declínio no desempenho laboral. Déficits de objetivos na avaliação. A negação começa a manifestar-se.
4	**Demência precoce:** déficits bem definidos numa entrevista clínica cuidadosa. Dificuldade em executar tarefas complexas, por exemplo lidar com finanças, viajar. A negação é comum. Desistência de situações de desafio.
5	**Demência moderada:** não consegue sobreviver sem ajuda. Incapaz de se lembrar dos aspetos mais relevantes da vida atual, p. e. um endereço ou número de telefone de longa data, nomes de netos, etc. Alguma desorientação quanto à data, dia da semana, estação do ano ou local. Não necessita de assistência para ir à casa de banho, comer ou se vestir, mas pode precisar de ajuda para escolher roupas apropriadas.
6	**Demência moderada a grave:** ocasionalmente pode esquecer o nome do cônjuge. Desconhece enormemente as experiências e eventos recentes de sua vida. Requer assistência com as atividades de vida diária (AVDs) básicas. Pode ter incontinência urinária. Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) são comuns, p. e. delírio, comportamentos repetitivos, agitação.
7	**Demência grave:** perde as capacidades verbais ao longo desta fase. Incontinente. Necessita de assistência com a alimentação. Perde a capacidade de andar.

Adaptado de Dr. Doug Drummond from Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ, et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. American Journal of Psychiatry 1982;139:1136-1139.

Etiologia

1. Causas degenerativas

Subtipos principais	Características
Doença de Alzheimer	• Esporádica (>65a) ou hereditária (<65a). Depósitos de proteína β-amiloide • Défice da memória episódica (eventos recentes). Progride para memórias mais antigas, reconhecimento de faces familiares e objetos; alterações visuoespaciais, acalculia e disfunções executivas; preservação do comportamento social. Incapacidade de reconhecer a sua doença. Desinibição • **Exame neurológico sumário (ENS)**: normal • **Neuroimagem:** atrofia global (+++ hipocampo)
Demência frontotemporal	• **Variantes:** 1) COMPORTAMENTAL (desinibição, apatia, perda de empatia, compulsão, hiperfagia, défices executivos sem alterações visuoespaciais ou mnésicas); 2) AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA, **que pode ser:** a) SEMÂNTICA (não reconhece objetos, dislexia, disgrafia, sem défices na repetição); ou b) NÃO-FLUENTE (agramatismo, apraxia do discurso, incapacidade de compreender frases complexas, reconhece objetos e palavras soltas) • **ENS:** pode apresentar sinais de 1º neurónio (hiperreflexia, espasticidade), 2º neurónio (fraqueza e atrofia muscular, fasciculações), disartria, disfagia e parkinsonismo • **Neuroimagem:** atrofia frontotemporal
Demência de corpos de Lewy (DCLw)/Demência associada à doença de Parkinson (DDP)	• **DCLw**: cognição flutuante, alucinações visuais recorrentes, parkinsonismo espontâneo (1 ano após início da demência), distúrbio do sono REM, hipersensibilidade aos antipsicóticos • **DDP:** alteração da atenção, funções executivas, visuoespaciais e/ou evocação; associado a doença de Parkinson. Surge após vários anos de evolução de DP - entre 7 a 10 anos, ao contrário do DCLw • **ENS:** parkinsonismo • **Neuroimagem:** atrofia global, preservação do lobo temporal na DCLw
Demência vascular	• **Clínica e ENS** muito variável dependendo da área/região cerebral atingida • **Neuroimagem:** zonas de enfarte, leuco-encefalopatia isquémica na TC e restrição à difusão na RM cerebral

Outras: degenerescência cortico-basal, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia de Hashimoto, doença de Creutzfeld-Jakob.

2. Principais causas potencialmente reversíveis*

- **Neoplasias:** primárias do sistema nervoso central (SNC), metástases para o SNC, paraneoplasia;
- **Alterações metabólicas e hidroeletrolíticas:** alterações do Na+, K+, Ca2+; alterações da função renal, hepática; hipo/hipertiroidismo; hipo/hiperparatiroidismo; hipo/hiperaldosteronismo; hipo/hiperglicemia;
- **Carências vitamínicas:** B1, B6, B12 e folatos;
- **Alterações sistémicas:** anemia, insuficiência respiratória, IC;

- **Alterações inflamatórias e autoimunes:** vasculite, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, encefalopatia eosinofílica, encefalopatia de Hashimoto, esclerose múltipla;
- **Traumatismos:** contusão cerebral, hematoma subdural;
- **Infeção** do SNC, doença de Whipple, encefalopatia associada ao VIH;
- **Fármacos/tóxicos:** ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, anticolinérgicos, antidepressivos, opioides, anti-HTA, digitálicos, etanol, drogas ilícitas, metais pesados, tóxicos orgânicos;
- **Doenças psiquiátricas:** perturbações depressivas, psicoses;
- **Hidrocefalia de pressão normal.**

* lista não exaustiva adaptada de: Sá MJ: "Neurologia Clínica" 2ª edição. Edições Univ. Fernando Pessoa, 2014

Investigação etiológica

- **Básica:** hemograma completo com plaquetas, glicose, ureia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina, FA, γGT, Na^+, Cl^-, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, vit. B12, folatos, TSH, T3L, T4L.
- **Complementar:** VS, PCR, VDRL, TPHA, VIH, HbA1c, sedimento urinário, radiografia torácica, ECG, TC/RM cerebral.
- **Se suspeita:** EEG, neuroimagem funcional (PET e SPECT), punção lombar (jovem, imunodeprimido ou rapidamente progressiva; suspeita DA: Aβ40/42↓, proteína tau↑; Creutzfeldt – Jakob: proteína 14-3-3); ceruloplasmina sérica + cobre sérico e urinário (doença Wilson); testes genéticos (DA hereditária, DFT, doença Huntington).

Terapêutica

1. Farmacológica

Subtipos principais	Tratamento
Doença de Alzheimer	• **Ligeira a moderada:** donepezilo (5-10 mg, PO), rivastigmina (6-12 mg PO/ 4,6-9,5 mg TD) ou galantamina (6-24 mg PO) • **Moderada a severa:** memantina até 20 mg PO
Demência frontotemporal	**Sintomático** Inibidores da colinesterases (IACh) podem agravar sintomas
Demência corpos Lewy/ Demência associada à doença de Parkinson	**Rivastigmina e donepezilo.** Memantina sem evidência suficiente. Levodopa não eficaz para demência e pode induzir psicose na DCLw. **PERIGO:** antipsicóticos clássicos (haloperidol, cloropromazina, flufenazina, etc.) e risperidona
Demência vascular	**Controlo de fatores de risco cerebrovasculares.** Estatinas e antiagregação plaquetária ou anticoagulação (conforme comorbilidades) Memantina e IACh não aprovados

2. Não-farmacológica

- Ambiente iluminado, calmo, com etiquetas descritivas;
- Musicoterapia;
- Otimização da visão e audição;
- Uso de auxiliares de memória (agendas, diários e alarmes);
- Terapia ocupacional (ex. jardinagem).

Seguimento

Reavaliação precoce, para rápida exclusão de causas reversíveis.

Prognóstico

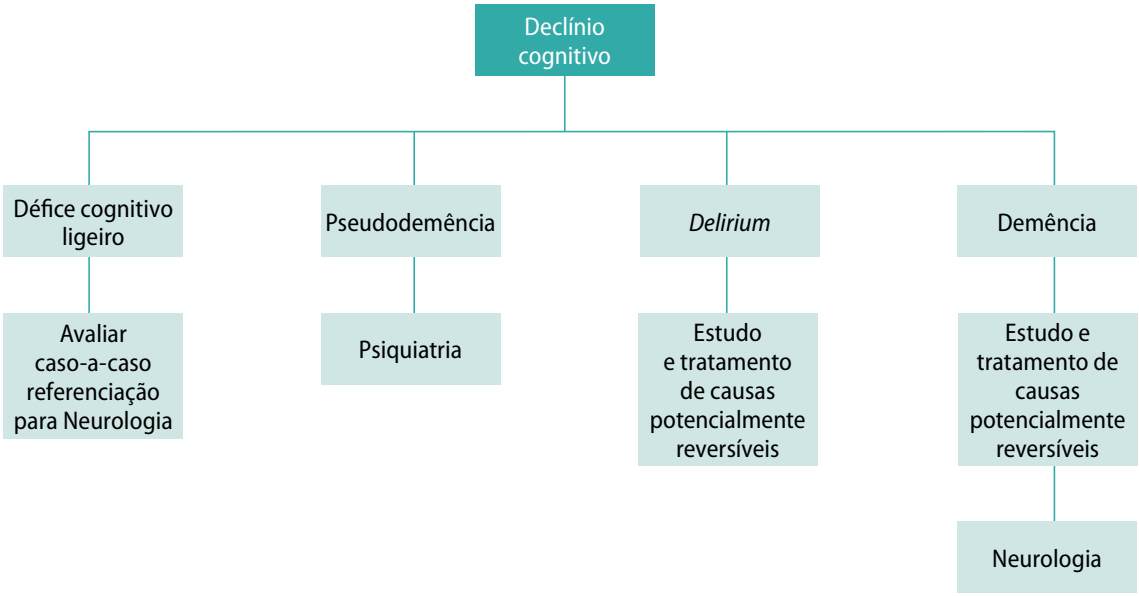
- Doença de Alzheimer: esperança média de vida de 5-15 anos para estadios avançados;
- Demência frontotemporal: esperança média de vida de 7-13 anos;
- Demência corpos Lewy/demência associada à doença de Parkinson: esperança média de vida de 5-7 anos;
- Demência vascular: indexado à doença cardiovascular.

Critérios de alta da consulta/referenciação

Feito diagnóstico de demência/pseudodemência e excluídas causas médicas potencialmente reversíveis, alta para Neurologia/Psiquiatria.

Feito diagnóstico de défice cognitivo ligeiro e excluídas causas médicas potencialmente reversíveis, alta para Medicina Geral e Familiar/Neurologia.

Sugestão de algoritmo de abordagem



Epilepsia

Ana Marçal (ULSM)

Definição

CRISE EPILÉPTICA Sintomas e/ou sinais transitórios devidos a atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona.	≠	**EPILEPSIA** Doença caracterizada pela predisposição duradoura para as crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição.

Critérios de referenciação à consulta de Medicina Interna

- Diagnóstico diferencial e orientação de evento(s) paroxístico(s) de alteração da consciência.
- Seguimento de doentes com crise epiléptica única não provocada.

Abordagem inicial

1. Diagnóstico diferencial entre crises epilépticas e mimetizadores

Estabelecer se o evento se tratou de uma verdadeira crise epiléptica:

- **História completa** - MUITO IMPORTANTE (restante pode ser normal)
  - **Descrição (doente e testemunhas)** [aura, cianose, movimentos involuntários >15 seg., mordedura da língua, **desorientação pós-ictal** são a favor];
  - **Procurar fatores de risco e predisponentes** [história familiar de epilepsia; história pessoal de convulsões febris, auras, episódios semelhantes, TCE, AVC, tumores cerebrais ou infeções do SNC; privação do sono, doença sistémica, distúrbios eletrolíticos/metabólicos, fármacos epileptogénicos, álcool, drogas ilícitas];
- **Exame físico completo** → atenção a défices neurológicos!
- **Estudo analítico** para exclusão de causas orgânicas para a crise [hemograma completo, glicose, função renal, ionograma completo, enzimas hepáticas, doseamento de álcool e drogas ilícitas se apropriado];
- **Eletroencefalograma** – se normal em fase interictal não exclui o diagnóstico;
- **TC-CE e/ou iRM-CE** – essencial para exclusão de alteração estrutural subjacente que explique a possível crise. A iRM é o método imagiológico de eleição, em contextos mais urgentes o TC pode ser informativo;
- **Punção lombar** – se suspeita de causa infecciosa/inflamatória do Sistema Nervoso Central (SNC);
- Outros exames de acordo com a suspeita clínica: eletrocardiograma, teste *tilt*, estudo do sono,...

Diagnósticos Diferenciais mais Comuns de Crise Epiléptica	
Síncope • Vasovagal • Arritmia Cardíaca • Cardiopatia Valvular • Insuficiência Cardíaca • Hipotensão Ortostática	**Doenças Psiquiátricas** • Crise Psicogénica • Hiperventilação • Ataque de Pânico
Acidente Isquémico Transitório	**Doenças do Movimento**
Enxaqueca	**Consumo de Drogas Psicogénicas**
Doenças do Sono • Narcolepsia/Catalepsia • Mioclonia Benigna do Sono	**Distúrbios Metabólicos** • Alcoolismo/*Delirium tremens* • Hipoglicemia • Hipóxia

2. Classificar o tipo de crise

Em 2017 a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) lançou um novo sistema de classificação de crises, de que se apresenta o esquema básico:

1. Tipo de início

a. **Focal** (previamente parcial): origem em redes neuronais limitadas a um único hemisfério

b. **Generalizada**: origem num determinado ponto da rede/circuito, com rápido envolvimento de redes neuronais bilateralmente

c. **Início Desconhecido**: dados disponíveis não permitem afirmar o tipo de início da crise

2. Crises focais podem ser subclassificadas

a. Quanto à **Consciência** do doente (aqui entendida como capacidade de reconhecimento do próprio e do ambiente – do inglês *awareness*) → se existir perturbação da consciência **durante qualquer porção da crise** esta deverá ser classificada como **Com Perturbação da Consciência** (previamente crise parcial complexa)

b. Quanto ao primeiro sintoma/sinal mais proeminente, em **Motoras** ou **Não Motoras** [p. ex. sensitivas]

c. Quando as crises evoluem para manifestações generalizadas, o termo atualmente recomendado é crises focais com evolução para tónico-clónica bilateral (previamente crises focais com generalização secundária)

3. As crises generalizadas não são definidas quanto à consciência uma vez que a larga maioria cursa com a sua alteração. São divididas em **Crises Motoras** e **Crises de Ausência (Não Motoras)**

NOTA: Por definição, a Ausência é uma crise generalizada **(≠ crises focais com perturbação da consciência)**, que cursa com a suspensão abrupta da atividade e da consciência. Tende a surgir em doentes mais jovens e tem aspeto eletroencefalográfico típico.

4. As crises de início desconhecido podem ainda assim ser classificadas quanto ao seu sintoma/sinal inicial mais proeminente em **Motoras** e **Não Motoras**

Se desejado, a classificação pode ser "refinada" com uma denominação mais específica do primeiro sintoma/sinal (versão alargada da classificação). Deve ainda ser acrescentada a descrição o mais pormenorizada possível de toda a crise, para referência futura.

3. Diagnosticar epilepsia

As crises isoladas são comuns, ocorrendo em 1 em cada 10 pessoas durante a sua vida. Já a prevalência de epilepsia é de ~5-8/1000 pessoas nos países desenvolvidos. O risco de recorrência num doente com uma crise epiléptica única não provocada é de 21-45% nos primeiros 2 anos, podendo aumentar com certos fatores.

Para o diagnóstico de epilepsia o doente tem de cumprir 1 dos seguintes critérios:

- ≥2 crises epilépticas não provocadas (ou reflexas) com >24 h de intervalo;
- 1 crise epiléptica não provocada (ou reflexa) e risco de recorrência a 10 anos semelhante ao dos doentes com ≥2 crises (≥60%);
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

Na prática, o doente deve apresentar pelo menos 2 crises para as quais não foi encontrado nenhum fator precipitante [alterações metabólicas, abstinência alcoólica, febre, ...] OU apenas 1 crise e comorbilidades concomitantes que estejam reconhecidamente associadas a diminuição persistente do limiar epiléptico conduzindo a elevado risco de recorrência [p. ex. AVC há mais de 1 mês] OU diagnóstico de um tipo específico de síndrome epiléptica.

4. Classificar a epilepsia

Baseado no tipo de crises que o doente apresenta é possível classificar a epilepsia em 4 tipos:

- Epilepsia Generalizada: apenas crises generalizadas (que podem ser de vários tipos), com padrão de EEG típico;
- Epilepsia Focal: apenas crises focais (que podem ser de vários tipos), uni ou multifocais. O EEG interictal pode mostrar atividade epiléptica focal, ou ser normal;
- Epilepsia Combinada Generalizada e Focal: doente com crises focais e generalizadas, com padrão EEG que pode ser misto;
- Epilepsia Desconhecida: não existe informação suficiente para classificação;
- Os doentes podem apresentar um conjunto de características típicas (tipo de crise, achados de EEG e exames de imagem) que configurem uma Síndrome Epiléptica, isto é, uma doença em que a epilepsia é uma manifestação predominante e existe um mecanismo etiológico subjacente comum. Para algumas destas síndromes já está identificada a mutação genética subjacente. Entre os exemplos mais típicos estão a **Epilepsia Mioclónica Juvenil,** a **Síndrome de Lennox-Gastaut** e a **Síndrome da Epilepsia do Lobo Temporal Mesial**.

5. Estudo etiológico

Concomitantemente com o esforço para o diagnóstico de epilepsia e do seu tipo deve procurar-se a etiologia subjacente.

- Estrutural: existência de um achado imagiológico que se correlaciona de forma credível com a clínica e o EEG [p. ex. AVC, TCE, infeção ou malformações do desenvolvimento cortical];
- Genética: epilepsia resulta de uma mutação genética conhecida ou presumida [p. ex. em contexto de história familiar de hereditariedade autossómica dominante]. Estão incluídas mutações *de novo;*
- Infecciosa: causa mais comum em todo o mundo. Epilepsia como manifestação reconhecida de determinadas infeções [neurocisticercose, tuberculose, toxoplasmose, VIH, ...] OU que se desenvolve em contexto pós-infeccioso ≠ **crises em contexto infeccioso agudo;**
- Metabólica: epilepsia como manifestação central de uma doença metabólica [p. ex. Porfiria, Aminoacidopatias, ...];
- Imune: epilepsia resulta diretamente de uma doença autoimune com envolvimento do SNC [p. ex. Encefalite Anti-NMDA];
- Desconhecida;
- Cada doente pode ter mais do que uma causa para a sua epilepsia (p. ex. os doentes com Esclerose Tuberosa podem ter simultaneamente uma etiologia estrutural e genética).

6. Procurar comorbilidades

A epilepsia pode cursar com comorbilidades como défices cognitivos, doenças psiquiátricas, problemas psicossociais, entre outras, que devem ser ativamente pesquisadas e abordadas.

No doente idoso, o aparecimento de uma crise epiléptica de novo deve levar à pesquisa ativa de fatores de risco vascular e ao seu controlo apertado, uma vez que nesta população o risco de AVC aumenta 3 vezes.

Tratamento

Quando tratar?

O início de terapêutica antiepiléptica (AE) após uma **crise epiléptica única** não provocada é alvo de debate e depende da avaliação clínica da relação risco/benefício para o doente em particular. O início de AE nestas condições:

- Reduz o risco de recorrência a 2 anos;

MAS

- Não melhora a qualidade de vida;
- A longo prazo (>3 anos) não melhora o prognóstico para remissão sustentada de crises.

Adicionalmente, os fármacos utilizados não são inócuos, embora no global o risco de reações adversas varie 7-31% e estas sejam geralmente ligeiras e reversíveis.

Quando o doente já tem diagnóstico de epilepsia estabelecido, a terapêutica AE deve ser iniciada, uma vez que o risco de recorrência é muito elevado.

Como tratar?

O objetivo da terapêutica é a remissão completa de crises. O tratamento deve ser sempre iniciado em monoterapia. Lembrar que um dos principais preditores de resposta favorável a longo prazo é uma boa resposta ao primeiro fármaco.

O fármaco utilizado vai depender do tipo de crise, perfil de efeitos adversos e interações medicamentosas, tempo até dose terapêutica ótima, planos para gravidez e estilo de vida do doente.

Crises focais

- Fármacos de primeira linha: **Carbamazepina (CBZ), Lamotrigina (LTG), Fenitoína (PHT), Levetiracetam (LVT), Oxcarbazepina (OXC), Topiramato (TPM), Valproato de Sódio (VPA);**
- Em idosos considerar Gabapentina (GBP), LTG e Clobazam (CLB).

Crises generalizadas

- Fármacos de primeira linha: **VPA, LTG, LVT, TPM, CBZ, OXC;**
- Usar CBZ e OXC com cuidado em doentes com síndromes epilépticas que incluam crises mioclónicas e ausências;
- LTG pode agravar as crises mioclónicas.

O clínico deve estar bem familiarizado com as dosagens recomendadas, o perfil de segurança e as contraindicações do fármaco que escolher utilizar. Algumas características consideram-se dignas de nota:

- O VPA é desaconselhado em mulheres em idade fértil: é teratogénico (defeitos do tubo neural) e pode aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome do ovário poliquístico (SOP) e outros desequilíbrios endócrinos;
- Vários AE, nomeadamente a LTG e a CBZ, podem causar alterações cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson. **Ensinar sinais de alarme aos doentes;**
- LVT é o AE com menos efeitos adversos e menos interações medicamentosas. Tem ainda as vantagens de ter um largo espectro de ação, sendo eficaz em praticamente todos os tipos de epilepsia, e de ser terapêutico desde a primeira toma. Pode causar alterações do comportamento. Cuidado com a função renal → ajuste de dose.

Seguimento

O doente deverá ser informado da inibição de condução:

- **6 meses** após uma primeira crise não provocada ou se recorrência de crises por alteração/redução do tratamento AE;
- **1 ano** se diagnóstico de epilepsia *de novo*.

Esta informação deverá encontrar-se explícita no processo clínico.

Adultos com epilepsia devem ser reavaliados cada 3 a 6 meses:

- Monitorização do controlo de crises (ATENÇÃO a gravidez em mulheres jovens!);
- Monitorização de efeitos secundários (de acordo com o fármaco);
- Avaliação do aparecimento de comorbilidades ou problemas sociais.

Critérios de referenciação para consulta de Neurologia

- Grávidas.
- Défices focais ou alterações na iRM-CE.
- Diagnóstico de epilepsia não está bem estabelecido ou suspeita de síndrome epiléptica.
- Dúvida acerca da necessidade de início de tratamento com AE ou falta de experiência no início de terapêutica AE.
- Má resposta ao primeiro *trial* de AE.

Critérios de alta da consulta

- Seguimento e orientação regular em Consulta Especializada.
- Bom controlo sintomático e doente motivado para o seguimento das medidas instituídas.

Doença Cerebrovascular

Carla Maia (ULSM)

Definição

Conjunto de patologias do encéfalo provocadas por problemas não traumáticos na circulação cerebral ou pré-cerebral.

Fatores de risco

Fatores de risco *major* modificáveis: hipertensão (o de maior impacto), diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, fibrilhação auricular, doença de grandes e pequenos vasos.

Fatores de risco não modificáveis: idade >80 anos, raça negra, história familiar, fatores genéticos.

Outros fatores de risco: abuso do álcool, doença cardíaca, estados de hipercoagulabilidade, obesidade, síndrome de apneia obstrutiva do sono, história de radioterapia da cabeça e do pescoço.

Prevenção primária

Identificação e controlo dos fatores de risco vascular modificáveis.

Situações particulares

- Estenose assintomática da ACI superior a 50% → antiagregação plaquetar com AAS;
- FA e CHADSVASC igual ou superior a 1: hipocoagulação.

Estudo básico na doença vascular cerebral

Hemograma completo com velocidade de sedimentação, determinação da glicose, ureia, creatinina, ionograma, proteína C reativa, perfil lipídico, marcadores de necrose miocárdica, estudo da coagulação, urina tipo II, eletrocardiograma.

Etiologia

1. Trombose

Origina isquemia por redução do fluxo distal ou por génese de fragmentos embólicos que se deslocam para vasos mais distantes (embolia artéria-artéria).

1.1 Doença de grandes vasos: inclui o sistema arterial extracraniano (artérias carótidas comum e interna e a artéria vertebral) e intracraniano (ramos proximais e círculo de Willis). A aterotrombose (formação de trombos sobre lesões ateroscleróticas pré-existentes) é o processo mais comum. Clínica: sinais e sintomas flutuantes, ou de desenvolvimento progressivo. Frequentemente precedidos de Acidentes Isquémicos Transitórios.

Patologias associadas a doença dos grandes vasos extracranianos

- Aterosclerose;
- Dissecção arterial;
- Arterite de Takayasu;
- Arterite de células gigantes;
- Displasia fibromuscular.

Patologias associadas a doença dos grandes vasos intracranianos

- Aterosclerose;
- Dissecção arterial;
- Vasculites;
- Vasculopatias não inflamatórias;
- Síndrome de Moyamoya;
- Vasoconstrição.

A aterosclerose constitui (de longe) a principal causa de doença dos grandes vasos intra e **extracranianos**.

Exames complementares de diagnóstico utilizados para diagnóstico e caracterização inicial de doença dos grandes vasos extra e intracranianos:

- *Doppler* cervical e transcraniano ou;
- Angio-TC/Angio-RM cerebral e dos vasos do pescoço.

Todos os doentes a quem é diagnosticada doença dos grandes vasos intra ou extracranianos devem também fazer ecocardiograma transtorácico, pela associação frequente a doença coronária.

1.2 Doença de pequenos vasos: inclui as artérias penetrantes que têm origem nas artérias vertebral, basilar, cerebral média e as artérias do círculo de Willis; pode ocorrer iquemia por aterotrombose ou por lipohialinose (secundária a hipertensão arterial). Originam pequenos enfartes profundos, denominados como lacunares.

Exames complementares de diagnóstico utilizados para diagnóstico e caracterização inicial de doença dos pequenos vasos:

- Rastreio de fatores de risco vascular (avaliação da pressão arterial, glicemia em jejum e hemoglobina glicada, perfil lipídico, índice de massa corporal, hábitos e estilo de vida).

Não são necessários mais testes em doentes com fatores de risco conhecidos, achados neurológicos e imagiologia compatíveis (pequeno enfarte subcortical).

1.3 Estados pró-trombóticos

Exames complementares de diagnóstico utilizados para diagnóstico e caracterização inicial de doença cerebrovascular secundária a estados pro-trombóticos:

- Estudo de síndrome antifosfolipídica (anticardiolipina, anti-B2-glicoproteína, anticoagulante lúpico);
- Serologias da sífilis (VDRL/TPHA), VIH e *borrelia*.

Trombofilias hereditárias: não está ainda estabelecido se aumentam o risco de AVC, como ocorre para a trombose venosa. Considerar testar os doentes com história familiar ou pessoal de trombose sistémica, doentes sem etiologia definida para a doença cerebrovascular apesar de estudo exaustivo, especialmente em idade jovem.

2. Embolia

Ocorre isquemia através de partículas com origem à distância, que bloqueiam a perfusão arterial em determinada região.

Divide-se em quatro categorias:

- Origem cardíaca conhecida;
- Possível origem cardíaca ou aórtica, baseado em achados do ecocardiograma transtorácico (TT) ou transesofágico (TE);
- Origem arterial;
- Origem desconhecida.

A suspeita de embolia de causa cardíaca deve ser considerada em todos os doentes com suspeita de AVC embólico, particularmente em doentes com menos de 45 anos.

Exames complementares de diagnóstico utilizados para diagnóstico e caracterização inicial de doença cerebrovascular secundária a embolização:

Pesquisa de êmbolos de origem cardíaca:

- Ecocardiograma transtorácico (é o teste inicial mais indicado para a maioria dos doentes com suspeita de embolia de origem cardíaca; este é também mais sensível do que o eco TE para deteção de trombos no ventrículo esquerdo) e/ou;
- Ecocardiograma transesofágico (mais sensível do que o Eco TT para avaliar as aurículas, nomeadamente a presença de trombos auriculares, geralmente indetetáveis no eco TT), o septo auricular e a aorta ascendente;

- Monitorização para pesquisa de FA oculta (todos os doentes com suspeita de AVC embólico devem ter monitorização cardíaca no mínimo durante 24h após o evento).

Pesquisa de êmbolos de origem nos vasos intra ou extracranianos: suspeitar quando existe patologia *major* de um grande vaso e/ou enfartes repetitivos no mesmo território vascular, após exclusão de causa cardíaca.

Se AVC da circulação anterior: *doppler* dos vasos do pescoço + *doppler* transcraniano dos vasos intracranianos ou Angio-TC/angio-RMN cerebral e dos vasos do pescoço.

Se AVC da circulação posterior: *doppler* vertebral e transcraniano ou angio-TC cerebral e dos vasos do pescoço.

3. Hipoperfusão cerebral

Pode ter origem em falência de "bomba", por paragem cardíaca ou arritmia, ou em diminuição do *output* cardíaco, como ocorre no enfarte agudo do miocárdio, embolia pulmonar, derrame pericárdico ou hemorragia. Os sintomas são geralmente difusos, sem focalização, e os doentes apresentam-se com sintomas típicos de compromisso circulatório. As áreas de isquemia mais severa ocorrem nas regiões fronteira entre as zonas supridas pelas artérias *major* que nutrem o SNC.

4. Hemorragia

4.1 Hemorragia intracerebral: hemorragia diretamente para o tecido encefálico, formando um hematoma localizado. Causas mais comuns: HTA, diástase hemorrágica, angiopatia amiloide, trauma, consumo de drogas ilícitas (anfetaminas, cocaína), malformações vasculares, hipocoagulação oral. Mais raramente, pode ser secundária a neoplasia desconhecida.

Exames complementares de diagnóstico

- Investigar história de hipertensão arterial [não são necessários mais estudos no doente com história de hipertensão severa não controlada que desenvolve hemorragia intracraniana num local típico de hemorragia hipertensiva (núcleos da base, cápsula interna, tálamo, protuberância ou cerebelo)];
- Rever história de hipocoagulação oral (a hemorragia cerebral relacionada com os anticoagulantes é frequentemente lobar; em comparação com a hemorragia intracerebral espontânea, têm dimensões superiores e associam-se a maior mortalidade);
- Pesquisar consumo de drogas ilícitas;
- Angio-RMN cerebral (para pesquisa de malformações vasculares ou sinais de angiopatia amiloide). Nos doentes cuja etiologia da hemorragia cerebral não está ainda esclarecida, a repetição da angio-RMN cerebral 4 a 8 semanas após o evento pode revelar malformações vasculares cerebrais de pequenas dimensões ou uma lesão neoplásica não detetável previamente.

4.1.1 Angiopatia amiloide: pode apresentar-se como hemorragia lobar ou múltiplas hemorragias, com tendência para se agruparem nas regiões cerebrais posteriores. A RMN cerebral pode mostrar a presença de múltiplas pequenas hemorragias antigas. Tipicamente diagnosticada em doentes com idade superior a 60 anos.

4.2 Hemorragia subaracnoideia: ocorre geralmente por rutura de aneurismas arteriais. Mais raramente pode ser secundária a malformações vasculares, diástase hemorrágica, angiopatia amiloide, trauma ou consumo de drogas ilícitas.
Exames complementares de diagnóstico utilizados para diagnóstico e caracterização inicial de hemorragia subaracnoideia:

- Angio-TC ou Angio-RM cerebral;
- Estudo da coagulação.

AVC criptogénico

AVC isquémico para o qual nenhuma causa provável e identificada, apesar de estudo diagnóstico exaustivo, tratando-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão. Dos AVC isquémicos, 25 a 40% são classificados como criptogénicos, acreditando-se atualmente que a maioria é de etiologia cardioembólica.

Possíveis mecanismos subjacentes

- FA paroxística oculta, aterosclerose da artéria aorta ou outras causas cardíacas;
- Embolia paradoxal (que se origina na circulação venosa e entra na circulação arterial sistémica através de um forâmen oval patente, defeitos do septo auricular ou ventricular ou comunicações extracardíacas, como as malformações pulmonares arteriovenosas). Suspeitar em doentes com estigmas de *shunt* direito-esquerdo;
- Estados de hipercoagulabilidade ocultos, como a hipercoagulabilidade associada às doenças malignas e as trombofilias genéticas;
- Doença cerebrovascular não estenótica (por exemplo, doença aterosclerótica intra e extracraniana com estenoses inferiores a 50%);
- Vasculopatias não ateroscleróticas, como dissecção arterial, displasia fibromuscular e vasculites;

- **Doenças monogénicas raras, que se apresentam geralmente como AVC no jovem:** doença de Fabry, arteriopatia cerebral autossómica recessiva com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL - Cerebral autossomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) e anemia falciforme;
- Doentes com AIT/AVC inexplicado em vários territórios vasculares, cefaleia, disfunção medular e/ou cognitiva podem configurar um quadro de angeíte primária do sistema nervoso central;
- Mecanismos não identificados.

A idade do doente influencia os mecanismos mais prováveis: a dissecção cervicocefálica, defeitos cardíacos congénitos, estados de hipercoagulabilidade, utilização de drogas ilícitas, doenças metabólicas são os mecanismos mais comuns nos jovens adultos. A partir dos 30 anos de idade a aterosclerose prematura e a doença cardíaca adquirida adquirem importância crescente a partir dos 30 anos e, por último, a fibrilação auricular paroxística é mais comum a partir dos 60 anos de idade.

Estratégia terapêutica no AVC criptogénico

Abordagem global idêntica à dos restantes doentes: controlo da pressão arterial, terapêutica antitrombótica, estatinas e modificação do estilo de vida.

Nos doentes com AVC criptogénico que aguardam resultados da monitorização a longo prazo para deteção de FA, está recomendada antiagregação plaquetar.

Os doentes com AVC criptogénico a quem se deteta FA durante a monitorização a longo prazo, mesmo se detetada remotamente do evento índice, devem iniciar hipocoagulação.

Não está ainda estabelecido qual a melhor abordagem para os doentes com AVC criptogénico a quem se deteta um forâmen oval patente, aneurismas do septo auricular ou aterosclerose da aorta, e o mesmo acontece para os doentes com alterações da coagulação. Recomenda-se geralmente antiagregação plaquetar.

Prevenção secundária

- **Terapêutica anti-hipertensora:** todos os doentes com história de doença cerebrovascular com pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos canais de cálcio parecem ser mais eficazes neste campo.
- **Terapêutica antiagregante:** eficaz na prevenção do AVC isquémico recorrente de causa não cardioembólica (aterotrombose, doença de pequenos vasos ou criptogénico).

Opções: AAS (38-300 mg/dia), clopidogrel (75 mg/dia), triflusal (300 mg bid) ou associação aspirina/dipiridamol (200 mg bid, formulação de libertação prolongada).

Não está indicada a associação de aspirina e clopidogrel para prevenção do acidente vascular cerebral, dado não ser mais eficaz e estar associado a aumento substancial de complicações hemorrágicas.

Particularidades: a associação aspirina e dipiridamol é mais eficaz do que o AAS isoladamente, mas causa frequentemente cefaleias.

O triflusal é tão eficaz como a aspirina, e tem menos efeitos secundários hemorrágicos. Nos casos de doentes que já estavam antiagregados e tiveram um AVC a atitude a tomar é controversa, e deve ser decidida individualmente: poderá manter-se o antiagregante, trocar por outro ou mudar para hipocoagulação.

- **Hipocoagulação oral:** deve ser usada como prevenção secundária nos AVC isquémicos cardioembólicos secundários a FA.

Pode estar igualmente indicada em outras situações específicas, como a dissecção arterial cervical, placas ateromatosas aórticas, aneurismas fusiformes da artéria basilar, cardiomiopatia dilatada, doença valvular reumática ou em casos de AVC criptogénico recorrente em doentes com forâmen oval patente ou aneurisma do septo auricular, devendo nestes casos proceder-se a uma decisão individualizada, tendo em conta a avaliação de risco-benefício.

- **Estatinas:** todos os doentes com história de AIT ou AVC isquémico devem ser medicados com estatina de elevada potência (atorvastatina 80 mg, por exemplo), independentemente do valor de LDL (pelo efeito anti-aterotrombótico).
- **Controlo glicémico:** doentes diabéticos com história de AVC isquémico ou AIT beneficiam de controlo para valores quase normoglicémicos (hemoglobina glicada <7%, para doentes sem contraindicações).
- **Modificação do estilo de vida:** cessação tabágica, consumo limitado de álcool, controlo do peso, atividade física aeróbia regular, restrição de sal, dieta mediterrânea.
- **Revascularização:** nos casos de estenose sintomática da artéria carótida interna por aterosclerose (através de endarterectomia carotídea ou implantação de *stent*). Também pode ser considerado tratamento endovascular em casos particulares de estenose sintomática da porção extracraniana da artéria vertebral refratários ao tratamento médico otimizado.

Trombose venosa central

Trombose aguda dos seios venosos da dura, que drenam o sangue do cérebro. Em mais de metade dos doentes apresenta-se de forma subaguda, com agravamento da intensidade e severidade dos sintomas durante vários dias. Os doentes podem apresentar sintomas de hipertensão intracraniana isolada (cefaleias, vómitos, edema da papila, alterações visuais), défices focais, convulsões, encefalopatia, alterações da consciência.

Fatores de risco mais frequentes

- Trombofilias genéticas: as mais frequentemente identificadas são as mutações da protrombina e o fator V de Leiden. Os défices de proteína C ou S ou de antitrombina, a hiperhomocisteinemia, a homocistinúria, os níveis elevados de fator VII e os défices de plasminogénio são menos frequentes;
- Síndrome antifosfolipídica;
- Contracetivos orais (fator de risco mais comum nas mulheres em idade jovem);
- Gravidez ou puerpério;
- Neoplasias malignas.

Diagnóstico: veno-TC ou veno-RMN

Tratamento após a fase aguda: hipocoagulação oral (3 a 6 meses se relacionada com fator de risco temporário, 6 a 12 meses se idiopática ou relacionada com trombofilia "ligeira", a longo prazo se eventos recorrentes ou trombofilias "severas" (portadores de duas ou mais alterações protrombóticas, défices de proteína C ou S, síndrome antifosfolipídica ou neoplasias).

Mononeuropatia Multiplex

Fátima Silva (ULSM)

Definição

Mononeuropatia multiplex (ou mononeurite múltipla; MNM) é um termo utilizado para descrever uma neuropatia periférica, sensitiva e motora, dolorosa e ASSIMÉTRICA, envolvendo lesões isoladas em pelo menos 2 áreas nervosas distintas. Isto é, múltiplos nervos em áreas aleatórias do corpo podem ser gradualmente ou simultaneamente afetados. À medida que a doença evolui, torna-se menos multifocal e mais simétrica, mimetizando uma polineuropatia.

Critérios de referenciação à consulta

1. MNM diagnosticada por eletromiografia (EMG);
2. Clínica sugestiva de MNM.

Etiologia

A incidência e prevalência da MNM não é conhecida, uma vez que raramente é valorizada como síndrome clínica distinta, mas sim como sintoma de uma doença sistémica. O atingimento nervoso ocorre na maioria dos casos por lesão vasculítica (neuropatia vasculítica) que pode ser primária ou secundária a outra patologia (infeciosa, doença do tecido conjuntivo, neoplasia) ou fármacos. **Em 33% dos casos não se identifica a etiologia.** A MNM tem tendência a ocorrer em indivíduos mais velhos (51-67 anos).

A. Causas de mononeuropatia multiplex *(% de casos com a doença em causa em que ocorre MNM)*

1. Patologias que se apresentam com défice sensitivo-motor multifocal ou assimétrico

- **Isquémicas**
  - Vasculite Sistémica primária com envolvimento dos nervos periféricos
  - Diabetes *mellitus*
- **Inflamatórias/Imunomediadas**
  - Neuropatia Vasculítica Não Sistémica ou Vasculite isolada do SNP (65%)
  - Sarcoidose *(<1% no geral; 17% dos que têm neurosarcoidose)*
  - Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC):
    - LES *(1% no geral; 9% nos que têm vasculite associada ao LES)*
    - AR *(40-50% dos que têm vasculite reumatoide)*
    - Síndrome de Sjögren (8%)
    - Doença de Behçet
    - Esclerodermia
    - Doença Mista do Tecido Conjuntivo

- Neuropatia Desmielinizante sensitivo-motora multifocal (Lewis-Sumner syndrome)
- Síndrome de *Guillain-Barré*, variante multifocal
- Plexopatia braquial ou lombossagrada idiopática
- Tiroidite de Hashimoto
- Neuropatia associada a doença eosinofílica
- Neuropatia associada a doença GI (Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Doença Celíaca)
- Doença enxerto-*versus*-hospedeiro

• **Infeciosas**

- Lepra (endémica: Brasil, Moçambique, Congo, Madagáscar)
- Doença de Lyme
- Viral**:** VIH, HTLV-1, VZV, CMV, VHC, VHB, VHA, Parvovírus, VHS
- Outras: infeções bacterianas, virais, fúngicas e parasitas ocasionalmente envolvem os nervos periféricos

• **Induzidas por fármacos/drogas (vasculite hipersensibilidade)**

- Sulfonamidas (Sulfametoxazol, Sulfassalazina)
- Quinolonas
- Minociclina
- Isotretinoína
- Propiltiouracil
- Hidralazina
- Alopurinol
- D- Penicilamina
- Fenitoína
- Metotrexato
- Fator de crescimento de colónias
- Interferons
- Anti-TNF-α
- Inibidores dos leucotrienos (Montelucaste)
- Cocaína
- Heroína
- Anfetaminas

• **Genéticas**

- Neuropatia hereditária sensível à compressão (HNPP)
- Amiotrofia neurálgica hereditária
- Hemofilia
- Outras: porfiria, doença de Tangier, Doença de Krabbe

• **Mecânicas**

- Lesões nervosas periféricas múltiplas
- Compressão nervosa multifocal, não relacionada com uma doença genética

• **Secundárias a neoplasias malignas**

- Síndrome paraneoplásica: carcinoma pequenas células do pulmão
- Infiltração direta neoplásica
- Massas multifocais com compressão externa (neurofibromatose tipo 2)
- Granulomatose linfomatoide
- Linfoma intravascular
- Carcinomatose meníngea
- Amiloidose sistémica

- **Miscelâneas**
  - Neurite sensorial migratória de Wartenberg
  - Síndrome ateroembólica
  - Mixoma auricular
  - Púrpura trombocitopénica idiopática

2. Vasculites sistémicas primárias (VSP)

- **Grandes vasos:** Arterite de Células Gigantes
- **Médios vasos:** Poliarterite Nodosa (PAN) *(>60%)*
- **Pequenos vasos:**
  - Vasculite ANCA +
    - Granulomatose com Poliangeíte (GPA; Doença de Wegener) *(15%)*
    - Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA; Síndrome de Churg-Strauss) *(80%)*
    - Poliangeíte Microscópica (PAM) (70%)
  - Crioglobulinemia
  - Púrpura de Henoch-Schonlein
  - Vasculite leucocitoclástica cutânea

NOTA: patologias que mais frequentemente causam MNM salientadas com sublinhado.

Avaliação inicial

B. História clínica

- Avaliar a presença de **fatores de risco:** idade >50 anos, história pessoal de sarcoidose, infeção VIH, VHB ou VHC, crioglobulinemia, DTC, VSP, uso de drogas, polimedicação, história familiar de DTC, VSP ou de mononeuropatias múltiplas e assimétricas.
- Sintomas característicos: a **dor** é um sintoma frequente na MNM, muitas vezes com dor neuropática dentro da área de perda sensorial e uma dor profunda na extremidade afetada (pior à noite); Início **súbito ou insidioso** de **parestesias, hipostesia/anestesia** e **perda de força** (começa pelos nervos mais longos, por isso predominam queixas distais) nos territórios nervosos afetados (alteração da sensibilidade em simultâneo com a perda de força → ao contrário da polineuropatia em que é sequencial).
  - Apresentação mais comum: sintomas no território do nervo ciático
- Sintomas ***sicca*** (xerostomia, xeroftalmia) – sugestivo de sarcoidose e S. Sjögren associado ou não a outras DTC.
- Sintomas sugestivos de **autoimunidade** (fotossensibilidade, artrite, úlceras orais/genitais, etc. - ver capítulo das DTC).
- Sintomas **respiratórios** sugestivos de Sarcoidose, GPA ou GEPA (ver capítulos respetivos).
- Sintomas **constitucionais** (vasculites, infeções, neoplasias).
- A SABER: *doente sem queixas álgicas, com perda de força de predomínio proximal ou com envolvimento motor puro, é pouco provável que tenha uma neuropatia vasculítica.*
- A SABER: alterações sensitivas de causa **periférica** VS central:
  - **Alteração confinada a apenas partes dos membros** e com **dor associad**a é consistente com **mononeuropatias** ou radiculopatias; se afeta todo o membro e ultrapassa a extremidade do mesmo ou atinge o tronco sugere uma polineuropatia, ou lesão medular (se bilateral) ou do SNC (se unilateral)
  - As polineuropatias, assim como as lesões medulares, atingem ambos os lados do corpo; como distinguir: a primeira tem habitualmente um padrão "meia/luva"; e a última, nível sensitivo. Aqui a eletromiografia pode ajudar:
  - Lesões do gânglio da raiz dorsal (local onde se "liga" o nervo periférico à medula) ou distais a este (ou seja, mono ou polineuropatia, radiculopatia ou plexopatia) apresentam **diminuição da resposta sensitiva nos testes de condução nervosa durante eletromiografia.** Se lesão medular ou do SNC, esta alteração no exame não acontece
  - Alteração sensitiva confinada a apenas um lado do corpo e/ou atingimento dos nervos cranianos sugere lesão do SNC. Cursa com sinais e sintomas corticais (afasia, negligência, agrafestesia, astereognosia)
  - Hiperreflexia, espasticidade (*clonus* e aumento do tónus), RCP extensor → lesão medular ou do SNC

C. Exame físico

- Avaliar **sensibilidade** e **força** nos membros: mão-pendente (lesão no nervo radial) e Pé-pendente (lesão no nervo ciático ou peronial), são as manifestações mais comuns »» Avaliar marcha (elevação anormal do joelho para não arrastar o pé no chão); nervo cubital, mediano, femoral e tibial também são frequentemente afetados;
- Perda de **massa muscular** no território nervoso afetado (sinal mais tardio e na maioria é um dano permanente);
- **Exame físico exaustivo de forma a identificar sinais que sugiram a etiologia:** Sinais Vitais, Fundo do Olho, Hidratação das mucosas, Úlceras orais/genitais, artrite/sinovite, Hipertrofia da parótida (Doença Hepática Crónica - DHC, Sarcoidose, Amiloidose, S. Sjögren, VIH); Outros estigmas de DHC; *Rash* cutâneo vasculítico (VSP - púrpura, nódulos, livedo reticular, ulcerações; D. Lyme - eritema migratório; Sarcoidose - eritema nodoso, púrpura); Eritema malar, *rash* discoide (LES), Sibilos (GEPA) ou crepitações secas na auscultação pulmonar (Sarcoidose), …

D. Exames auxiliares de diagnóstico

Investigação inicial

1. Estudo analítico

- Hemograma com fórmula leucocitária, Função Renal, Ionograma (Na+, K+, Cl-, Ca2+, PO43-, Mg2+), Glicemia em Jejum, Perfil hepático (BT, TGP, TGO, FA, gGT), Função hepática (albumina, estudo da coagulação), Função Tiroideia (TSH e T4 livre), Eletroforese de Proteínas, Marcadores Inflamatórios (PCR, VS), Urina tipo 2;
- Auto-anticorpos associados a VSP e DTC (ANA, dsDNA, anti-SSA e SSB, anti-Sm, anti-RNP, FR, c-ANCA e p-ANCA), estudo do complemento, imunoglobulinas, ECA;
- Serologias: VIH, VHB, VHC e *Borrelia burgdorferi.*

2. Rx tórax (considerar TC tórax)

3. Eletromiografia (EMG)

- Achados típicos: lesão axonal, sensoriomotora, de múltiplos nervos individuais, predominantemente distal e assimétrica. Envolvimento mais proximal, ao nível das raízes nervosas e dos plexos lombares e cervicais também pode acontecer;
- Pode distinguir compressão nervosa multifocal VS Neuropatia Desmielinizante sensitivo-motora multifocal VS vasculite, infeção ou infiltração por neoplasia (obrigatoriamente não desmielinizantes);
- Sensibilidade elevada, se realizado estudo eletromiográfico comparativo entre os nervos lesados e os normais.

4. Biópsia de nervo e/ou músculo deve ser considerada para diagnóstico definitivo

- EXCETO se histologia de outro órgão compatível com vasculite e EMG típica de MNM, já não é necessária a biópsia de nervo/músculo;
- Realiza-se em nervo sensorial puro: sural, peronial superficial distal, cutâneo posterior da coxa ou ramo superficial do nervo radial.

Investigação adicional

De acordo com a história clínica, o exame físico e os resultados da investigação inicial, outros exames podem ser necessários para o diagnóstico da etiologia:

- Crioglobulinas;
- Anti-Scl-70 e anti-centrómero;
- Biópsia de pele, de lesões vasculíticas;
- Biópsia de glândulas salivares;
- PL pode ser útil **se polirradiculopatia:** estudo citoquímico (proteinorráquia: neurosarcoidose, infeção ou neoplasia do SNC), citologia (meningite carcinomatosa) e serologia para *borrelia.*

NOTA: Se nesta fase já temos certeza pela clínica e EMG de que estamos perante uma mononeuropatia multiplex (alteração sensitiva periférica - ver características acima), não faz sentido realizar estudos dirigidos a patologia medular ou do SNC; APENAS se sobrarem dúvidas em relação ao quadro clínico em si, deve ser alargada a investigação com a realização de RMN medular nos níveis sugestivos de lesão e/ou RMN CE, assim como bandas oligoclonais, etc.)

- TC abdominopélvica (pesquisa de neoplasia oculta) e TC tórax, se ainda não realizada (sarcoidose, vasculites, neoplasia) e anticorpos anti-Hu (síndrome paraneoplásica) - *se nenhuma etiologia tiver sido sugerida pelos exames iniciais*;
- PET scan, se TC normal e suspeita de etiologia paraneoplásica;
- Angio-RMN, se suspeita de vasculite sistémica.

Abordagem terapêutica

1. Tratamento da MNM

- O tratamento deve ser dirigido à causa da MNM e de acordo com o recomendado para cada doença (ver capítulos respetivos); Em notas gerais:
  - Suspender qualquer fármaco ou droga que possa estar associado a MNM;
  - Iniciar terapia antiviral se MNM associada a infeção por VIH, VHB ou VHC;
  - Se diagnóstico de neoplasia, a prioridade é iniciar o tratamento oncológico; se progressão da MNM, poderá ser necessário associar tratamento imunossupressor (corticoide, ciclofosfamida, imunoglobulina);
  - Se evidência de vasculite na biópsia de nervo (seja por VSP ou secundária a outra patologia), habitualmente o tratamento passa por corticoterapia com ou sem ciclofosfamida; Se apresentação fulminante, poderá ser necessária terapia de substituição da função renal (p.e. Plasmaferese na GPA).
- Quando não é identificada doença sistémica, ou seja, se **Neuropatia Vasculítica Não Sistémica** está recomendado:

- Prednisolona 1 mg/Kg/dia (Sempre), até um máximo de 80 mg/dia, durante 4 semanas

+

- Ciclofosfamida oral, 2 mg/Kg/dia, com ajuste da dose para a função renal (se TFG <10 mL/min, faz 75% da dose total), durante 3 a 6 meses

ou

- Rituximab, 375 mg/m^2/semana, durante 4 semanas OU 1 g 15/15 dias, 2 administrações.

Considerações

- **Antes do tratamento** com dose alta de corticoide e [ciclofosfamida ou rituximab], deve ser pesquisada tuberculose latente e se presente, iniciar Isoniazida;
- **Durante o tratamento** deve fazer-se profilaxia contra o *Pneumocystis carinii* com Cotrimoxazol (1 comprimido, 3x/semana);
- **Após o início do tratamento (até várias semanas após)**, podem desenvolver-se lesões em "novos" nervos, mas não é, por si só, indicação para intensificar terapêutica, principalmente se outros indicadores de atividade da doença (p.e. analíticos) sugerirem bom controlo;
  - Desmame lento do corticoide após as 4 semanas iniciais: ↓10 mg/semana até aos 40 mg/dia »» ↓5 mg/semana até aos 20 mg/dia »» ↓ 2,5 mg/semana até aos 10 mg/dia »» ↓ 1 mg a cada 2 semanas até a dose chegar aos 5 mg/dia, mantendo esta dose até remissão da doença;
  - Tratamento imunossupressor de manutenção (após ciclofosfamida ou rituximab): azatioprina ou metotrexato (na mesma dose utilizada nas DTC);
    - Após remissão da doença, suspende-se a Prednisolona 5 mg;
    - Se mantiver remissão da doença após suspender corticoide, prolonga-se o tratamento imunossupressor de manutenção por um período de 6-12 meses e só depois se suspende.

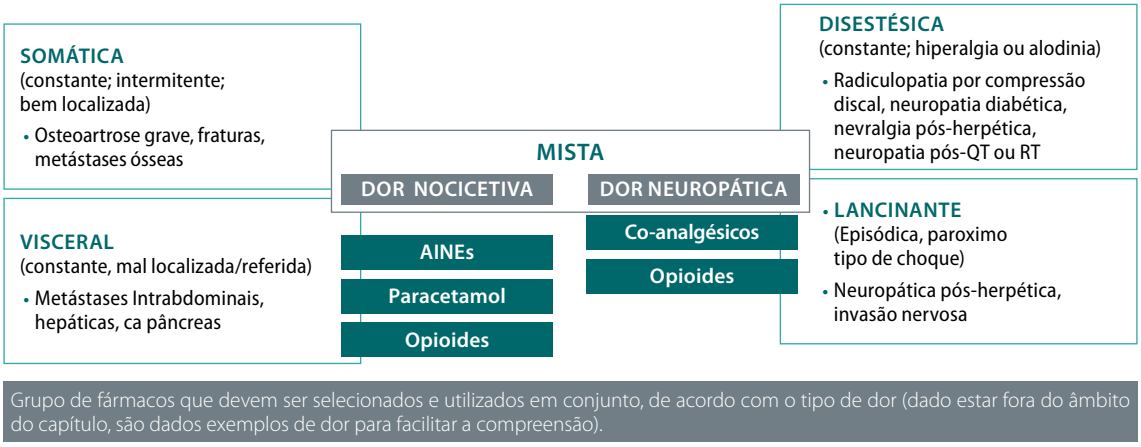
"Quando identificada e tratada a causa, a recuperação pode ser excelente, independentemente da gravidade da lesão nervosa inicial. No entanto, dada a natureza axonal desta neuropatia, a melhoria sintomática é habitualmente lenta. Importa, assim, lembrar os pontos seguintes (2., 3. e 4.) como parte integrante do tratamento."

2. Tratamento da dor

Não-opioides	Opioides	Co-analgésicos
• AINEs	• Tramadol	• Amitriptilina
• Coxibs	• Codeína	• Duloxetina e venlafaxina
• Paracetamol	• Tapendatol	• Gabapentina e pregabalina
• Metamizol	• Metadona	• Carbamazepina
• Flupirtina	• Morfina	• Cetamina
	• Fentanil	• Bisfosfonatos
	• Buprenorfina	• Dexametasona
	• Hidromorfona	• Clonidina
	• Oxicodona	• Relaxantes musculares
		• Lidocaína
		• Capsaicina

Opções farmacológicas para o tratamento da dor

A maioria dos doentes com MNM beneficia de tratamento com co-analgésicos pelo seu efeito modulador da dor. Em alguns casos com dor mais severa, pode ser necessário associar opioides.



Grupo de fármacos que devem ser selecionados e utilizados em conjunto, de acordo com o tipo de dor (dado estar fora do âmbito do capítulo, são dados exemplos de dor para facilitar a compreensão).

3. Medidas preventivas

- Instruir os doentes que apresentam áreas de hipostesia/anestesia sobre medidas a adotar, se forma a prevenir o desenvolvimento de úlceras e infeções de feridas:
  - Observar frequentemente as áreas cutâneas insensíveis, procurando por evidência de rubor não branqueável (sugestivo de pressão prolongada), cortes e úlceras que devem ser desinfetadas e tratadas com pensos (recurso a cuidados de enfermagem);
  - Observar frequentemente o interior do calçado e não utilizar calçado aberto ou de saltos altos, se insensibilidade nos pés.

4. Reabilitação

- Fisioterapia e/ou terapia ocupacional - deve ser iniciado o mais cedo possível;
- Ortótese do tornozelo e tala do punho são recomendadas nos doentes com pé-pendente e mão-pendente, respetivamente.

Prognóstico/seguimento

- Remissão em cerca de 94% dos casos.
- Taxa de sobrevida aos 12 meses de 90%.
- Recidiva da MNM 10%.
- Apesar da elevada taxa de remissão, cerca de 23% permanecem com incapacidade física moderada a severa.
  - O seguimento dependerá da etiologia de base

- No caso da Neuropatia vasculítica não sistémica, a vigilância deve ser mais apertada (semanal ou eventualmente quinzenal):
  - No início do tratamento de forma a monitorizar resposta clínica e analítica
  - Aquando do desmame de corticoide, dada a possibilidade de recidiva (se doente capaz de identificar sinais de agravamento e facilidade de recurso ao médico assistente, poder-se-á alargar o intervalo entre consultas)
  - Após início de tratamento de manutenção - monitorizar adesão e potenciais efeitos secundários (por exemplo hepatotoxicidade no caso do Metotrexato)
- Após remissão da doença consulta a cada 1-3 meses
- Devem manter sempre seguimento em consulta, uma vez que cerca de 6% acabam por desenvolver uma vasculite sistémica - Consulta a cada 3-6 meses

• Monitorizar potenciais efeitos adversos de corticoterapia: DMO e exame oftalmológico anual, análises com fórmula leucocitária e glucose em jejum a cada 1-3 meses.

Critérios de referenciação para outras especialidades

1. Referenciar à Neurologia para consideração acerca de biópsia de nervo/músculo e se etiologia definitiva "neurológica pura" (p.e. Lewis-Sumner syndrome, Síndrome de Guillain-Barre variante multifocal; etiologias genéticas neurológicas enumeradas...).
2. Referenciar à Ortopedia e/ou Neurocirurgia se etiologia mecânica.
3. Referenciar à Infecciologia se diagnóstico de VIH, Hepatite B ou C crónicas para tratamentos dirigidos.
4. Referenciar à Oncologia/Hematologia, se diagnóstico de Neoplasia maligna para decisão terapêutica.
5. Referenciar a Nefrologia se vasculite com suspeita de atingimento renal, para biópsia renal e tratamento de substituição renal, caso necessário.
6. Referenciar à Reumatologia se diagnóstico de DTC, exceto se a Medicina Interna tiver consulta organizada para estas patologias (Grupo de Doenças Autoimunes) com possibilidade de realizar tratamento biológico caso necessário.
7. Referenciar à Consulta de Dor Crónica, se mau controlo sintomático com tratamento farmacológico e necessidade de intervenção invasiva (p.e. bloqueio nervoso).
8. Referenciar à Medicina Física e Reabilitação para recuperação funcional.

Critérios de alta da consulta

1. se MNM associada a fármaco ou droga e suspensão das mesmas, com resolução do quadro.
2. Se MNM associada a etiologia mecânica.
3. Se MNM associada a doença neurológica genética ou doença neurológica sem outro atingimento de órgão.
4. Se MNM associada a doença neoplásica, após orientação para Oncologia/Hematologia.

Polineuropatia

Fátima Silva (ULSM)

Definição

A polineuropatia (PNP) é uma doença **generalizada** e relativamente **homogénea (SIMÉTRICA)** dos nervos periféricos. É dependente do comprimento dos nervos - atinge em primeiro lugar os nervos mais longos - cursando com queixas inicialmente distais. Pode cursar com disfunção motora, sensitiva e/ou autonómica dos nervos lesados.

Critérios de referenciação à consulta

1. Polineuropatia diagnosticada por eletromiografia (EMG).
2. Clínica sugestiva de Polineuropatia, para estudo de etiologia.

Etiologia

A. Causas de polineuropatia

São múltiplas e variadas as causas de polineuropatia: vão desde as mais comuns, como a diabetes *mellitus*, o etilismo crónico e a infeção pelo VIH, até às mais raras, como algumas formas incomuns da doença de *Charcot-Marie-Tooth* (um grupo de polineuropatias hereditárias). Muitas vezes ocorre como efeito lateral de fármacos ou como uma manifestação de doença sistémica. A taxa de progressão da polineuropatia associada ao seu caráter axonal (>90% das etiologias) ou desmielinizante pode ajudar a identificar a etiologia.

1. Associada a doença sistémica

	Axonal			Desmielinizante			Neuropatia Sensitiva *versus* Motora	Neuropatia Autonómica
	A	SA	C	A	SA	C		
Causas Comuns								
Diabetes *mellitus* (DM)		±	+		±	+	S, SM, raramente M	± / +
Doença grave/Doente crítico (sépsis)		+	±				M > S	
Carcinoma (fase tardia)		+	+				S > M	±
Causas Menos Comuns								
Síndrome Urémica (DRC)	±	+	+				SM	±
Deficiência Vitamínica (excluindo B12)		+	+				SM	±
Deficiência de Vitamina B12		±	+				S	
Doença Hepática Crónica						+	S ou SM	
Má-absorção (*sprue* tropical, doença celíaca)		±	±				S ou SM	±
Carcinoma (sensoriomotor)		+	+				SM	±
Carcinoma (desmielinizante)			_	+	+	±	SM	
Infeção VIH		±	+				S >> M	
Doença de Lyme		±	+				S > M	
Linfomas, incluindo Linfoma de *Hodgkin*		±	+	+	+	±	?	±

	Axonal			Desmielinizante			Neuropatia Sensitiva *versus* Motora	Neuropatia Autonómica
	A	SA	C	A	SA	C		
Mieloma Múltiplo Osteoesclerótico (Síndrome de POEMS) ou Plasmacitoma Solitário			±		±	+	SM	
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS)								
IgA		±	+				SM	
IgG		±	+				SM	
IgM					±	+	SM ou S	
Causas raras								
Porfiria (4 tipos)	+	±					M ou SM	± to +
Hipoglicemias	±	+	±				M	
Colangite biliar primária		±	+				S	
Amiloidose sistémica primária		±	+				SM	+
Hipotiroidismo		±	+				S	
DPOC		±	+				S ou SM	
Acromegalia			+				S	
Carcinoma (sensitivo)		+	+				Puramente S	
Policitemia vera		±	+				S	
Crioglobulinemia		±	+				SM	

Legenda: +: geralmente, ±: às vezes, raro ou nunca; A: aguda, SA: subaguda, C: crónica; S: sensitiva; M: motora, SM: sensitivo-motora. Carcinomas podem ser: mama, pulmão, colo do útero e ovário.

2. Associada a fármacos ou toxinas ambientais

	Axonal			Desmielinizante			Neuropatia Sensitiva *versus* Motora	Neuropatia Autonómica	SNC
	A	SA	C	A	SA	C			
Fármacos									
Amiodarona			+			+	SM		
Cisplatina		+	+				S		
Dapsona		±	+				M		
Fenitoína			+				S > M		
Hidralazina		±	+				S > M		
Isoniazida		±	+				SM	±	
Leflunomida	±	±	+				S, ou SM	?	?
Linezolido		±	+				SM	?	?
Metronidazol			±				S ou SM		+
Misonidazol		±	+				S ou SM		+
Nitrofurantoína		±	+				SM		
Análogos dos Nucleosídeos (ddC - Zalcitabina, ddI - Didanosina, d4T - Estavudina)	±	+	+				S >> M		?
Oxaliplatina	+		+				S		
Piridoxina		±	+				S		
Paclitaxel	±	+	±	±	+	±	S > M		
Suramina	+	+		+	+		M > S		
Vincristina		+	+				S > M		
Tóxicos/Toxinas									
Acrilamida		±	+				S > M	±	+
Álcool	±	+	+				SM		±
Arsénio	±	+	+				SM	±	±
Toxina da Difteria				+	+		SM		
Hexacarbonos (cola, solventes)		±	+			+	SM	±	+
Chumbo inorgânico			+				M > S, ou M		±
Organofosforados		±	+				SM		+
Tálio		+	+				SM		+

Legenda: +: geralmente, ±: às vezes, raro ou nunca; A: aguda, SA: subaguda, C: crónica; S: sensitiva; M: motora, SM: sensitivo-motora; SNC: Sistema Nervoso Central

Além das etiologias listadas nas tabelas, acrescenta-se:

Inflamatórias/Imunomediadas

- Síndrome de *Guillain-Barré* (SGB)
  → + desmielinizante, mas também existem formas axonais (variante AMAN - polineuropatia axonal motora aguda)
- Polineuropatia Desmielinizante inflamatória crónica (CIDP) e variante
  → Associada a gamapatia monoclonal, VIH, DM, desmielinização do SNC, doença inflamatória intestinal e **Doença de *Charcot-Marie-Tooth***
- DTC- Síndrome de Sjögren e LES

Infeciosas

- Lepra (endémica: Brasil, Moçambique, Congo, Madagáscar)
- Infeção VHC

Outros fármacos

- Amitriptilina
- Cloranfenicol
- Colchicina
- Etambutol
- Óxido nítrico
- Talidomida

Ambientais (axonais)

- Lesão nervosa induzida pela vibração repetida
- Exposição prolongada ao frio
- Hipoxemia prolongada

Genéticas (predominantemente desmielinizantes)

- Doença de Charcot-Marie-Tooth
  →Tipos 1A, 1B e ligado ao X: + desmielinizante, embora geralmente seja também identificada perda axonal
- Leucodistrofia metacromática
- Doença de Krabbe
- Adrenoleucodistrofia
- Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)

Genéticas (predominantemente axonais)

- Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2ª
- Síndrome de neuropatia, ataxia e retinite pigmentar (NARP)

Idiopática

- Etiologia não identificada em até 25% dos doentes
- Habitualmente ≥50 anos
- Progressão lenta durante meses ou anos
- + Sensitiva e axonal

Avaliação inicial

B. História clínica

- Avaliar a presença de **fatores de risco**: diabetes *mellitus*, alcoolismo, DHC não alcoólica, neoplasia maligna;
- Questionar: infeções virais recentes, outros sintomas sistémicos, início de novos fármacos, alcoolismo, exposição a solventes, metais pesados ou outros potenciais tóxicos, história familiar de doença neurológica;
- Sintomas característicos: **hipostesia, disestesia** (sensação de ardor/queimor) **ou perda de força distal e simétrica**;
- A apresentação clínica varia significativamente dependendo da etiologia;

- **PNP axonais crónicas** (p.e. por DM ou uremia): os sintomas **começam nos membros inferiores** (dependente do comprimento do nervo, isto é, começa pelos nervos mais longos) - **1º sintomas sensitivos** (lentamente progressivos, durante anos, adormecimento, ardor e dor nos pés, alterações ligeiras na marcha) »» **depois motores**; nesta fase iniciam sintomas sensitivos nas mãos »»» **Distribuição em "meia/luva"**; As alterações vão progredindo proximalmente, afetando os intercostais (perda de sensibilidade esternal) e o topo da cabeça nos casos mais severos;
- **PNP axonais agudas** (p.e. tóxicos, porfiria): sintomas semelhantes ao anterior, mas de **instalação fulminante.** A **dor** é geralmente um sintoma predominante, embora possa estar ausente. A PNP tende a agravar nas primeiras 2-3 semanas, atinge um plateau e depois recupera nos meses/anos seguintes;
- **PNP desmielinizantes agudas** (SGB): apresentação distinta das PNP axonais; **sintomas iniciais predominantemente motores** (fraqueza muscular), sem queixas sensitivas. A maioria dos doentes acabam por desenvolver **posteriormente disestesias distais nos MS e MI.** Dificuldade na marcha e nos movimentos finos das mãos também são queixas frequentes, pela **redução da propriocepção**. A PNP tende a agravar nas primeiras 2-6 semanas, atinge um plateau e depois recupera nos meses seguintes - a taxa de recuperação depende da severidade inicial da PNP;
- **CIDP:** instalação simultânea de fraqueza muscular e alteração da sensibilidade generalizadas. Pode cursar com períodos de exacerbação, seguidos de estabilização da doença, ou apresentar deterioração progressiva;
- **PNP hereditárias**: o curso da doença é variável, mesmo entre membros da mesma família, pode iniciar na infância ou após os 70-80 anos. Depois de se iniciar, a progressão da doença é inevitável, mas lenta e insidiosa. Por este motivo, habitualmente os doentes são assintomáticos;
- **A SABER:** como distinguir alterações sensitivas de causa periférica *vs* central (ver capítulo Mononeuropatia Multiplex).

C. Exame físico

As alterações ao exame físico são igualmente dependentes do tipo de PNP (axonal *versus* desmielinizante) e do tipo de fibras nervosas que estão mais envolvidas (motoras *versus* sensitivas).

- PNP axonal:
  - **Perda distal de sensibilidade** à picada, tato fino, vibração e propriocepção;
  - **Reflexos** tornam-se **hipoativos** ou ausentes distalmente;
  - **Perda de massa muscular** nos pés e pernas; também pode ser evidente nas mãos, em casos mais graves;
  - PNP desmielinizante aguda;
  - **Diminuição generalizada da força**, com predomínio dos músculos distais;
  - **Perda de sensibilidade à vibração e proprioceção** >>>> diminuição da sensibilidade à picada e temperatura;
  - **Reflexos** difusamente reduzidos e **geralmente ausentes.**

D. Exames auxiliares de diagnóstico

Doentes com sintomas ligeiros e com uma possível etiologia conhecida (p.e. DM, alcoolismo ou quimioterapia), não necessitam de uma investigação exaustiva.

Pelo contrário, deve ser realizada uma avaliação diagnóstica nos seguintes doentes: sem etiologia clara, que apresentem sintomas severos ou rapidamente progressivos, que apresentem características atípicas de atingimento nervoso (assimetria, não "distância-dependente", predomínio motor, início agudo, predomínio do envolvimento autonómico).

Investigação Inicial

1. Estudos eletrodiagnósticos (EED)

- Eletromiografia (EMG);
- Estudos de condução nervosa (ECN).

2. Estudo analítico (baseado na História clínica e no resultado dos EED)

PNP predominantemente axonal	
Testes iniciais	**Testes adicionais, se história sugestiva**
Glicose em jejum	Serologia VIH, VHB e VHC
Hemoglobina glicada	Serologia da Borrelia
Eletroforese de proteínas sérica	Pesquisa de porfirinas na urina e sangue
Função tiroideia	Pesquisa de metais pesados na urina e sangue
Vitamina B12	Anticorpos AntiSSA, AntiSSB e FR
ANA	Vitamina B1 (tiamina)
VS	**Ácido metilmalónico** e homocisteína (em doentes com B12 no limite inferior do normal)
PCR	
PNP predominantemente desmielinizante	
Testes iniciais	**Testes adicionais, se história sugestiva**
Eletroforese de proteínas sérica	Anticorpo anti-glicoproteína associada à mielina (em doentes com sintomas sensitivos predominantes)
Imunoeletroforese	Anticorpo antiGM1 (em doentes com sintomas motores predominantes)
Eletroforese de proteínas urinária	Serologia VIH
Serologia VHB e VHC	Testes genéticos para a doença CharcotMarieTooth
Punção lombar	

A negrito sugerem-se os exames a pedir, caso não tenha sido realizada EMG previamente.

Investigação adicional

3. Outros exames que podem ser necessários para o diagnóstico da etiologia

- Biópsia de nervo e/ou músculo (deve ser evitada em doentes com PNP subaguda ou crónica, dado ter baixo rendimento diagnóstico);
- Punção Lombar (dissociação albumino-citológica nos doentes com PNP desmielinizante inflamatória);
- Biópsia de pele
  - Especialmente útil no diagnóstico de polineuropatias que afetam predominantemente fibras nervosas finas e não mielinizadas (sintomas típicos: sensação de queimor, dor, hipostesia ou parestesias distais; habitualmente EED normais e biópsia de nervo normal ou minimamente alterada);
  - Realiza-se proximalmente ao tornozelo;
- Testes autonómicos (hipotensão ortostática, FC durante teste TILT) - útil nas polineuropatias que afetam predominantemente fibras nervosas finas e não mielinizadas.

Critérios de diagnóstico

Definidos por um painel de especialistas com representantes da *American Academy of Neurology* (AAN), da *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* (AANEM) e da *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* (AAPM&R):

1. Os sintomas por si só têm uma precisão de diagnóstico relativamente baixa; no entanto, múltiplas queixas neuropáticas são mais precisas do que 1 sintoma único;
2. Os sinais (reflexos aquilianos diminuídos ou ausentes, diminuição da sensibilidade ou força distal, atrofia muscular distal) são melhores preditores de PNP do que os sintomas e, portanto, devem ter um peso maior. Uma alteração única no exame físico é menos sensível do que múltiplas alterações;
3. As alterações nos estudos eletrodiagnósticos são muito específicas para PNP, mas não devem ser usadas isoladamente para fazer o diagnóstico. O teste mais informativo são os ECN.

Existe maior probabilidade de ser uma PNP quando há uma combinação de múltiplos sintomas e sinais, acompanhados por estudos eletrodiagnósticos compatíveis.

Abordagem terapêutica

1. Tratamento da PNP

- O tratamento deve ser dirigido à causa da PNP e de acordo com o recomendado para cada doença (ver capítulos respetivos); em notas gerais:

  - **PNP axonais:**
    - Suspender qualquer fármaco ou toxina que possa estar a causar a PNP - é o passo mais importante no tratamento e prevenção da progressão;
    - Controlo rigoroso da glicemia, nos doentes diabéticos - ajuda a manter a função nervosa;
    - Se diagnóstico de uma DTC, o tratamento da doença subjacente é importante para travar a progressão e em alguns casos reverte os sintomas;
    - Se hipotiroidismo, iniciar suplementação;
  - **PNP desmielinizantes:**
    - No geral, o tratamento das CIDP passa por imunoglobulinas *ev*, corticoides ou plasmaferese (igualmente eficazes);
    - O tratamento da SGB passa por imunoglobulinas ev ou plasmaferese (igualmente eficazes);

1. **Tratamento da dor** (ver capítulo na Mononeuropatia Multiplex);
2. **Medidas Preventivas** (ver capítulo na Mononeuropatia Multiplex);
3. **Reabilitação** (ver capítulo na Mononeuropatia Multiplex).

Seguimento

- O seguimento dependerá da etiologia de base.
- Se PNP idiopática, dada a lenta progressão da doença, avaliar em consulta a cada 6 meses.
- EMG a cada 3-12 meses em doentes com alterações sensitivomotoras significativamente progressivas, agravamento súbito marcado dos sintomas ou apresentação atípica, como curso flutuante; nos restantes não é necessário repetir.

Critérios de referenciação para outras especialidades

1. Referenciar à Neurologia para consideração acerca de biópsia de nervo/músculo e se etiologia definitiva neurológica (etiologia hereditária).
2. Referenciar à Infecciologia se diagnóstico de VIH ou Hepatite C crónica para tratamentos dirigidos.
3. Referenciar à Oncologia/Hematologia, se diagnóstico de Neoplasia maligna para decisão terapêutica.
4. Referenciar à Consulta de Dor Crónica, se mau controlo sintomático com tratamento farmacológico e necessidade de intervenção invasiva (p.e. bloqueio nervoso).
5. Referenciar à Medicina Física e Reabilitação para recuperação funcional.

Critérios de alta da consulta

1. Se PNP associada a fármaco ou droga e suspensão das mesmas, com resolução do quadro.
2. Se PNP associada a doença neurológica genética.
3. Se PNP associada a doença neoplásica, após orientação para Oncologia/Hematologia.

Doenças Neuromusculares

Ana Afonso (ULSM)

Definição

O termo "Doenças Neuromusculares" aplica-se a um universo muito alargado de diferentes patologias, englobando as doenças dos músculos (Miopatias), doenças dos nervos (Neuropatias), as perturbações da junção neuromuscular (Miastenias), doenças dos cornos anteriores da medula (Atrofias Espinhais), entre outras.

O que leva à referenciação à consulta de Medicina Interna

Fraqueza muscular progressiva generalizada, abalos, espasmos e cãibras musculares. Uma vez diagnosticados beneficiam de seguimento e orientação em consulta especializada de Neurologia.

Avaliação inicial

1. Miopatias: distúrbios da estrutura ou função do músculo esquelético. Estas podem ser primárias e ocorrerem isoladas, ou podem ser parte de um distúrbio multissistémico.

Frequentemente apresentam fraqueza muscular localizada ou difusa, tolerância reduzida ao exercício, dor muscular em repouso ou associada ao exercício, atrofia ou hipertrofia muscular, cãibras, relaxamento tardio ou, raramente, mioglobinúria.

A idade de início, a taxa de progressão e se o processo é episódico, estático ou progressivo pode fornecer importantes pistas.

Princípios orientadores para a avaliação de doenças musculares
1. História
Idade de início (hereditárias versus adquiridas)
Taxa de progressão (se aguda sugere uma causa adquirida, muitas vezes inflamatória)
Fraqueza flutuante (pode indicar um distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica ou canalopatia)
Relação com o exercício físico (pode indicar miopatia metabólica ou canalopatia)
Dor muscular (pode indicar miopatia inflamatória ou metabólica)
Envolvimento multissistémico relevante (pode indicar uma citopatia mitocondrial ou distrofia miotónica)
História familiar (pode indicar uma doença muscular crónica geneticamente determinada)
2. Padrão de fraqueza
A fraqueza da cintura de membros é relativamente inespecífica.
Distúrbios hereditários frequentemente têm padrões específicos de comprometimento muscular.
A flutuação da fraqueza pode indicar um distúrbio da junção neuromuscular, miopatia ou uma canalopatia.
3. Meios complementares de diagnóstico
A creatina quinase sérica (CK) frequentemente elevada, mas pode ser normal.
A eletromiografia (EMG) geralmente é normal em miopatias metabólicas.
Todos devem ter ECG e Ecocardiograma para descartar cardiomiopatia e/ou defeito de condução.
Ressonância magnética muscular é cada vez mais utilizada para guiar a biópsia muscular, podendo revelar padrões diagnósticos de envolvimento muscular. Algumas doenças musculares hereditárias podem ser confirmadas por testes genéticos sem necessidade de outras investigações (p. ex: distrofia de Duchenne e Becker). A biópsia muscular irá revelar a causa na maioria dos casos.

Um exame neurológico abrangente deve ser realizado para excluir possíveis distúrbios do sistema nervoso central ou periférico.

	Miopatia	Doenças dos cornos anteriores da medula	Neuropatia periférica	Doença da junção neuromuscular
Distribuição	Geralmente proximal e simétrico; pode ser distal/assimétrico no início	Distal, assimétrico e bulbar	Distal, simétrico	Extraocular, bulbar, membro proximal, mas às vezes distal
Atrofia	Inicialmente leve; atrofia marcada com progressão da doença	Inicialmente marcada	Moderada	Ausente
Fasciculações	Ausente	Frequente	Por vezes presente	Ausente
Reflexos	Perda tardia	Variável (pode ser hiperrefléxico)	Perda tardia	Normal ou hiporrefléxico
Dor	Variável	Ausente	Variável (distal quando presente)	Ausente
Cãibras	Raras	Frequentes	Ocasionais	Ausentes
Diminuição de sensibilidade	Ausentes	Ausentes	Normalmente presente	Ausentes
Creatina quinase sérica	Normalmente elevada	Ocasionalmente moderadamente elevada	Normal	Normal

Algumas miopatias específicas

Distrofias musculares (DM) - degeneração primária da fibra muscular, associada a um aumento do tecido conjuntivo e fibroso. A apresentação comum é a fraqueza muscular progressiva.

	Idade de aparecimento	Esperança média de vida (idade)	Clínica	Tratamento
Forma recessiva ligada ao cromossoma X (só no sexo masculino)				
Tipo Duchenne	1-3	20-30	Cintura pélvica, pseudo-hipertrofias, sinal de Gowers, cardiomiopatia, escapulo-úmero-distal, contraturas, perturbações do ritmo cardíaco, alterações do EMG, acantocitose	Equipa multidisciplinar. Monitorização cardíaca e respiratória
Tipo Becker-Kiener	6-20	30-60		
Tipo Emery-Dreifuss	5-15	50-60		
Tipo McLeod	não se manifesta clínicamente			
Forma autossómica dominante				
Tipo distal dos membros - adulto	40-60	normal	Musculatura dos MIs e MSs, evolução ascendente	
DM ocular	variável	normal	Oftalmoplegia externa crónica progressiva	Correção cirúrgica da ptose
DM óculo-faríngea	40-60	normal	1º os músculos dos olhos, depois perturbação da deglutição	Avaliação de deglutição

Miopatias mitocondriais: baseiam-se num defeito enzimático mitocondrial geralmente herdado de forma autossómica recessiva. Podem apresentar miopatia isolada, mas frequentemente são multissistémicas com atingimento cardíaco, diabetes *mellitus* e alterações neurológicas tanto centrais quanto periféricas. A fatigabilidade anormal ou a intolerância ao exercício é uma queixa frequente. As manifestações comuns do SNC incluem epilepsia, enxaqueca, mioclonias, ataxia, neuropatia, retinopatia pigmentar, demência e regressão psicomotora.

Patologias Mitocondriais Multissistémicas				
Alteração enzimática	**Clínica**	**Início da doença**	**Diagnóstico**	**Terapêutica**
MELAS (Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica, e episódios de *stroke*)				
Cadeia respiratória (Citocromo-C-Oxidase, Succinato-Citocromo-C Redutase...)	Epilepsia, amaurose cortical, hipotonia muscular, hemiparesias, vómitos episódicos, perturbações da audição e fala	Lactentes, 1ª infância, incidência familiar 30-40%	CPK, TGO, LDH, Lactato no soro. Calcificações nos gânglios da base na TC. EMG, EEG, Biópsia muscular com análise bioquímica; Prova de isquemia	Vitamina C e K
MERRF (Epilepsia mioclónica com fibras vermelhas rasgadas)				
Succinato-Citocromo-C Redutase e outros	Ataxia, mioclonias, epilepsia, demência, atrofia ótica, fraqueza muscular, nanismo, perturbação da audição	Do 10-20º ano de vida, incidência familiar 60-70%	Coloração das fibras musculares com Tricrómio de Gomori, Prova de isquemia, CPK, TGO, LDH	Vitamina C e K
Síndrome de Kearns-Sayre				
Défices do citocromo-a--3-oxidase,Citocromo-C--Oxidase e coenzima Q muscular	Oftalmoplegia e retinopatia, ataxia, perturbações da condução cardíaca na cardiomiopatia, miopatia, perturbação de audição, demência, epilepsia	Do 10-20º ano de vida, rara incidência familiar	Aumento de proteínas no LCR (em 70%), bioquímica muscular, prova de isquemia, CPK, TGO, LDH	Coenzima Q *Pacemaker*

Miopatias metabólicas: causadas por defeitos enzimáticos do metabolismo muscular.

Miopatias Metabólicas				
Alteração enzimática	**Clínica**	**Início da doença**	**Diagnóstico**	**Terapêutica**
Doença de Pompe				
Défice de maltase ácida	Fraqueza muscular Insuficiência respiratória	Infância Variante juvenil/início adulto	EMG Biópsia muscular (armazenamento anormal de glicogénio e os vacúolos positivos à fosfatase ácida) Medição da atividade enzimática	Reposição enzimática Apoio ventilatório
Doença de McArdle				
Défice de fosforilase	Dor ou cólicas musculares após exercício. Rabdomiólise recorrente. Fraqueza muscular proximal fixa com características miopáticas no EMG		CK pode ser normal. Análise histoquímica e enzimática do músculo confirma o diagnóstico!	Dieta rica em proteínas e 37g de sacarose oral pouco antes do exercício (que deve ser graduado)
MCAD (Deficiência de Acil-Coa-Desidrogenase de Cadeia Média)				
Défice de acil-CoA-desidrogenase de cadeia média	Intolerância ao exercício, dor muscular, rabdomiólise, cardiomiopatia, neuropatia, retinopatia pigmentar, hipoglicemia hipotética recorrente, convulsões e incapacidade intelectual. Pode haver uma história familiar de síndrome de morte súbita	**Deficiência de carnitina palmitoiltransferase I** - na infância - encefalopatia + insuficiência hepática + hipoglicemia + alto nível de amónia durante crises **Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II** forma fatal de início infantil, ou apresentação entre a 1ª e 6ª década com dor muscular, intolerância ao exercício e mioglobinúria	Análise de acil-carnitinas séricas, ácidos orgânicos urinários e acilglicinas na urina e ensaios enzimáticos específicos em fibroblastos	Evitar jejum e exercício prolongado Dieta rica em hidratos de carbono e baixa gordura. Substituição oral de carnitina (200 a 400 mg/kg /dia em doses divididas). Alguns doentes têm uma deficiência múltipla de acil-coenzima A desidrogenase que responde bem à riboflavina (100 mg/dia)

Miopatias endócrinas

Miopatias Tiroideias – A miopatia é muitas vezes subtil, o nível de CK e EMG são muitas vezes normais, e a biópsia muscular pode ser anormal mas inespecífica		
Clínica	**Diagnóstico**	**Terapêutica**
Miopatia tireotóxica crónica		
Fraqueza, emaciação progressiva dos músculos (+coxas e ombros)	Função tiróidea alterada CK normal Atrofia fibras tipo I e II EMG normal	Com o tratamento da tirotoxicose há recuperação completa
Oftalmoplegia exoftálmica ou de Doença de Graves (DG)		
Músculos oculares espessados e infiltração inflamatória. Estrabismo e diplopia + acentuada no olhar para cima Pode ser parte da síndrome poliglandular autoimune	Função tiróidea alterada Eco ou TC das órbitas	Correção do distúrbio tiroideu
Hipo ou hipertiroidismo com *Miastenia gravis*		
Associada a *Miastenia gravis* **Hipertiroidismo:** fraqueza miopática e oftalmoparesia **Hipotiroidismo:** congénito ou adquirido, produz consistentemente hipotonia e uma distribuição proximal de fraqueza	Função tiróidea alterada	Correção do distúrbio tiróideo Miastenia responde a Neostigmina
Paralisia periódica hipopotassémica		
Evidencia-se na 1ª vez que desenvolve hipertiroidismo. Ataques de paralisia flácida reversível com hipocalemia concomitante, levando à paraparesia ou tetraparesia poupando os músculos respiratórios e cardíacos. Crises paralíticas agudas geralmente têm duração de várias horas a dias	Genético: CACNA1S (gene do canal de cálcio) ou SCN4A (gene do canal de sódio)	Correção do distúrbio tiroideu Suplementação com potássio, propranolol
Hipotiroidismo, mixedema, cretinismo		
Movimentos lentos, rígidos Hipertrofia muscular da língua > disartria Mioedema e mioespasmo	Função tiróidea alterada CK normal EMG - potenciais miopáticos Biópsia muscular normal	Correção do distúrbio tiroideu

Miopatias causadas por fármacos e toxinas

Miopatia alcoólica: o alcoolismo é complicado por várias formas de doença muscular.

- **Miopatia alcoólica aguda:** fraqueza, mialgias, cãibras e edema; CK↑, mioglobinúria e rabdomiólise, LRA. Biópsia muscular: necrose de fibras musculares individuais, todas no mesmo estadio de degeneração e infiltrados inflamatórios. Sintomas duram várias semanas e são reversíveis após a retirada do tóxico;
- **Miopatia alcoólica crónica (a + frequente):** fraqueza proximal progressiva e atrofia muscular que se desenvolve ao longo de semanas ou meses. CK normal/↑. Biópsia muscular: atrofia predominante de fibras tipo 2b sem necrose fibrosa. A força muscular melhora suspendendo o **álcool, mas a recuperação completa não é** habitualmente alcançada.

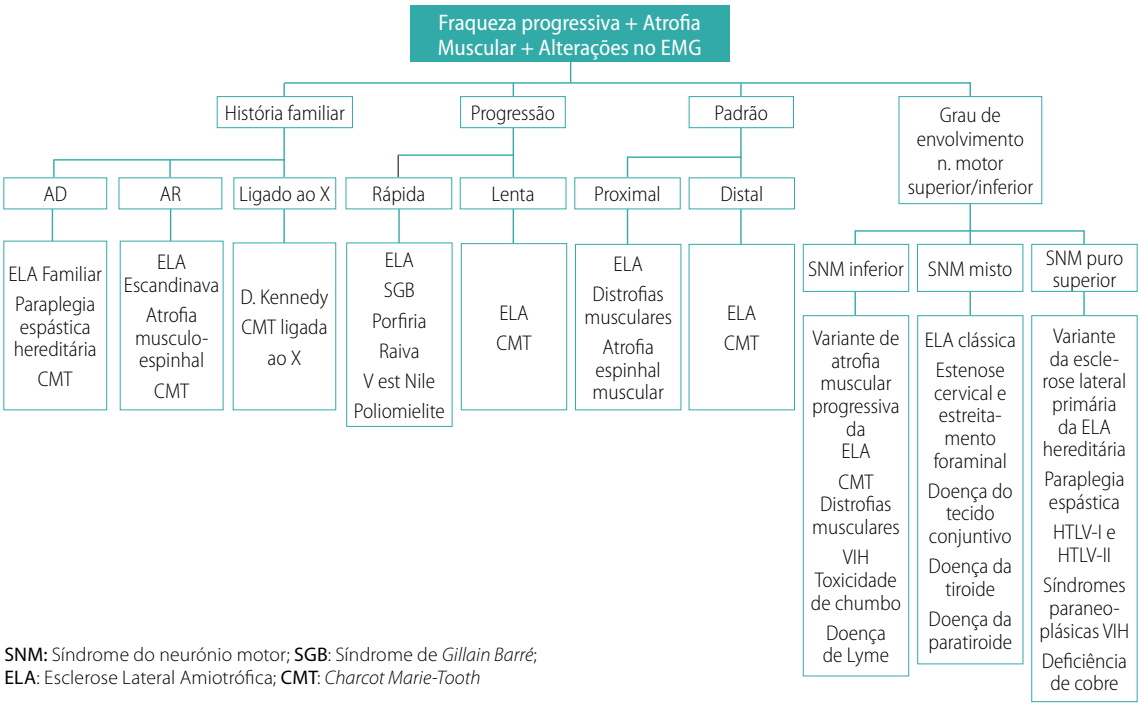
Agente	**Fatores de risco**	**Manifestações clínicas**	**Achados laboratoriais**
Síndrome miopática			
Miopatia necrotizante (rabdomiólise)			
1. Clorofibrato, Genfibrozil **2.** Ácido aminocapróico **3.** Estatinas **4.** Hipervitaminose E **5.** Organofosforados **6.** Venenos de cobra **7.** Intoxicação por *Amanita phalloides* **8.** Cocaína	Insuficiência renal Tratamento >4 semanas Automedicação sem controlo Exposição acidental a inseticidas	Miopatia proximal dolorosa aguda/subaguda ROTs geralmente preservados	CK ↑↑ Mioglobinúria +/-

Agente	Fatores de risco	Manifestações clínicas	Achados laboratoriais
Mioglobinúria			
Grande variedade de agentes	-	Dor muscular intensa, tumefação flácida, fraqueza proximal e distal grave, tetraparesia e arreflexia possíveis, LRA	CK ↑↑ Mioglobinúria +++
Miopatia dos esteroides (aguda *versus* crónica)			
Corticoides	Doses IV altas de esteroides, doentes sob ventilação artificial, uso de relaxantes musculares Prednisolona >10 mg/dia	Fraqueza proximal e distal graves	CK ↑↑↑ Mioglobinúria +
Miopatia hipopotassémica			
1. Diuréticos **2.** Laxantes **3.** Carbenoxolona **4.** Anfotericina B	Jejum, exercício	Fraqueza pode ser periódica, ROTs deprimidos/abolidos, raramente há mioglobinúria intensa	Linfocitose CK ↑↑ Mioglobinúria +/- HipoK+
Miopatia causada por fármacos catiónicos anfifílicos			
1. Cloroquina **2.** Hidroxicloroquina **3.** Amiodarona	Dose diária de cloroquina >500 mg	Dor e fraqueza dos músculos proximais, neuropatia sensitivomotora, miocardiopatia	CK ↑
Miopatia antimicrotubular			
1. Colchicina **2.** Vincristina	DRC	Fraqueza proximal, neuropatia periférica	CK ↑
Miopatia associada a análogos dos nucleosídeos			
1. Zidovudina (AZT, 3-azido-3'-desoxitimidina) **2.** Estavudina (d4T)	Tratamento de longa duração Fadiga e mialgia, sem fraqueza e atrofia	Fraqueza muscular proximal 6 a 12 meses após o início do tratamento, mialgias nas coxas e área gemelar	CK ↑

Miopatias inflamatórias: grupo heterogéneo de doenças musculares adquiridas. Fraqueza muscular e intolerância ao exercício, com ou sem dor associada.

- VS e/ou PCR ↑↑ nas doenças do tecido conjuntivo. Outros testes incluem: pesquisa de ANA, FR, ANCA, ENA, anticorpos miosite específicos (anti-Mi2, SRP..., *ver capítulo*);
- CK , EMG anormal. Biópsia muscular mostra infiltrado inflamatório;
- O tratamento é dependente da etiologia.

CLASSIFICAÇÃO DAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS	
IDIOPÁTICAS	**INFECIOSAS**
1. Polimiosite **2.** Dermatomiosite **3.** Miosite de corpos de inclusão **4.** Síndromes de sobreposição com outras doenças do tecido conjuntivo **5.** Sarcoidose e outras miosites granulomatosas **6.** Doença de Behçet **7.** Miopatias inflamatórias e eosinofílicas **8.** Polimiosite eosinofílica **9.** Fasceíte difusa com eosinofilia **10.** Miosite focal **11.** Miosite ossificante	**Bacteriana:** *Staphylococcus aureus,* Estreptococos, *Escherichia coli, Yersinia sp., Legionella sp., Clostridium welchii, miosite leprosa, Borrelia burgdorferi* **Viral:** miosite aguda após influenza ou outras infeções virais (*Adenovirus, Coxsackievirus, Echovirus, Vírus Parainfluenza, Epstein-Barr, Arbovírus, Citomegalovírus*), miopatias relacionadas a retrovírus (VIH, HTLV-1), Hepatite B e C **Parasitárias:** triquinose *(Trichinella spiralis)*, toxoplasmose *(Toxoplasma gondii)*, cisticercose, tripanossomíase *(Taenia solium)* **Fúngica:** *Candida sp., Cryptococcus sp.*, Esporotricose, actinomicose, histoplasmose



SNM: Síndrome do neurónio motor; **SGB**: Síndrome de *Gillain Barré*;
ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica; **CMT**: *Charcot Marie-Tooth*

2. Neuropatias/doenças do neurónio motor

São um grupo heterogéneo no qual a perda seletiva da função dos neurónios motores superiores, inferiores ou ambos resulta em comprometimento do controle do movimento voluntário.

Esclerose lateral amiotrófica (ELA): é a doença do neurónio motor mais comum, consistindo numa desordem combinada de neurónios motores superiores e inferiores.

As características do atingimento do neurónio motor inferior são: perda muscular, fasciculações e fraqueza flácida com reflexos tendinosos normais ou deprimidos. A disfunção do neurónio motor superior pode causar aumento do tónus muscular, clónus, fraqueza numa distribuição piramidal e respostas plantares extensoras.

O diagnóstico de **ELA** requer a ausência de síndromes mimetizadoras, nomeadamente:

- Mielopatia espondilótica cervical e outras radiculopatias cervicais e lombossagradas;
- Doenças autoimunes;
- Síndrome paraneoplásica;
- Tirotoxicose/Hiperparatiroidismo;
- Amiotrofia diabética;
- Desordens neurogénicas causadas por irradiação;
- Atrofia muscular progressiva pós-pólio;
- Defeitos enzimáticos genéticos (hexosaminidase A e B);
- Desordens por toxina exógena (chumbo, mercúrio...);
- Doença de Creutzfeldt-Jakob (forma amiotrófica), etc.

Tratamento que altera a evolução da doença → **Riluzole** na dose de 50 mg/VO/bid
Tratamento sintomático! Importância de equipa multidisciplinar!

- **Hipoventilação:** suporte ventilatório com BiPAP, *cough assist*, tosse assistida com ambu
- **Sialorreia:** amitriptilina 10-50 mg, butilescopolamina
- **Câibras:** carbamazepina 100-200 tid
- **Espasticidade:** baclofeno 10-30 mg tid
- **Obstipação:** lactulose 20-40 ml bid
- **Síndrome depressiva:** SSRIs

3. Miastenias

Os transtornos da junção neuromuscular incluem:

- *Miastenia gravis* (MG);
- Síndrome miasténica de Lambert-Eaton (LEMS);
- Hipermagnesemia iatrogénica;
- Botulismo;
- Síndrome miasténica congénita (CMG);
- Intoxicação por organofosforados.

Miastenia gravis	Síndrome miasténica de Lambert-Eaton
Sexo (F:M) 2:1	Sexo (F:M) 2:3
Sinais	
Fraqueza músculos oculares, faríngeos, faciais	Fraqueza músculos proximais dos MI, tronco, pescoço e ombros. Parestesias, perturbações autonómicas
Reflexos	
Normais	↓ausentes
Tumor	
TC→Timoma em 16% MG	Carcinoma de pequenas células do pulmão em 50% dos casos
Defeito	
Pós-sináptico	Pré-sináptico
Anticorpo	
Atc recetor acetilcolina	Atc anti-canais de cálcio sensíveis à voltagem
Timectomia	
Efetiva	-
Medicação	
Inibidores da acetilcolinesterase (Classe I e II): Piridostigmina 60 mg tid→1 g/dia Piridostigmina retard 180 mg/dia	Cloridrato de guanidina 20-30 mg/kg/dia 3,4-diaminopiridina 20 mg 5 od+piridostigmina/prednisolona
Imunossupressão	
Prednisolona 40-45 mg/dia Imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida/tacrolimus, micofenolato mofetil) Plasmaférese IVIG	Prednisolona Imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida/tacrolimus, micofenolato mofetil) Plasmaférese IVIG

Classificação clínica da MG

- A: remissão dos sintomas;
- I: miastenia apenas ocular: ptose palpebral e diplopia **não progressiva.** Excelente prognóstico;
- IIA: miastenia leve e generalizada: compromisso dos músculos cranianos, dos membros inferiores e do tronco, sem acometimento dos músculos respiratórios. Bom prognóstico;
- IIB: miastenia moderada e generalizada: ptose palpebral, diplopia, disartria, disfagia, debilidade dos músculos das extremidades e intolerância ao exercício físico. Prognóstico reservado;
- III: miastenia aguda fulminante: alteração dos músculos respiratórios que pode requerer o uso de ventilação mecânica. Mau prognóstico;
- IV: miastenia grave: doença generalizada.

Hipermagnesemia

- Produz um bloqueio pré-sináptico;
- Reflexos tendinosos deprimidos se níveis >5 mEq/L, geralmente ausentes se >9-10 mEq/L com fraqueza muscular associada geralmente poupando os músculos extraoculares;
- Em níveis >14 mEq/L: arritmias e insuficiência respiratória;
- Tratamento: em casos leves a descontinuação de magnésio e/ou furosemida 20 a 80 mg/dia VO pode ser suficiente. Em caso de fraqueza grave, o gluconato de cálcio IV (100-300 mg de cálcio IV diluído em 150 mL D5W a perfundir ao longo de 10 min) produzirá uma rápida melhoria.

CARDIOVASCULAR

Exame Físico Cardiovascular

Margarida Cruz, Lígia Santos (CHTS)

Inspeção

- Estado geral, dismorfias, estado nutricional.
- Frequência respiratória, dispneia.
- Configuração torácica (*pectum escavatum*, tórax em barril - DPOC, tórax plano, *pectum carinatum*, escoliose).
- Pulsações visíveis [Artéria Carótida, movimentos da parede torácica, dorso (coartação da aorta) epigástricas (insuficiência tricúspide)].
- Pesquisa de foco de infeção (dentes, orofaringe, amígdalas).
- Sinais clínicos (nódulos reumáticos, eritema anular, petéquias, embolias cutâneas).
- Sinais de sobrecarga de volume (edemas, ascite).
- Sinais de má perfusão (pele fria, cianose).
- Coloração das escleróticas (icterícia, anemia).

Sinais	Patologias/ Agentes associados
Amígdalas laranjas	Doença de Tangier
Aracnodactilia presente Palato arqueado alto Sinal do polegar e do punho	Síndrome de Marfan
Atrofia dos membros inferiores em comparação com a porção superior	Coartação da aorta
Atrofia muscular ou ausência de pelos nas extremidades	Doença neuromuscular primária; Insuficiência arterial severa
Cabeça e pescoço ligeiramente cianóticos com grande aumento da pressão venosa sem pulsações visíveis.	Síndrome da veia cava superior
Clubbing	*Shunt* direito-esquerdo central
Edema das extremidades inferiores	• Aumento da PVJ: Excesso de volume (Insuficiência cardíaca crónica e pericardite constritiva) • Sem aumento da PVJ: Insuficiência venosa (mais comum), Obstrução venosa ou linfática, *Pitting* edema (uso de dihidropiridinas)
Equimoses cutâneas	Antagonistas da vitamina K, DOACs, antiplaquetários
Escleras azuis	Osteose imperfeita
Hemocromatose	Insuficiência cardíaca sistólica
Hipocratismo digital	Cardiopatia congénita cianótica; Endocardite infeciosa; Mixoma auricular
Icterícia	Insuficiência cardíaca direita avançada com hepatomegalia congestiva Cirrose cardíaca em estadio tardio

Sinais	Patologias/ Agentes associados
Lesões de Janeway – Lesões hemorrágicas ligeiramente elevadas, indolores na palma das mãos e plantas dos pés Nódulos de Osler – Nodulos elevados e dolorosos na polpa dos dedos das mãos ou pés Hemorragias Sub-ungueais – Petéquias lineares na região média da unha	Endocardite
Lúpus perineal e eritema nodoso	Sarcoidose (causa de uma cardiomiopatia dilatada especialmente quando na presença de bloqueio de condução cardíaco, atraso na condução interventricular ou taquicardia ventricular)
Marcado eritema da face (fácies mitral)	Estenose mitral
Nariz em sela	Granulomatose de Wegener
Padrão de circulação venosa colateral	Obstrução da veia subclávia ou da veia cava
Pavilhão auricular de implantação baixa Micrognatia (Hipertelorismo)	Doença cardíaca congénita
Polegar não oponível	Síndrome de Holt-Oram
Pseudoxantoma elástico (Pele aparência de couro e pedra em calcada nas pregas da axila e pescoço e estrias angioides no exame fundoscópico)	Aterosclerose prematura
Pulso capilar positivo	Vasodilatação periférica
Retração sistólica intercostal	Pericardite constritiva
Telangiectasias	*Shunt* direito esquerdo
Telangiectasias hereditárias nos lábios, língua e membranas mucosas	Síndrome de Osler-Weber-Rendu
Telangiectasias malar	Esclerodermia Estenose mitral avançada
Úvula bífida	Síndrome de Loeyes-Diez
Xantomas das pregas palmares	Hiperlipoproteinemia tipo III
Xantomas subcutâneos	Distúrbios do metabolismo lipídico
Xantomatose eruptiva *Lipemia retinalis*	Hipertrigliceridemia severa

Tipo	Mecanismo/ Sinais	Causas
Cianose central	Défice de oxigénio no sangue arterial (mucosa da face inferior da língua, da boca e conjuntivas de cor vermelha escura aveludada); Pele quente, dedos em baqueta de tambor, unhas em vidro de relógio	*Shunt* direito-esquerdo, hipoventilação alveolar (*blue bloaters*); Difusão difícil de O_2 no pulmão (fibrose, estenose mitral)
Cianose periférica ou acrocianose	Aumento da utilização de O_2 à periferia, saturação de O_2 do sangue arterial normal, extremidades particularmente frias, pálidas, lívidas, pele fria, mucosas normais	Redução do débito cardíaco (estenose aórtica, choque insuficiência cardíaca severa), vasoconstrição periférica. Agravada pelo bloqueio beta sem bloqueio da constrição alfa
Cianose diferencial	Cianose isolada nas extremidades inferiores	Potência do ducto arterioso e hipertensão pulmonar secundária com *shunt* D-E ao nível dos grandes vasos

Pressão venosa jugular (PVJ)

O exame mais importante para estimar o volume; Critério de sobrecarga cardíaca direita.

A veia jugular interna é preferida porque a externa é valvulada e não está diretamente em linha com a veia cava superior e a aurícula direita.

A distância entre a aurícula direita (AD) = linha zero (4º espaço intercostal direito, linha paralela ao plano do leito, na transição entre os 2/5 anteriores e os 3/5 posteriores do tórax) e o ângulo de *Louis* (distância vertical entre o topo da pulsação venosa jugular e o ponto de inflexão esternal), que varia consideravelmente em função do tamanho corporal e do ângulo do paciente em que a medição é realizada (30, 45 ou 60º).

Avaliação: doente deitado com inclinação de 45º e avaliação do ingurgitamento venoso no pescoço.

- **Normal:** veias do pescoço não ingurgitadas, uma vez que a coluna sanguínea com pressão normal da aurícula direita (5-6 mmHg = 8 cm H_2O) só atinge o nível da clavícula.
- **Aumentado:** engorgitamento a 45º. *Causas*: Pressão da AD aumentada = insuficiência cardíaca (IC) direita manifesta. *Diagnóstico diferencial*: Obstrução da veia cava superior; Pericardite constritiva.

Pulsações venosas acima da clavícula na posição sentada são anormais, já que a distância entre a AD e a clavícula é de pelo menos 10 cm. A estimativa é feita em centímetros de água mas deve ser convertida em milímetros de mercúrio (1,36 cmH_2O = 1,0 mmHg). A pressão pode ser avaliada através de um aumento ou diminuição do ângulo e determinação da distância entre a linha zero e a altura a que é visível o preenchimento das veias do pescoço. A utilização do ângulo esternal como referência leva a uma sistemática subestimação da PVJ.

Nos doentes em ritmo sinusal, o pulso venoso é tipicamente bifásico, enquanto o impulso carotídeo ascendente é monofásico.

Tipo	Tradução - fase do ciclo cardíaco	Significado clínico
Onda a	Contração pré-sistólica da aurícula direita	**Onda a proeminente:** diminuição da *compliance* ventricular direita **Onda a em canhão:** dissociação aurículo-ventricular. Contração auricular direita conta uma válvula tricúspide fechada **Onda a ausente:** fibrilação auricular Em doentes com taquicardia de complexos largos, a presença de ondas a em canhão no pulso venoso jugular identifica o ritmo de origem ventricular
Onda c	Pulsação carotídea no pescoço e/ou o aumento sistólico da pressão na AD	À medida que aumenta o grau de insuficiência tricúspide (IT), a onda *v* funde-se com a onda *c*, e as ondas de pulso da aurícula direita e jugular tornam-se "ventricularizadas"
Onda x	Queda de pressão AD	
Onda v	Enchimento auricular e ocorre durante a sístole ventricular	Altura determinada pela *compliance* auricular direita e pela quantidade de sangue que retorna à AD (via anterograda ou retrograda) **Onda v acentuada:** regurgitação tricúspide
Onda y	Queda de pressão auricular após abertura da válvula tricúspide	Prolongada ou achatada quando ocorre obstrução ao influxo do ventrículo direito (ex: estenose tricúspide ou tamponamento cardíaco)

Normalmente, a pressão venosa deve cair pelo menos 3 mmHg durante a inspiração.

O **sinal de *Kussmaul*** é definido pela subida ou ausência de queda da PVJ com a inspiração. Classicamente associada a pericardite constritiva, assim como na cardiomiopatia restritiva, embolia pulmonar maciça, enfarte do ventrículo direito (VD), insuficiência cardíaca sistólica avançada do ventrículo esquerdo (VE), estenose tricúspide.

Refluxo abdominojugular

- **Exame:** deitar o doente com uma inclinação de 45 graus e fazer compressão com a palma da mão do quadrante superior direito durante 30-60 segundos. O doente deverá continuar a respirar calmamente.
- **Avaliação:** sobrecarga de volume através da compressão do território esplâncnico. O refluxo abdominojugular é útil para prever uma pressão de encravamento da artéria pulmonar superior a 15 mmHg em doentes com insuficiência cardíaca.
- **Normal:** resolução do ingurgitamento venoso após poucos batimentos cardíacos. Colapso inspiratório (pressão intratorácica negativa – melhoria do retorno venoso).
- **Positivo:** elevação da PVJ a 3 cm durante pelo menos 15 segundos após terminar a compressão. Estado de sobrecarga de volume, insuficiência cardíaca direita latente. *Diagnóstico diferencial:* obstrução da veia cava superior; Pericardite constritiva.
- PVJ elevada tem importância no prognóstico de doentes com IC sintomática e disfunção sistólica do VE assintomática. A presença de uma PVJ elevada está associada a maior risco de hospitalização e/ou morte por IC.

Pressão arterial (PA)

Medição da PA: posição sentado; braço ao nível do coração; braçal de tamanho adequado (cumprimento 80% e largura 40% da circunferência do braço); após 5-10 min de relaxamento (quando avaliado em decúbito o braço deve ser elevado até ao nível da aurícula direita). O braçal deve ser insuflado até cerca de 30 mmHg acima da pressão sistólica esperada e desinsuflado a um ritmo de 2-3 mmHg/seg. A pressão sistólica e diastólica são definidas pelos 1º e 5º sons de Korotkoff, respetivamente.

A pressão sistólica aumenta e a pressão diastólica diminui à medida que a sua determinação é feita em artérias mais distais.

PA	Patologia	Causas
Valores de pressão diastólica muito baixos (**mesmo de 0 mmHg**):	Insuficiência aórtica severa; grandes fístulas arteriovenosas	"Run off" diastólico aumentado
A pressão deve ser avaliada em ambos os braços e a diferença deve ser inferior a 10 mmHg. **Se >10 mmHg:**	Doença aterosclerótica ou inflamatória da artéria subclávia, estenose aórtica supraventricular, coartação da aorta, dissecção da aorta	
Normalmente as pressões sistólicas do membro inferior são até 20 mmHg superiores às do braço. **Se a diferença for superior:**	Regurgitação aórtica crónica, doença arterial periférica extensa das extremidades inferiores	

Hipotensão ortostática é definida como uma queda na pressão sistólica >20 mmHg ou queda na pressão diastólica >10 mmHg quando é assumida a posição ortostática partindo da posição de decúbito dorsal, dentro de um período de 3 minutos. Causa comum de tontura/síncope postural. **Exacerbada pela** idade avançada, desidratação, alguns fármacos, alimentos, falta de condição física e temperatura ambiente. A **ausência de taquicardia compensatória normal, que sugere insuficiência autonómica**, pode ser observada em doentes com diabetes ou doença de Parkinson.

Pulso arterial

Os pulsos arteriais periféricos que devem ser avaliados por rotina incluem os pulsos: subclávio, braquial, radial, cubital, femoral, poplíteo, pedioso e tibial posterior.

Os pulsos devem ser examinados quanto à sua: simetria, volume, ritmo, contorno, amplitude, regularidade. Se necessário a ausculta-ção cardíaca simultânea pode ajudar a identificar atrasos no pulso radial.

O pulso torna-se mais rápido e ascendente à medida que aumenta a distância ao coração, um fenómeno que reflete o estado da parede muscular das artérias mais periféricas bem como a soma das ondas transmitidas e reflexas.

O exame do pulso pode induzir em erro em doentes com baixo débito cardíaco e naqueles com artérias rígidas devido ao envelhecimento, hipertensão crónica ou doenças das artérias periféricas.

Em geral o tipo e controlo do pulso arterial depende: volume de ejeção, velocidade de ejeção, *compliance* vascular, resistência vascular sistémica.

O tipo de pulso é mais facilmente avaliado ao nível da artéria carótida.

Tipo de Pulso	Características curva pulso	Patologia	Notas
Pulso anacrótico	Curva de elevação do pulso lenta ou entalhada ou interrompida com frémito	Estenose aórtica	
Pulso *alternans*	Variabilidade de amplitude do pulso entre batimentos	Insuficiência ventricular sistólica esquerda severa	Quando associado a alternância das ondas T no ECG, o risco de evento cardíaco parece estar aumentado
Pulso bífido ou *bisferiens*	Dois picos sistólicos	Alguns casos de insuficiência aórtica avançada (raro), cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva	-
Pulso de Corrigan Martelo de água	Curva ascendente rápida seguida de colapso rápido	Insuficiência aórtica crónica severa	-
Pulso dicrótico	Um pico na sístole outro na diástole	Balão de contra-pulsão aórtico Sépsis	-
Pulso paradoxal	Queda na pressão sistólica >10 mmHg com a inspiração (consequência exagerada da dependência interventricular)	Tamponamento cardíaco, embolia pulmonar maciça, choque hemorrágico, doença pulmonar obstrutiva severa, pneumotórax de tensão	Pode ser difícil medir em doentes com taquicardia, fibrilação auricular ou taquipneia. Pode ser palpável ao nível das artérias braquial ou femural quando as diferenças de pressão excedem os 15 mmHg
Pulso *parvus et tardus*	Subida lenta, pico alargado, pressão diferencial diminuída	Estenose aórtica severa	

Pulsos arteriais palpáveis em outras localizações e patologias associadas:

Sinal/ Manifestação/ Atitude	Patologia
Palpação simultânea pulsos radial e femoral ajudar identificar atraso no pulso femoral	Hipertensão Coartação da aorta
Massas pulsáteis na região paraesternal direita (raro)	Aneurismas da aorta ascendente
Pulsações sistólicas sobre o fígado	Regurgitação tricúspide severa
Solicitar estudo imagiológico não invasivo para melhor caracterização	Pulso aórtico abdominal proeminente
Devem ser procurados em doentes com aneurisma da aorta abdominal	Aneurismas das artérias femoral ou poplítea
Palpação artérias temporais	Artrite temporal ou polimialgia reumática

Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)

A probabilidade de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) dos membros inferiores significativa aumenta com a presença de sintomas: claudicação, pele fria, alterações do pulso, presença de sopros vasculares.

O nível de obstrução arterial necessário para produzir claudicação pode, muitas vezes, ser identificado no exame físico. Num doente com claudicação na face posterior da perna, a diminuição da amplitude do pulso entre a artéria femoral comum e a poplítea localiza a obstrução ao nível da artéria femoral superficial, embora possa coexistir obstrução acima do nível da artéria femoral comum.

Uma oximetria de pulso anormal, diferença de saturação >2%, pode ser usada para detetar doença arterial periférica das extremidades inferiores, sendo compatível, em termos de *performance* ao Índice tornozelo-braço (ITB).

$$ITB = \frac{\text{maior PA sistólica numa das artérias do tornozelo}}{\text{maior PA sistólica numa das artérias do braço}}$$

ITB		Significado
0,91 - 1,3		Normal
>1,3		Artérias calcificadas
≤0,9	0,41 - 0,9	Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) leve a moderada
	≤0,4	DAOP Grave

Palpação pré-cordial

A localização, amplitude, duração, ritmo e direção do choque da ponta podem habitualmente ser bem definidos com a ponta dos dedos.

O batimento do ápice do ventrículo esquerdo (VE) pode ser visível na linha medio-clavicular, no 5º espaço intercostal em adultos magros.

O choque da ponta sente-se num diâmetro inferior a 2 cm e afasta-se rapidamente dos dedos sendo mais facilmente sentido no final da expiração.

Sinal/ Manifestação	Patologia
Aumento de amplitude, duração e, frequentemente, do tamanho do choque da ponta normal	Hipertrofia ventricular esquerda (HVE)
Desvio infro-esquerdo do choque da ponta	Aumento da cavidade ventricular esquerda
Choque de ponta mantido é sinal de sobrecarga de pressão	Estenose aórtica ou na hipertensão crónica
S4 (palpação de um impulso pré-sistólico) Diminuição da *compliance* do VE e aumento da contribuição da contração auricular para o enchimento ventricular	Sobrecarga de pressão ou isquemia/enfarte do miocárdio
S3 (enchimento ventricular rápido precoce)	Sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo Insuficiência cardíaca Pode estar presente mesmo quando não se ausculta galope ventricular

Sinal/ Manifestação	Patologia
Foco ectópico, distinto do choque de ponta	Aneurisma ventricular de grandes dimensões
Choque da ponta pode apresentar uma cadência tripla (muito raramente)	Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva
Elevação esternal	Pressão do ventrículo direito ou a sobrecarga de volume (insuficiência tricúspide [ondas cv no pulso venoso jugular] Hipertensão pulmonar [P2 palpável ou elevada])
Doente em decúbito lateral esquerdo: zona de retação entre os impulsos dos VE e ventrículo direito (VD)	Sobrecarga de volume ou pressão do VD
Pode camuflar achados ao nível do coração esquerdo	VD aumentado
Frémitos sistólicos ou diastólicos (A sua localização ajuda a identificar a origem de sopros cardíacos	Fluxo sanguíneo turbulento e de alta velocidade
Pulsação artéria pulmonar (2º espaço intercostal esquerdo)	Normal: Crianças e adultos jovens magros Restantes denota hipertensão pulmonar, aumento do fluxo sanguíneo pulmonar; dilatação artéria pulmonar

Auscultação cardíaca

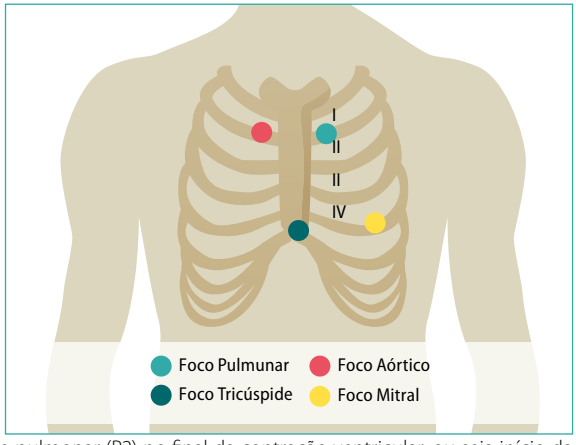
Sons cardíacos

O intervalo entre o primeiro (S1) e o segundo sons cardíacos (S2) corresponde à sístole ventricular.

- **S1** corresponde ao encerramento válvulas aurículo-ventriculares (mitral e tricúspide) no início da contração ventricular, sístole.

A intensidade de S1 é influenciada por vários fatores:

1. Condições de transmissão através da parede torácica;
2. Posição das válvulas A-V no início da sístole;
3. Estrutura das válvulas A-V;
4. Contractilidade Ventricular;
5. Intervalo PR.



- **S2** resulta do encerramento válvulas semilunares, aórtica (A2) e pulmonar (P2) no final da contração ventricular, ou seja início da diástole. Em condições fisiológicas A2 precede P2, uma vez que o tempo de ejeção do VD é mais prolongado que o tempo de ejeção do VE. A intensidade de A2 e de P2 é influenciada pela pressão diastólica na aorta e no tronco pulmonar, respetivamente (ex. A2 mais intenso na hipertensão arterial Sistémica e P2 mais intenso na hipertensão pulmonar). Normalmente, o intervalo A2-P2 aumenta com a inspiração e diminui durante a expiração (desdobramento fisiológico de S2).

Desdobramento fixo de S2 (A2-P2 alargado que não se altera com o ciclo respiratório):
- Comunicação auricular tipo *ostium secundum*.

Desdobramento exagerado de S2 (audível durante a expiração, tornando-se mais acentuado na inspiração):
- Atraso no encerramento da válvula pulmonar (no bloqueio de ramo direito ou na estenose pulmonar);
- Insuficiência mitral severa.

Desdobramento paradoxal de S2 (P2 precede A2 – audível na expiração e impercetível durante a inspiração) ocorre quando existe um atraso no encerramento da válvula aórtica:
- Bloqueio de ramo esquerdo;
- *Pacing* do VD;
- Estenose aórtica severa;
- Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva;
- Enfarte agudo do miocárdio (EAM).

- **O terceiro som cardíaco (S3)** é um som de baixa frequência produzido pelo ventrículo após A2 e surge no final da fase de enchimento rápido (protodiástole), devido a uma limitação intrínseca súbita da expansão do ventrículo no início do enchimento.
- **O quarto som cardíaco (S4)** é um som de baixa frequência, surge na fase de contração auricular (telediástole), imediatamente antes de S1. Representa a contração auricular contra um ventrículo rígido.

S3 e S4 podem ter origem no VD, tendo intensidade máxima no foco tricúspide com acentuação com a inspiração, ou no VE, com intensidade máxima no foco mitral e com aumento da intensidade com o doente em decúbito lateral esquerdo.

Crianças e adultos jovens: **S3**

- Fisiológico quando no foco mitral

>40 anos – normalmente associado a estado patológico subjacente (=Galope protodiastólico/ ventricular):

- Insuficiência cardíaca;
- Disfunção ventricular (pós-EAM, miocardiopatia dilatada);
- Insuficiência de uma válvula aurículo-ventricular (A-V);
- Aumento da velocidade ou do volume de enchimento ventricular.

Raramente fisiológico (= Galope Telediastólico/ auricular)**,** pode surgir em: **S4**

- Doença cardíaca isquémica;
- Diminuição da complacência ventricular (ex. diminuição da complacência do VE por hipertensão arterial sistémica);
- Insuficiência de válvula A-V;
- Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

O **estalido de abertura** é um som de curta duração e alta frequência no início da diástole que resulta, normalmente, da estenose de uma das válvulas A-V, habitualmente a mitral. Em geral é mais intenso no bordo inferior esquerdo do esterno e irradia para a base do coração.

O **clique de ejeção** é um som de alta frequência, que ocorre no início da sístole, pouco depois de S1. Este pode ocorrer na presença de estenose das válvulas semilunares e em patologias associadas a dilatação da artéria aorta ou pulmonar. O clique de ejeção aórtico é mais audível no ápice do VE e no 2º espaço intercostal direito; o pulmonar é mais intenso no bordo superior esquerdo do esterno e durante a expiração (ao contrário da maioria dos eventos acústicos direitos).

Os **cliques mesossistólicos**, não relacionados com a ejeção e associados ou não a sopro telessistólico, associam-se normalmente a prolapso de um ou de ambos os folhetos da válvula mitral.

O **atrito pericárdico** tem origem na fricção entre os folhetos visceral e parietal do pericárdio em situações de pericardite (inflamação do pericárdio). É um som de alta frequência, caracteristicamente áspero, com intensidade máxima no bordo esquerdo do esterno e que se torna mais evidente com o doente sentado, inclinado para diante e em expiração forçada ou com o doente em decúbito ventral.

Sopros cardíacos

Os sopros são fenómenos acústicos de duração prolongada com origem no fluxo excessivo através de uma área normal e/ou no fluxo normal através de uma área pequena ou irregular.

No entanto, nem todos os sopros cardíacos são indicativos de patologia cardíaca estrutural (referência a caixa de texto – "Algumas situações associadas a sopros cardíacos") e a sua duração, frequência, configuração e intensidade variam consoante a causa subjacente. A sua intensidade pode ser graduada numa escala de 1 a 6 (referência à tabela de graus de sopros).

Algumas situações associadas a sopros cardíacos

Sopros mesossistólicos:

- Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva (MCHO);
- Aumento do fluxo sanguíneo pulmonar em doentes com comunicação interauricolar (CIA) de grandes dimensões e *shunt* esquerdo-direito;
- Fluxo sanguíneo acelerado na ausência de doença cardíaca estrutural: febre, tireotoxicose, anemia, gravidez, adolescência.

Como causas menos comuns de **sopros mesodiastólicos:**

- Mixoma auricular;
- Bloqueio completo de ramo;
- Valvulopatia mitral reumática aguda.

Outras causas de **sopros contínuos:**

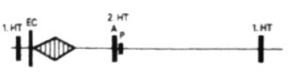
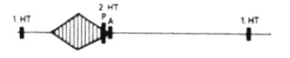
- Rutura de aneurisma do seio de Valsalva;
- Fístula arteriovenosa coronária;
- Fístula arteriovenosa sistémica;
- Fístula arteriovenosa construída para acesso de diálise.

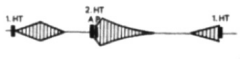
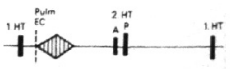
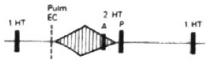
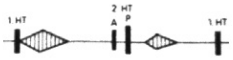
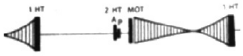
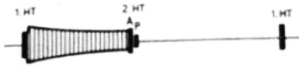
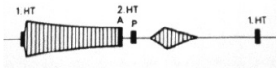
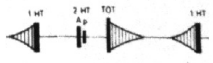
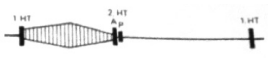
Grau	Descrição
1/6	Muito suave, audível apenas depois de auscultar algum tempo
2/6	Suave, mas imediatamente audível
3/6	Claramente audível, mas sem frémito palpável
4/6	Claramente audível, com frémito palpável
5/6	Audível com o estetoscópio a tocar apenas parcialmente no tórax
6/6	Pode ser auscultado sem colocar o estetoscópio sobre o tórax

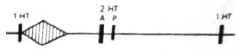
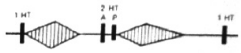
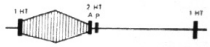
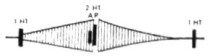
Os sopros cardíacos de etiologia valvular podem dividir-se, de acordo com a fase do ciclo cardíaco em que surgem, em sopros sistólicos ou diastólicos. De uma forma resumida:

Sistólicos	De ejeção	Estenose Aórtica
		Estenose Pulmonar
	De regurgitação	Insuficiência Mitral
		Insuficiência Tricúspide
Diastólicos	De ejeção	Estenose Mitral
		Estenose Tricúspide
	De regurgitação	Insuficiência Aórtica
		Insuficiência Pulmonar

De forma resumida, por cardiopatia:

Cardiopatia	Auscultação		Ponto máximo	Irradiação
Estenose Aórtica	Grau ligeiro  	• Sopro mesossistólico em crescendo/decrescendo com início logo após S1 • Muitas vezes com clique no início da sístole • A2 pouco intenso • Desdobramento paradoxal de S2 • Quanto mais marcada, mais tardia é a intensidade máxima do sopro	2º Espaço intercostal (EIC) direito junto ao bordo do esterno	Para as carótidas
	Grau mais acentuado  			

Cardiopatia	Auscultação		Ponto máximo	Irradiação
Insuficiência Aórtica	Grau ligeiro Grau mais acentuado 	• Sopro protodiastólico em decrescendo • **Ligeira**: sopro suave, S1 sem alterações; eventualmente clique no início da diástole • **Grave**: S1 e S2 atenuados	Bordo esquerdo do esterno (BEE) na doença valvular primária Bordo direito do esterno (BDE) na patologia primária da raiz da aorta	
Estenose Pulmonar	Grau ligeiro  Grau mais acentuado 	• Sopro mesossistólico em crescendo/decrescendo • S1 sem alterações • P2 pouco intenso • Desdobramento exagerado de S2 • Se mais grave, o sopro sistólico pode estender-se para além de A2	2º EIC esquerdo	
Insuficiência Pulmonar		• Ligeiro sopro proto-mesodiastólico • Reforço de P2 • S2 único e intenso	3º a 4º EIC esquerdo, junto ao esterno	
Estenose Mitral		• Sopro meso- a telediastólico de baixa frequência em decrescendo, com crescendo pré-sistólico • Sístole livre • Introduzido por um estalido de abertura mitral (quanto mais precoce, mais marcada é a valvulopatia) • Reforço de S1	Ápice (em decúbito lateral esquerdo)	
Insuficiência Mitral	Grau ligeiro  Grau mais acentuado 	• Sopro holossistólico iniciado com S1 (em banda) - Eventualmente presença de S3 e S4 • **Ligeira**: sopro de frequência elevada (soprante), diástole livre, S1 e S2 normais • **Grave**: sopro de frequência média/baixa (rude), S1 atenuado, desdobramento exagerado de S2	Ápice	• **Prolapso do folheto anterior**: irradia posteriormente e para a axila • **Prolapso do folheto posterior**: irradia anteriormente e para a base
Estenose Tricúspide		• Estalido de abertura tricúspide com sopro diastólico em decrescendo associado • Reforço de S1	4º-5º EIC esquerdo (+ audível na inspiração)	
Insuficiência Tricúspide		• Sopro holossistólico de alta frequência • Ausente nas formas graves ou seja na insuficiência cardíaca direita	Porção inferior do BEE (+ audível na inspiração)	

Cardiopatia	Auscultação		Ponto máximo	Irradiação
Comunicação Interauricular (CIA)	Mínima 	• Sopro fusiforme proto-mesosistólico • CIA importante: sopro de ejeção protomesodiastólico • S1 não percetível • Desdobramento fixo do S2	2º-4º EIC esquerdo	
	Importante 			
Comunicação Interventricular (CIV)		• Sopro sistólico em crescendo/decrescendo de alta frequência • S1 não percetível	1º-5º EIC esquerdo no bordo do esterno	
Persistência do Canal Arterial		• Sopro contínuo • Se mais grave: reforço de P2	2º ou 3º EIC, próximo do BEE	

Além dos sopros cardíacos, a pesquisa de sopros ao nível das artérias carótida, subclávia, aorta abdominal e femoral deve ser feita por rotina. A presença de um **sopro arterial no abdómen** sugere uma doença arteriosclerótica de alto grau.

Prevenção Primária dos Fatores de Risco Vascular

Sara Almeida Pinto (CHVNGE)

Definições e epidemiologia

Doença cardiovascular (DCV): vasto conjunto de patologias, que inclui doença coronária (DC), doença cerebrovascular, doença arterial periférica (DAP), cardiopatia reumática e congénita e ainda o tromboembolismo pulmonar (TEP).

- Principal causa de mortalidade;
- Perda de anos de vida ajustada à doença;
- **Eficácia da prevenção**: o controlo dos fatores de risco vascular (FRV) previne o aparecimento de DCV em 75% dos casos.

Risco cardiovascular (CV): equação que envolve os diversos FRV e estima a probabilidade de um doente desenvolver eventos ateroscleróticos num determinado período de tempo.

Categoria	Condições	Abordagem Terapêutica
Risco CV muito alto	• Avaliação *SCORE* ≥10% • DCV documentada: DC, acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, DAP, revascularização de território vascular • DM tipo 2 ou 1 com lesão de órgão-alvo ou ≥1 FRV • Doença renal crónica com TFG <30 ml/min/1,73 m^2	Aconselhamento intensivo sobre estilo de vida + Terapêutica farmacológica
Risco CV alto	• Avaliação *SCORE* ≥5% e <10% • FRV isolados e elevados (p. ex. HTA grau 3 ou dislipidemia familiar) • DM tipo 2 ou 1 sem lesão de órgão-alvo ou ≥1 FRV • Doença renal crónica com TFG =30-59 ml/min/1,73 m^2	Aconselhamento intensivo sobre estilo de vida + Ponderar terapêutica farmacológica
Risco CV moderado	• Avaliação *SCORE* ≥1% e <5%	Aconselhamento sobre estilo de vida
Risco CV baixo	• Avaliação *SCORE* <1%	

NOTA: Sendo composto por variáveis em constante alteração, o risco CV vai sofrendo alterações ao longo do tempo, pelo que a decisão de introduzir terapêutica farmacológica deverá ter em conta as preferências do doente.

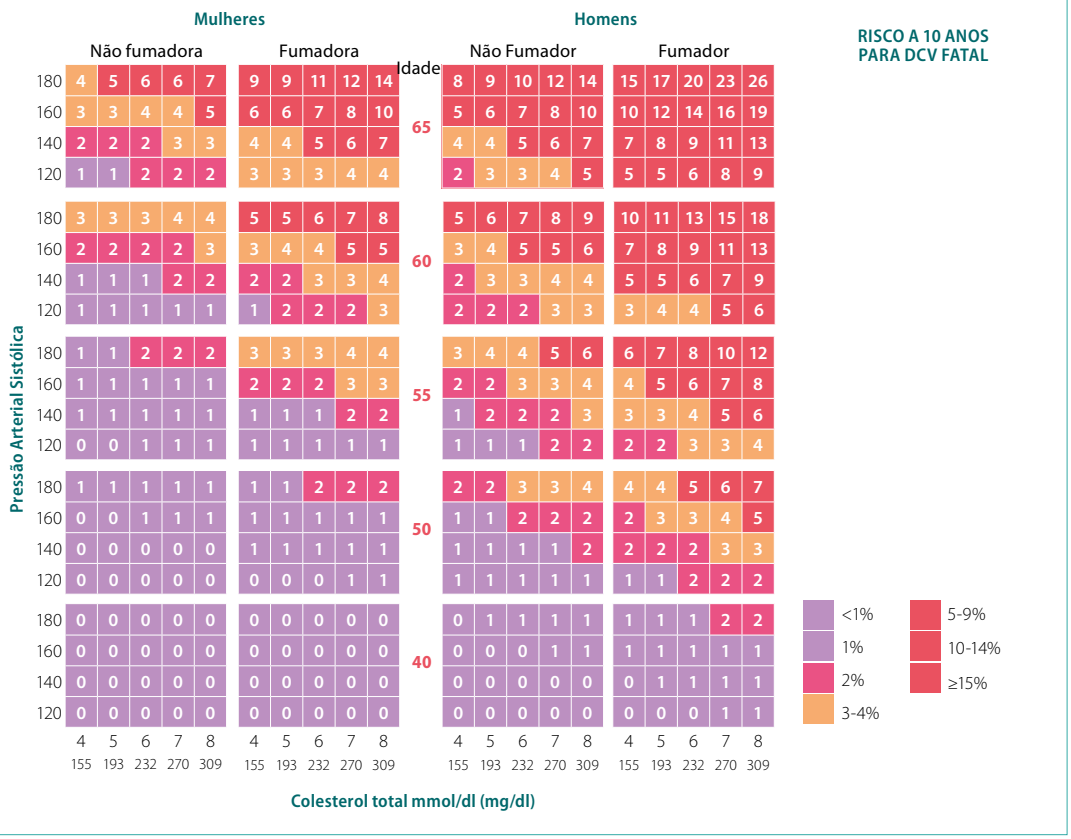
Prevenção da DCV: deve ser ajustada ao risco individual do doente em questão. Quanto maior o risco, maior a intensidade da intervenção.

- Reduzido benefício em intensificar prevenção em doentes com baixo risco ou idades inferiores a 40 anos - sem relação custo-benefício, nem custo-eficácia;
- Procurar avaliar risco CV em doentes com probabilidade elevada de risco CV, como presença de história familiar de DCV prematura;
- Reavaliar risco CV periodicamente – por exemplo, 5-5 anos;
- Avaliar risco CV em profissões específicas: condutores de passageiros ou pilotos;
- Avaliar mulheres antes do início da contraceção oral.

Método de avaliação: aplicação do ***SCORE*** (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)

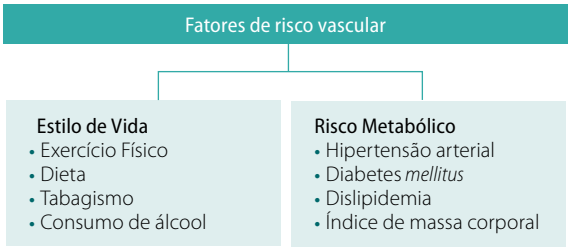
- Estima o risco de DCV fatal em 10 anos;
- Aplica-se aos doentes com idades entre os 40 e 65 anos, inclusive;
- Permite evitar o sub ou sobre tratamento;
- Não é o método adequado para avaliar risco absoluto de jovens, idosos ou mulheres (ver 4. Grupos Relevantes);
- Portugal é considerado nas *Guidelines* da ESC como sendo uma população de baixo risco, uma vez que a mortalidade por DCV em 2012 entre os adultos com 45-74 anos foi <225/100 000 nos homens e <175/100 000 nas mulheres.

Imagem 1. *SCORE* para as populações de baixo risco - de ESC 2016.



SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation	
Vantagens	**Desvantagens**
• Fácil e intuitivo • Linguagem comum para todos os profissionais • Avaliação objetiva do risco CV • Não adequado aos jovens • Flexibilidade na gestão do risco global: se não é possível otimizar um FRV, o controlo dos outros fatores pode reduzir o risco CV global	• Estima risco fatal e não o risco total • Não ajustado às diferentes etnias existentes em cada país • Limitado aos determinantes *major* de risco CV • Há métodos mais funcionais de avaliar risco CV, contudo aplicabilidade não é possível em todos os países • Limitado à faixa etária dos 40-65 anos

Fatores de risco vascular



Estilo de vida

Evidência	Recomendação
Exercício físico	
• Impacto positivo do exercício físico nos *outcomes* de saúde e na DCV • Mortalidade causada pelo exercício é mínima (mesmo no de mais elevada intensidade) • Qualquer tipo de exercício físico conduz a redução do risco CV • Aumentar atividade física • Leva a maior redução no risco vascular	• Atividade aeróbica de moderada intensidade durante 150 min/semana ou atividade aeróbica de elevada intensidade durante 75min/semana • Exercícios de tonificação durante 2-3dias/semana
Dieta	
• Não é consensual o papel da dieta na prevenção do risco CV, apesar do conhecido impacto da dieta sem sal no controlo da HTA e da dieta mediterrânica na redução do c-LDL • Dieta mediterrânica parece ser cardioprotetora	• Adotar dieta mediterrânica - substituir ácidos gordos saturados por insaturados, aumentar consumo de frutas, vegetais e fibras, aumento do consumo de peixe, redução do consumo de álcool
Tabagismo	
• É um FRV *major* para DCV • Fumar durante 10 anos duplica o risco CV • Risco CV é independente do modo de exposição (ativo, passivo, eletrónico, etc.) • Cessação tabágica é a intervenção mais custo-efetiva na prevenção do risco CV • Cessação tabágica associada a redução do risco para metade	• Cessação tabágica. Avaliar motivação do doente e ponderar encaminhar para Consulta de Cessação Tabágica • Outros auxiliares: - Métodos de substituição de nicotina (transdérmico ou pastilhas) - Bupropriona (inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina) - Varenicilina (agonista parcial dos recetores da nicotina)
Consumo de álcool	
• Consumo moderado a elevado é FRV • Redução do consumo de álcool está associada a redução do risco CV • Não há um consenso sobre o consumo mínimo/dose diária recomendada considerados seguros na prevenção do risco CV	• Reduzir consumo excessivo/abusivo de álcool

Risco metabólico

Evidência	Recomendação
Hipertensão arterial (HTA)	
• FRV independente • Discretas elevações do perfil tensional, como aumentos de 20 mmHg na TA sistólica e 10 mmHg na TA diastólica, estão associados a aumento do risco para o dobro • Redução do risco CV é proporcional à redução dos valores tensionais. Redução para valores extremos é nociva. Contudo, não é conhecido qual o *cut-off* ideal para controlo agressivo sem danos • Controlo da HTA tem efeito sinérgico com o controlo de outros FRV na redução do risco CV • Valores de TA a partir do qual se deve iniciar tratamento deverão ter em conta o risco global do doente • Quanto mais elevado for o perfil tensional basal do doente, maior benefício na redução do RV	• Em doentes normotensos ou pré-hipertensos não parece haver benefício na redução dos valores de TA • Benefícios da redução da TA não parecem estar relacionados com a classe farmacológica escolhida • Raça negra: níveis de renina mais elevados e tendência para baixo débito cardíaco associado a aumento da resistência periférica. Melhores *outcomes* com tiazídicos. Bloqueadores dos canais de cálcio melhoram quase todos os *outcomes*, exceto IC • Redução do consumo de sal é transversal a toda a população, associando-se a redução de valores tensionais. Consumo diário de sal variável entre diferentes *guidelines*
Diabetes *mellitus* (DM)	
• DM e anomalia da glicemia em jejum estão associados ao aumento do risco CV • Adequado controlo glicémico está associado a redução do risco, com maior benefício quando mais precocemente for instituído na evolução da doença	• Hipoglicemias são deletérias. Particular atenção ao uso de tiazolidinedionas e sulfonilureias • Estudos recentes com inibidores do transportador 2 de sódio/glicose (empagliflozina) revelam que esta classe de fármacos parece estar associada a redução de 32% de todas as causas de mortalidade, 38% de morte por DCV e 35% por insuficiência cardíaca
Dislipidemia	
• Associação robusta com DCV • Redução de c-LDL e colesterol total diminui número de eventos CV • C-HDL elevada parece ser cardioprotetoras • Redução de 1 mmol/L resulta na redução de 20-25% da mortalidade CV e DC não-fatal • Apolipoproteína B, c-LDL e triglicerídeos são FRV independentes	• Adoção de estilo de vida saudável e terapêutica dirigida de acordo com o risco CV • Tratamento indicado em doentes de alto risco ou colesterol >190 mg/dL • Estatinas são os fármacos de primeira linha • Associação com outros antidilipidémicos não-estatinas apenas quando objetivos não alcançados, casos resistentes ou intolerantes a estatinas • Anticorpos monoclonais: alirocumad e evolocumab para hipercolesterolemia primária com dislipidemia mista ou em que as estatinas não são suficientes para alcançar os objetivos terapêuticos • Objetivo terapêutico: - Risco CV baixo/moderado: colesterol total <190 mg/dL e c-LDL <115 mg/dL - Risco CV alto: valor de c-LDL <100 mg/dL - Risco CV muito alto: c-LDL <70 mg/dL
Índice de Massa Corporal (IMC)	
• IMC é um bom preditor do risco CV, mas a percentagem de gordura visceral e a esteatose hepática, entre outros, podem ser bons indicadores de doença • IMC extremos (>25 ou <20 Kg/m^2) não estão recomendados	• Manter o peso considerado saudável • Redução do perímetro abdominal pode resultar em redução da gordura visceral e consequente redução do risco CV

Marcadores de risco vascular

Poderão alterar o risco CV nas categorias de risco intermédias

- Índice tornozelo-braço;
- História familiar de DCV prematura;
- Índice de massa corporal e obesidade central;
- *Score* de cálcio nas coronárias;
- Placas ateroscleróticas carotídeas;
- *Status* socioeconómico, isolamento social e reduzido suporte social.

História familiar prematura de DCV

- **Definição:** familiares de 1º grau com história de DCV antes dos 55 anos no caso dos homens e antes dos 65 anos no caso das mulheres;
- Deverá ser abordada na história clínica do doente.

Marcadores genéticos

- Estudo e aconselhamento genético justificam-se em casos de hipercolesterolemia familiar;
- Estudos recentes mostram que os resultados do estudo genético podem influenciar o risco CV global, sendo mais relevantes nos doentes de risco intermédio. Contudo, ainda não é possível replicar esses estudos e generalizar a sua utilização.

Marcadores genéticos	
Fundamento	**Rastreio**
Estudos epigenéticos	
• Efeito sobre risco CV é desconhecido	Não recomendado
Fatores psicossociais	
• Baixo nível sociocultural e económico, *stress* no trabalho ou ambiente familiar, isolamento social, depressão, ansiedade e distúrbios psiquiátricos aumentam risco CV • Episódios de *stress* agudo são potenciais *triggers* de síndromes coronárias agudas	Podem ser considerados FRV modificáveis
Biomarcadores urinários e circulatórios	
• Existem vários marcadores em estudo: **inflamatórios** (proteína C reativa de alta sensibilidade ou fibrinogénio), **trombóticos** (por exemplo, homocisteína), marcadores associados ao **metabolismo da glucose ou lípidos** (apolipoproteínas), **marcadores órgão-específicos** (por exemplo, albuminúria nos HTA ou DM) • Reduzida ou nula influência sobre risco CV global	Não recomendado

Avaliação do dano vascular

- Alterações detetadas em métodos de imagem podem ser indicadores de risco CV global, com potencial de reclassificar o risco das populações com risco nos limiares de decisão.

Avaliação do dano vascular	
Fundamento	**Rastreio**
Angio-TC coronária	
• Indicador de doença coronária subclínica avançada • Calcificação nem sempre surge na presença de aterosclerose • Pode ser útil em doentes de risco intermédio (5% a 10%) no *SCORE*	Não recomendado
***Ecodoppler* carotídeo**	
• Avalia a presença de placas ateroscleróticas ao nível dos grandes vasos do pescoço • Fator preditor independente de DCV • Em casos específicos, pode ser considerado FRV modificável	Não recomendado
Rigidez arterial	
• Avaliada pela onda de pulso • Pode ser útil em doentes de risco intermédio (5% a 10%) no *SCORE*	Não recomendado
Índice Tornozelo-Braço (ITB)	
• Simples e reprodutível • Indicador de doença aterosclerótica assintomática • ITB >0,9 associado a estenose >50% entre aorta e artérias distais dos membros inferiores • Marcador confiável de DAP • Está inversamente relacionado com o risco CV • Potencial reduzido para alterar risco global do doente	Não recomendado

Avaliação do dano vascular	
Fundamento	**Rastreio**
Ecocardiograma	
• Permite identificar presença de hipertrofia ventricular esquerda • Potencial reduzido para alterar risco global do doente	Não recomendado

Condições clínicas relacionadas com risco CV

Condições clínicas relacionadas com risco CV
Fundamento
Doença renal crónica
• FRV independente • Frequentemente associado a DM, HTA e dislipidemia • Trata-se de um processo inflamatório crónico • Risco CV inversamente proporcional à TFG - TFG entre 30-60 mL/min/1,73 m^2 - doentes de alto risco - TFG <30 mL/min/1,73 m^2 - doentes de muito alto risco
Influenza/Gripe
• Pode ser *trigger* para síndrome coronária aguda • Risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou AVC é maior nos 3 primeiros dias de doença • Vacinação parece reduzir risco de eventos agudos - estudos ainda pouco robustos
Periodontite
• Possível relação entre periodontite e doença aterosclerótica, nomeadamente doença carotídea
Neoplasias em tratamento
• Exposição a tratamentos aumenta risco CV • Maior risco de cardiotoxicidade • Avaliar sintomas e sinais de IC ao longo do tratamento da neoplasia, nomeadamente presença de HVE
Doenças autoimunes
• Artrite reumatoide associada a DCV • Espondilite anquilosante e psoríase: associação a DCV não comprovada, mas possível • Processos inflamatórios crónicos estão associados a DCV • Ponderar estatinas, anti-hipertensores e antiagregantes plaquetários
Apneia obstrutiva do sono
• Frequentemente associado a DM, IC, doença coronária, FA, AVC • Estratégia deverá passar por otimizar estilo de vida e eventualmente utilização crónica de CPAP
Disfunção erétil
• Associado a eventos CV no futuro: - Risco total de eventos CV aumentado em 44% - Risco de EAM aumentado em 62% - Risco de AVC aumentado em 39% - Risco de todas as causas de morte aumentado em 25% • Frequentemente associado a DM, tabagismo, síndrome metabólica, sedentarismo, depressão

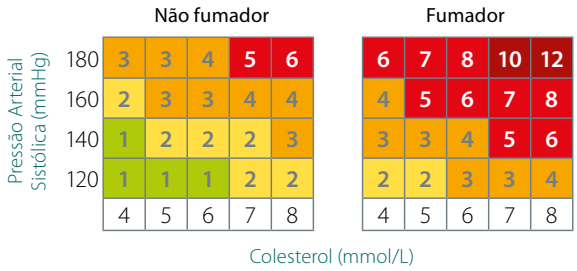
Grupos particulares

Indivíduos com <50 anos

Nos indivíduos com <50 anos, a idade subestima o risco CV global a curto prazo.

- Alguns indivíduos com <50 anos têm risco relativo elevado ou ao longo da vida, pelo que no mínimo são merecedores de aconselhamento sobre estilo de vida;
- Pelo *SCORE*, o risco global será subestimado. Sugere-se a utilização de *charts* de risco relativo, permitindo comparar o seu risco com alguém da mesma idade e menos FRV, ou a utilização de calculadoras;

Imagem 2. ***Score*** de risco relativo derivado do ***SCORE*** - de ESC 2016.



- Pode ser indicado iniciar terapêutica quando níveis elevados de colesterol total (>310 mg/dL) ou HTA ≥180/110 mmHg. Tratamento da HTA e dislipidemia é sobreponível ao dos idosos;
- Particular atenção para doentes com história familiar ou prematura de DCV. O momento/idade de início da intervenção é variável, sendo recomendada a partir dos 40 anos, com um intervalo de reavaliação de 5-5 anos;
- Avaliar hipercolesterolemia familiar, atendendo aos dados clínicos (se necessário, estudo genético) e tratar de acordo;
- Em relação à prevenção, esta deve ser feita com base no aconselhamento sobre estilo de vida, incidindo nos hábitos tabágicos, alimentação e sedentarismo.

Idosos

Nos indivíduos com <50 anos, a idade sobrestima o risco CV global a curto prazo.

- Nos "muito idosos", a avaliação do risco CV é controversa, devendo ser avaliado o risco e discutido com o doente, atendendo à qualidade de vida e os anos potencialmente ganhos;
- **Hipertensos:** objetivos de tratamento devem ser mais permissivos, atendendo à idade/fragilidade;
- **DM:** objetivos de tratamento devem ser mais permissivos, atendendo à idade/fragilidade;
- **Dislipidemia:** área controversa. Estatinas mantêm eficácia com efeitos adversos relativamente reduzidos nos indivíduos >75 anos. Contudo, não há estudos robustos sobre eficiência. Recomendada prudência e bom senso, com monitorização regular de efeitos adversos e nos objetivos de controlo da dislipidemia.

Género feminino

- **Pré-eclâmpsia**
  - HTA na gravidez associada a proteinúria
  - Surge em 1-2% das grávidas
  - Indicação para pesquisar HTA e DM
- **HTA na gravidez**
  - Presente em 10-15% das grávidas
  - Menor risco a longo prazo de DCV do que pré-eclâmpsia, mas aumentado
  - Maior risco de HTA sustentada ou no futuro
  - Poderá estar associada a maior risco de desenvolver DM

- **Abortamentos de repetição** - sem dados a comprovar relação com risco CV;
- **Parto prematuro** - sem dados a comprovar relação com risco CV. Contudo, tendem a ser mais frequentes com o avançar da idade da gestante, história de HTA e DM;
- **DM gestacional** - metade das grávidas com DM gestacional desenvolve DM no futuro aos 5 anos após gravidez. Recomendado rastreio com glicemia em jejum ou hemoglobina glicada;
- **Síndrome do ovário poliquístico**
  - Surge em 1-2% das mulheres em idade fértil
  - Associação com risco CV ou HTA é controverso
  - Aumenta em 4x a probabilidade de desenvolver DM. Indicação para rastreio
- **Insuficiência ovárica primária/menopausa prematura**
  - Surge em cerca de 1% das mulheres com ≤40 anos
  - Associação com risco CV, HTA ou DM é controverso

Minorias étnicas

- A primeira geração de imigrantes tende a ter risco CV mais próximo ao da população nativa do que do país para onde emigraram. Nas gerações seguintes, o risco é sobreponível ao da população;
- O *SCORE* não é o método ideal para avaliar o risco individual. Essa estimativa poderá ser feita através dos seguintes ajustes (cuja interpretação deverá ser feita de modo crítico):
  - **Sul asiáticos:** multiplicar risco por 1,4
  - **África Sub-Sahariana e Caraíbas:** multiplicar risco por 1,3
  - **Oeste asiático:** multiplicar risco por 1,2
  - **Norte de África:** multiplicar risco por 0,9
  - **Oeste asiático e América do Sul:** multiplicar risco por 0,7

Abordagem das Dislipidemias

Ricardo Fernandes (CHVNGE)

Definição

Distúrbios das lipoproteínas que se manifestam com a elevação plasmática do colesterol (total e LDL), triglicerídeos ou diminuição de colesterol HDL. Outras partículas também estão presentes como lipoproteína (a) mas diluem-se nas LDL e HDL. Globalmente a sua origem é no fígado e/ou intestino.

Critérios de referenciação à consulta

1. Múltiplos fatores de risco vascular (FRV) e/ou alto RCV.
2. Mau controlo do perfil lipídico com alteração de estilo de vida e/ou monoterapia com antidislipidémico.

Avaliação inicial

A. Etiologia

1. Genética

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia familiares e defeito familiar da apolipoproteína B *(ver causas primárias).*

2. Causas secundárias

Dieta/estilo de vida e/ou comorbilidades, fármacos, e predisposição genética.

- **Síndrome metabólica** (SM, de acordo com definição da *International Federation of Diabetes [IDF]/ATP III*), se presentes 3 dos 5 critérios.
  - **Obesidade abdominal (ObA)/central - Caucasianos** - perímetro abdominal (PA) >102 cm ♂ e >88 cm ♀ ***VS*** **Asiáticos** - 90cm ♂ e >80 cm ♀ **+ 2 dos seguintes fatores**:
  - **Dislipidemia aterogénica:**
    - ↑ **TG** >150 mg/dL **E/OU**
    - ↓ **HDL** (♂ <40 mg/dL e ♀ <50 mg/dL) **OU**
    - Terapêutica farmacológica dirigida a estes distúrbios
  - **HTA** (TA >135/85 mmHg ou sob fármacos)
  - **Intolerância à glicose em jejum** [glicemia em jejum >100 mg/dL **OU** diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* tipo 2 (com ou sem terapêutica)]

B. História clínica

- Avaliar história pessoal ou familiar de eventos cardiovasculares prévios (EAM/AVC – se precoces considerar o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar ou hiperlipidemia combinada familiar);
- FRV (HTA, DM, sobrecarga ponderal/obesidade, sedentarismo);
- Excluir toxicofilias (como tabagismo, abuso do álcool);
- Avaliar presença de causas secundárias como (DRC, menopausa, fármacos, hipotiroidismo,…).

C. Exame físico

PA e FC, vigilância glicémica em ambulatório, peso, perímetro abdominal e altura. Índice tornozelo-braço e auscultação carotídea. **Procurar** xantelasmas e xantomas.

D. Exames complementares de diagnóstico

1. Perfil lipídico (colesterol total, LDL, Triglicerídeos e HDL)

- **SEMPRE que:** ♂ ≥40 anos e ♀ ≥50 anos e com outros FRV;
- **CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS:** pedir após 12 horas de jejum (embora a evidência mostre que o jejum é cada vez menos importante nestes doseamentos) e confirmar diagnóstico repetindo o doseamento cerca de 4 semanas mais tarde
  - Deve ser alargado o estudo se → ctotal ≥ 220 mg/dL ou TG≥ 500 mg/dL
  - Todo o doente sem indicação para estatina ou outra terapêutica redutora de LDL deve ser vigiado anualmente, apesar das recomendações internacionais considerarem 4 a 6 anos, se entre os 40-75 anos.

2. Outros parâmetros úteis

- Hemograma, função renal, enzimas hepáticas (TGP, TGO, FA, gGT), função tiroideia (TSH e T4 livre), ionograma (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, $PO4^3$, Mg^{2+}), eletroforese de proteínas; PTH, urina tipo 2 (com microalbuminúria OU *ratio* proteínas/creatinina); hemoglobina glicada (HbA1c [%]);
- Se necessária melhor caracterização do distúrbio, pedir doseamento de: apoB, apoA1, Lp(a), homocisteína; PCR alta sensibilidade (em doentes de risco intermédio ou alto. ATENÇÃO aos **FALSOS POSITIVOS** com as intercorrências infeciosas/pró-inflamatórias)!!!;

2.1. Quando pedir doseamentos de lipoproteínas (apoB e partículas de LDL)?

- Geralmente estão aumentadas em doentes diabéticos, portadores de doença aterosclerótica e síndrome metabólica;
- **Considerar** se o risco cardiovascular residual é ALTO, mesmo com valores ótimos de cLDL, Tg, cHDL;
- **Deve ser pedido este estudo mais alargado** se:
  - Indivíduos com história familiar de morte súbita cardiovascular (MSC)
  - Dislipidemia genética ou adquirida severa (i.e. LDLc >190 mg/dL; HDLc <30 mg/dL; TG >500 mg/dL)
  - Indivíduos sem história de MSC, mas com TG <100 mg/dL e HDLc ≥60 mg/dL
  - Doentes de risco cardiovascular moderado, TG >100 mg/dL
  - Eventos cardiovasculares recorrentes, mesmo com objetivos cumpridos.
- **NOTA: Não deve ser pedida por rotina.**

NOTA: O risco de pancreatite com TG elevados é mais marcado se estes forem superiores a 880 mg/dl, uma vez que são responsáveis por aproximadamente 10% das pancreatites. Contudo, não deve ser excluído este diagnóstico, mesmo se inferior a 880 (considerar margem 440-880 mg/dl)

ETIOLOGIA

E. Avaliação das causas de dislipidemias

1. Causas primárias

- Deficiência familiar de apoB 100;
- Hipercolesterolemia poligénica;
- Deficiência das LPL;
- Deficiência de ApoC II;
- Hipertrigliceridemia familiar;
- Hiperlipidemia familiar combinada;
- Disbetalipidemia familiar;
- Hipoalfalipoproteinemia primária;
- Deficiência/mutações da ApoA/ApoC-III familiar
  - Deficiência familiar de LCAT

- Deficiência do olho de peixe (Deficiência parcial de LCAT);
- Doença de Tangier;
- Deficiência familiar de HDL;
- Deficiência de lípase hepática;
- Xantomatose cerebrotendinosa;
- Sitosterolemia;
- Doença de Wolman e do armazenamento de éster de colesterol.

Defeito genético	Lipoproteínas ↑	Clínica	Transmissão genética	Incidência estimada
Patologia				
Deficiência da lipoproteína lipase				
LPL	Quilomicrons	Xantomas eruptivos, heptoesplenomegalia, pancreatite	AR	1/1000000
Deficiência familiar da apolipoproteína C-II				
Ape-CII	Quilomicrons	Xantomas eruptivos, heptoesplenomegalia, pancreatite	AR	<1/1000000
Deficiência de ApoA-V				
ApeA-V	Quilomicrons, VLDL	Xantomas eruptivos, heptoesplenomegalia, pancreatite	AD	<1/1000000
Deficiência de GP1BHP1				
GP1BHP1	Quilomicrons	Xantomas eruptivos, pancreatite	AD	<1/1000000
Deficiência familiar de lípase hepática				
Lipase hepática	Remanescentes do VLDL	Pancreatite e doença coronária	AR	<1/1000000
Disbetalipoproteinemia familiar				
ApoE	Quilomicrons, Remanescentes de VLDL	Xantomas tuboeruptivos e palmares, doença coronária, doença venosa periférica	AR, AD	1/10000
Hipercolesterolemia familiar				
Recetor LDL	LDL	Xantomas nos tendões, doença coronária	AD	1/500
Defeito familiar na apoB-100				
ApoB 100	LDL	Xantomas nos tendões, doença coronária	AD	< 1/1000
Hipercolesterolemia autossómica dominante				
PCSK9	LDL	Xantomas nos tendões, doença coronária	AD	<1/1000000
Hipercolesterolemia autossómica recessiva				
LDLRAP	LDL	Xantomas nos tendões, doença coronária	AR	<1/1000000
Silosterolemia				
ABCG5 ou ABCG8	LDL	Xantomas nos tendões, doença coronária	AR	<1/1000000

2. Causas secundárias

- *Diabetes mellitus (tipos I e II) OU hiperglicemia intermédia*;*
- *Hipertensão*;*
- *Obesidade* (ver SM, acima);*
- Sedentarismo;
- Tabagismo;
- Alcoolismo;
- Dieta;

- Hipotiroidismo
  - Acromegalia
  - Hiperuricemia/Gota
  - Icterícia obstrutiva;
- Doença renal (exemplo: síndrome nefrótica);
- Menopausa;
- Fármacos (corticosteroides e outros imunossupressores e retrovíricos).

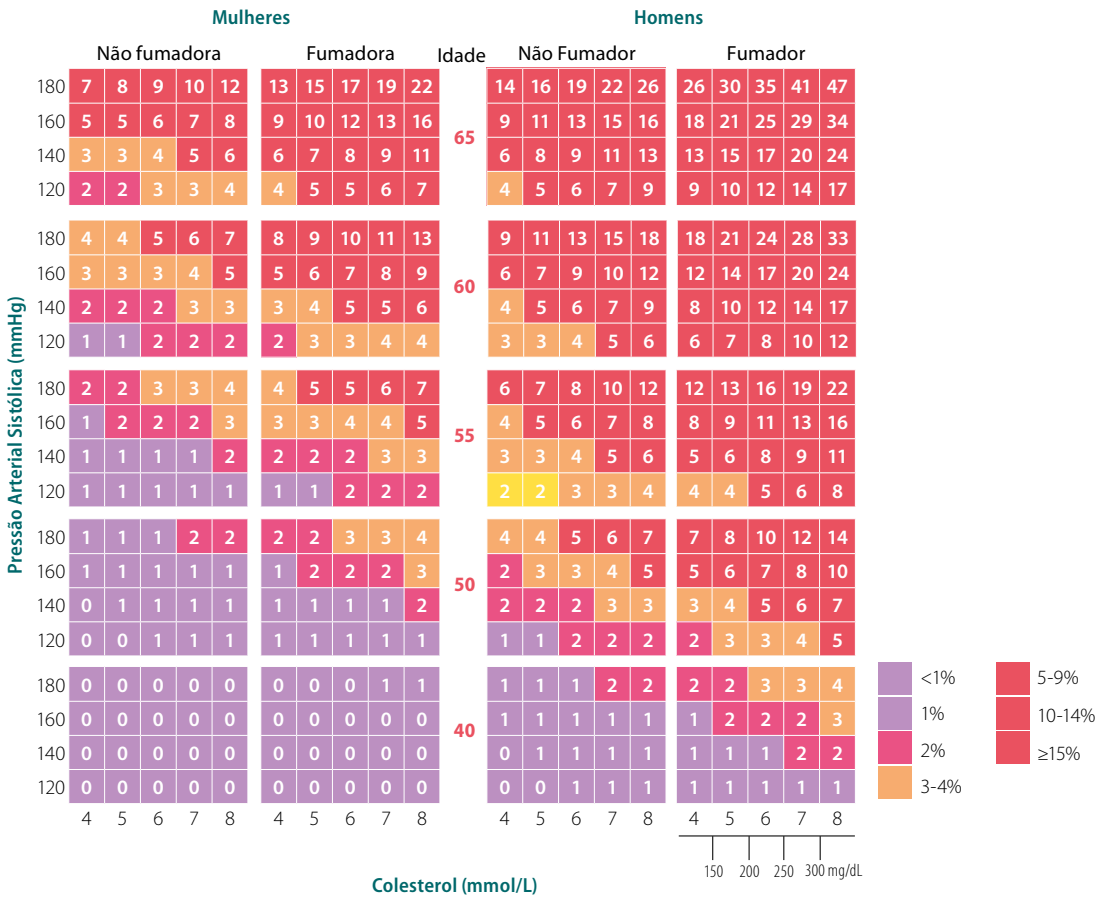
NOTA: Redução de ctotal – hipertiroidismo, cirrose hepática e neoplasia | Redução do HDLC - sedentarismo e beta-bloqueadores | Aumenta os TG – DRC e diuréticos | Aumento do HDLc - etilismo

Estratificação de risco

Definição

Probabilidade de um indivíduo saudável desenvolver eventos secundários a doença aterosclerótica, num período de 10 anos - SCORE® (*Systemic Coronary Risk Estimation*).

SCORE® – Risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos em doentes de ALTO RISCO.



SCORE® – Risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos em doentes de BAIXO RISCO.

Tabela 1. Estratégias de intervenção em função do risco CV global e níveis de C-LDL.

Risco CV global % (*Score*)	Níveis de C-LDL				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 a <100 mg/dL 1,8 a <2,5 mmol/L	100 a <150 mg/dL 2,5 a <4,0 mmol/L	155 a <190 mg/dL 4,0 a <4,9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4,9 mmol/L
<1	Sem intervenção	Sem intervenção	Modificação do estilo de vida	Modificação do estilo de vida	Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado
Classe[a]/Nível[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 e <5	Modificação do estilo de vida	Modificação do estilo de vida	Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado	Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado	Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado
Classe[a]/Nível[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 e <10 ou risco elevado	Modificação do estilo de vida, considerar medicação*	Modificação do estilo de vida, considerar medicação*	Modificação do estilo de vida, medicação imediata	Modificação do estilo de vida, medicação imediata	Modificação do estilo de vida, medicação imediata
Classe[a]/Nível[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 ou risco muito elevado	Modificação do estilo de vida, considerar medicação*	Modificação do estilo de vida, medicação imediata	Modificação do estilo de vida, medicação imediata	Modificação do estilo de vida, medicação imediata	Modificação do estilo de vida, medicação imediata
Classe[a]/Nível[b]	IIa/A	IIA/A	I/A	I/A	I/A

* Em doentes com EM a terapêutica com estatinas deve ser considerada, independentemente dos níveis de LDL-C
[a] Classe de Recomendação
[b] Nível de Evidência. Referências de nível A: 15-41
CV = cardiovascular; EM= enfarte do miocárdio; C-LDL= colesterol das lipoproteínas de baixa densidade.

NOTA: HDL <40 mg/dL ♂ e <45 mg/dL ♀ é um marcador de risco cardiovascular acrescido.

Estratificação obrigatória em indivíduos com RCV alto ou muito alto (*SCORE* ≥10%), entre os quais: os portadores de doença cardiovascular/aterosclerótica, diabetes *mellitus* tipo 1 e 2 (com microalbuminúria), doença renal crónica (TFG <60 ml/min/1,73 m^2), vários fatores de risco vascular e lesão de órgão alvo, história familiar de doença cardiovascular prematura/morte súbita cardiovascular.

Estratificação dos níveis de colesterol (de acordo com a Sociedade Europeia de Aterosclerose)

Colesterol LDL	
<70-100 mg/dL	Ótimo
100-129 mg/dL	Subótimo
130-159 mg/dL	*Borderline* alto
160-189 mg/dL	Alto
≥190 mg/dL	Muito alto

Colesterol TOTAL	
<200 mg/dL	Desejável
200-239 mg/dL	*Borderline* alto
≥240 mg/dL	Alto

Colesterol HDL	
<40	Baixo
≥60	Alto

ATENÇÃO: Aos níveis de apoB ≥1,2 g/L → objetivos de redução até menos que 0,8 g/L

Terapêutica

1. Modificação do estilo de vida (MEV) → reduz cLDL e TG até 50% e aumenta cHDL em 10% (transversal a todos os doentes)

- Evicção de gorduras saturadas (trans – não devem ser mais do 5-6% das calorias totais), consumo de legumes, leguminosas e frutas;
- Redução do consumo de sal para <5,8 g/dia (não esquecendo o ajuste às condições clínicas do doente);
- Diminuição do consumo alcoólico (<20-30 g/dia ♂ e <10-20g/dia ♀ - máximo 2 bebidas/dia);
- Limitar ingestão de bebidas e alimentos com açúcares adicionados;
- Atividade física diária, pelo menos 30-60 minutos/dia (4 a 7 x semana);
- Evicção tabágica;
- Controlo do peso (18,5 <IMC <25 Kg/m^2, perímetro abdominal <94 cm no ♂ e <80 como na ♀).

2. Início da terapêutica farmacológica (individualizada e apenas se a MEV não causar o impacto desejado, sempre que risco elevado ou muito elevado)

- **Após o início de estatina – OS OBJETIVOS TERAPÊUTICOS FORAM ALCANÇADOS?**
  - SIM Manter esquema terapêutico e insistir nas MEV;
  - NÃO Titular a estatina até à dose máxima tolerada (i.e. sem efeitos adversos) antes de se alterar para uma com potência superior ou associar a outro grupo farmacológico. A estatina deve ser titulada até à dose mais alta recomendada ou tolerada de acordo com o objetivo individualizado para o doente em questão
    - **SE INTOLERÂNCIA** → considerar ezetimibe, sequestrador dos ácidos biliares ou associação destes;
    - **SE OS OBJETIVOS NÃO FOREM CUMPRIDOS** → associar estatina com inibidor da absorção do colesterol ou sequestrador dos ácidos biliares. Se LDLc persistentemente elevado, num doente de muito alto risco, já com estatina associada a ezetimibe/intolerância à estatina, considerar inibidor da PCSK9 (ex: bococizumabe).
- **HIPERTRLIGLICERIDEMIA CONCOMITANTE? (ATENÇÃO: fator de risco vascular independente, assim como colesterol HDL)?**
  - SIM
    - ≥a 200 mg/dL insistir nas MEV;
    - ≥a 200 mg/dL e MEV não eficazes e com risco cardiovascular:
      - **ALTO** - Iniciar estatina (podem também estar indicados – fibratos, niacina ou ácidos gordos Ω3);
      - **BAIXO A MODERADO** - fibratos, niacina ou ácidos gordos Ω3;
    - **≥880 mg/dL** – Risco de Pancreatite (MEV + fármacos + vigilância apertada);
  - NÃO Mantém posologia em curso.

- Objetivos terapêuticos
  - RCV **baixo (*SCORE* <1%) a moderado (*SCORE* ≥1% a <5%)**: CT <190 mg/dL e cLDL <115 mg/dL;
  - Doente **assintomático e com um RCV alto (*SCORE* 5 a 10%) + dislipidemia familiar + HTA grau 3** (≥180 e/ou ≥110 mmHg): c-LDL <100 mg/dL;
  - **Doente de muito alto risco (ver acima) com *SCORE* ≥10%**: cLDL <70 mg/dL ou pelo menos ↓ ≥50% do c-LDL;
  - **Se diabético** – LDLc <70 mg/dL ou colesterol não HDL <100 mg/dL.

NÃO ESQUECER:

- Doentes com doença cardiovascular aterosclerótica - síndromes coronárias agudas, história de enfarte do miocárdio, angina estável, história de revascularização coronária ou outro território vascular, AVC isquémico/AIT ou DAOP tem indicação para realizar estatina de alta potência como prevenção secundária, pelo menos até aos 75 anos. A partir daí devem ser pesados os riscos-benefícios!
- Atenção a disfunções de órgão – hepática e renal e a intolerância prévia a fármacos (como estatinas) e ainda história de miopatias conhecidas.

- Antidislipidémicos, em resumo

Classe	Ação terapêutica	Efeitos adversos	Contraindicações
Estatina (Inibidores da HMG-CoA reductase) – [+++SCA] *Ex:* Rosuvastatina	↓LDL 18-55% ↑HDL 5-15% ↓ TG 7-30%	Miopatia Citocolestase	***Absoluta:*** DHC/aguda ativa ***Relativa:*** Interação com outros fármacos (Ciclosporina, macrólicos, antifúngicos, inibidores do citocromo P450)
Sequestrador de ácidos biliares *Ex:* Colestiramina (4-24 g PO/dia dividida pelas refeições), coleveselam (625 mg 3 comprimidos 2x dia ou 3,75 g se formulação em pó todos os dias), colestipol (2-16 g/dia ou grânulos – 5-30 g/dia antes das refeições)	↓LDL 15-30% ↑HDL 3-5% = TG (mas podem aumentar os níveis de TG)	Obstipação Inchaço Náuseas Flatulência Redução de absorção de outros fármacos – varfarina, digoxina, hormonas tiroideias, diuréticos tiazídicos, amiodarona, glipizide e estatinas	***Absoluta:*** disbetaproteinemia, TG >400 mg/dL ***Relativa:*** TG >200 mg/Dl ***NOTA:*** Devem ser dados 1 hora antes ou 4 horas após a toma de resina
Ácido nicotínico/Niacina (até 3000 mg/dia – dividido pelas principais refeições – dar com leite ou *crackers*)	↓LDL 5-25% ↑HDL 15-35% ↓TG 20-50%	*Flushing* (pode ser diminuído com baixas doses de Aspirina®), hiperglicemia, hiperuricemia, desconforto GI, hepatoxicidade	***Absoluta:*** DHC, gota severa ***Relativa:*** diabetes, hiperuricemia, DUP
Fibrato *Ex:* Fenofibrato (48-145 mg/dl/dia) ou genfibrozil (600 mg PO bid antes das refeições)	↓LDL 5-20% ↑HDL 10-20% ↓TG 20-50%	Dispepsia, dor abdominal, *rash,* prurido, litíase biliar, miopatia	***Absoluta:*** DRC, DHC ***NOTA:*** Alteram a dose da varfarina
Inibidor da absorção do colesterol *Ex:* Ezetimibe (10 mg, od)	↓ LDL em 25% se com estatina e 18% em monoterapia Sem ação HDL	Aumento das transaminases e mialgia (raro) Diarreia, dor abominal	Sem necessidade de ajuste na DRC ou DHC

Indicações terapêuticas dos antidislipidémicos que não as estatinas:

- **Ezetimibe** - em casos de hipercolesterolemia primária não controlada com estatina ou em monoterapia se contraindicação ou intolerância às estatinas;
- **Fibratos** - hipertrigliceridemias e dislipidemias mistas, que não respondem às MEV;
- **Ácido nicotínico** – hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista combinada, associado às estatinas ou em monoterapia se estas não forem indicadas ou não toleradas.

Outros fármacos

- **Ésteres etílicos de ácido Ω3** (dose terapêutica >2 g/dia, até 6 g/dia): hipertrigliceridemia endógena (>500 mg/dl), como complemento do plano alimentar, e dislipidemias de tipo IIb/III em combinação com estatinas. Impacto sobretudo no VLDL;
- **Estanóis e esteróis vegetais** (ex.: Danacol®) podem reduzir o CT e LDL em ± 10%;
- **Aférese de LDL:** remoção de cLDL/Lp(a) por circulação extracorporal, útil em casos extremos de hipercolesterolemia familiar.
- **Inibidores da PCSK9** – devem ser considerados em:
  - Doentes com doença aterosclerótica com LDL ≥100 mg/dl (e não HDLc ≥130 mg/dl) com terapêutica máxima tolerada de estatina (±ezetimibe);

- Doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica sem doença aterosclerótica com LDLc ≥1320 mg/dl (e não HDLc ≥160 mg/dl) em terapêutica máxima tolerada de estatina (±ezetimibe);
- Doentes de risco elevado selecionados com doença ateroscleróticos (recentes) com níveis de colesterol aterogénico abaixo dos valores especificados, mas acima dos seus objetivos (cLDL ≥70 mg/dl ou não-HDLc ≥100 mg/dl). Fica ao critério do clínico;
- Doentes de alto ou muito risco cardiovascular, intolerantes às Estatinas, com manutenção da necessidade de redução adicional de colesterol aterogénico.

NOTA: Fármacos como beta-bloqueadores (exceto carvedilol) ou derivados dos progestativos ou androgénios devem ser evitados sempre que possível, uma vez que baixam a HDLc.

Equivalências de doses de estatinas

LDL (mg/dL)	↓ (%)	Prava (mg)	Sinva (mg)	Pitava (mg)	Atorva (mg)	Rosuva (mg)
<140	≤30	20	10	1	10	5
150	33	40	20	2	10	5
150-160	33-38	40	20	2	10	5
160-170	38-41	80	40	4	20	5
170-180	41-44	X	80	X	40	10
180-190	44-47	X	X	X	80	20
190-200	47-50	X	X	X	80	20
≥200	50-55	X	X	X	80	20

OUTRAS ESTATINAS DISPONÍVEIS

- Fluvastatina nas doses 20 mg, 40 mg e 80 mg reduzem respetivamente 20, 25 e 35% os níveis de colesterol LDL;
- Lovastatina nas doses de 10, 20, 40 e 80 mg vão reduzir 22, 28, 32 e 40% os níveis de colesterol.

ASSIM,

- **Estatinas de alta potência (↓ LDLc ≥50%)** – Atorvastatina 40-80 mg; Rosuvastatina 20-40 mg;
- **Estatinas de potência intermédia (↓ LDLc 30-50%)** – Atorvastatina 10-20 mg, Fluvastatina 40 mg ou 80 mg XL, Lovastatina 40 mg, Pitavastatina 2-4 mg, Pravastatina 40-80 mg, Rosuvastatina 5-10 mg, Sinvastatina 20-40 mg;
- **Estatinas de baixa potência (↓ LDLc <30%)** – Fluvastatina 20-40 mg, Lovastatina 20 mg, Pitavastatina 1 mg; Pravastatina 10-20 mg, Sinvastatina 10 mg.

Indicações das estatinas

Indicação	Atorva	Fluva	Lova	Pitava	Prava	Rosuva	Sinva
Prevenção de doença coronária, com redução dos eventos clínicos e mortalidade cardiovascular em indivíduos com hipercolesterolemia, múltiplos FRV e diabetes	x		x		x	x	x
Redução do ctotal, cLDL, apoB, TG em hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista	x	x		x	x	x	X
Redução de ctotal e LDLc em doentes só com hipercolesterolemia primária			x				
Aumento do cHDL na hipercolesterolemia primária e dislipidemias mistas	x	x		x	x	x	X
Redução dos TG na hipertrigliceridemia e disbetalipoproteinemia	x				x	x	
Redução do processo de aterosclerose						x	
Redução do processo de aterosclerose em doentes com doença coronária		x	x		x		
Redução de eventos cardiovasculares, como prevenção secundária	x	x			x		x
Tratamento de adolescentes com hipercolesterolemia familiar em heterozigotia	x	x	x		x	x	x
Hipercolesterolemia familiar em homozigotia	x					x	x

Efeitos adversos das estatinas (5-10% dos casos)

- Gastrointestinais – dor abdominal, diarreia, meteorismo, obstipação;
- Fraqueza muscular ou mialgia;
- Sintomas inespecíficos – mal-estar, fadiga, cefaleias, *rash;*
- Alterações cognitivas reversíveis (não associadas a demência).

Interações medicamentosas das estatinas

- Algumas das estatinas são metabolizadas pelo citocromo P450. Neste caso existe um risco aumentado de rabdomiólise se toma concomitante de:
  - Fibratos (+++ genfibrozil)
  - Antifúngicos – itraconazole, cetoconazole
  - Antibióticos – eritromicina, claritromicina
  - Imunossupressores – ciclosporina
  - Retrovíricos – inibidores da protease;
- Sinvastatina → altera níveis de varfarina (assim como a rosuvastatina), digoxina. Interage com amlodipina, amiodarona, dronedarona, verapamil, diltiazem e ranolazina;
- Estatinas CONTRAINDICADAS em grávidas e mulheres que estão a amamentar.

Seguimento

Reavaliação 3-3 meses (mudança do estilo de vida, adesão terapêutica, parâmetros laboratoriais e clínica).

NOTA: Doentes após síndrome coronária aguda devem ser reavaliados em 4-6 semanas após o evento para avaliar se LDL foi inferior a 70 mg/dL ou redução em 50% se o valor inicial estiver entre 75-130 mg/dL. O lema nestes doentes é "as low as possible".

A. Monitorização de alterações analíticas

1. Doseamento de transaminases: 0 e 8 semanas após início tx, depois anualmente. Risco maior em idosos, polimedicados, miopatia prévia, disfunções renal e hepática

- **<3x Limite superior do normal (LSN) –** continuar tx e reavaliar em 4-6 semanas;
- **>3x LSN** – STOP fármaco ou reduzir a dose, reavaliar em 4-6 semanas. Reintrodução só após normalização;

2. Doseamento da CK: Regra geral não deve ser pedida a menos que o doente mostre sintomas musculares, por outro lado existem orientações que recomendem entre as 0 e as 8 semanas. Não iniciar estatina se 5x LSN

- **>5x LSN** – STOP fármaco, avaliar função renal e monitorizar CK a cada 2 semanas. Pensar noutras causas de CKnémia;
- **<5x LSN** – STOP fármaco apenas se clínica de mialgias.

ASSIM, a rabdomiólise é um dos efeitos adversos mais frequentes e a sua avaliação periódica não está indicada a menos que este efeito seja documentado. Regra geral as mialgias desaparecem em 2 semanas!

- **Se resolução dos sintomas** → reiniciar na dose anterior ou reduzir dose;
- **Se recorrência dos sintomas** → dose inferior de outra estatina que não a inicial e aumentar conforme tolerância;
- **Se se chegar à conclusão que os sintomas não são secundários à estatina** → reiniciar estatina.

DISLIPIDEMIAS E CASOS PARTICULARES

- **Mulheres** – mesmas indicações que no homem tanto na prevenção primária, como secundária. Evitar estatinas em mulheres em idade fértil ou grávidas ou a amamentar;
- **Idosos** – as mesmas indicações que indivíduos jovens com DCV, mas começar com doses mais baixas e ir titulando (dadas as alterações farmacocinéticas). Pode ser indicado em indivíduos sem DCV, mas na presença de um FRV para além da idade. Avaliar risco benefício a partir dos 75 anos;
- **Síndrome metabólica (SM) e diabetes** – conjunto de alterações complexas. Considerar não HDLc <130 mg/dl e apoB <100 mg/dl. Avaliar perímetro abdominal e valor de TG, como preditores de SM. Reduzir o máximo possível a dislipidemia aterogénica, altamente frequente na DM tipo 2;

- Diabetes
  - **Tipo 1** – com microalbuminúria + DRC → reduzir LDLc pelo menos 30% com estatina em monoterapia ou em associação, independentemente dos valores basais;
  - **Tipo 2** – se DCV ou DRC; ≥40 anos sem DCV ou mais FRV ou LOA → LDLc <70 mg/dl; não HDLc <100 mg/dl e apoB <80 mg/dl. Objetivo primário – LDLc inferior a 100 mg/dl e objetivo secundário – não HDLc <130 mg/dl e apoB <100 mg/dl;
- **Insuficiência cardíaca (IC)** – considerar ácidos gordos polinsaturados em doentes classe II-IV de NYHA. Estatinas não recomendadas se IC severa e não indicada em doentes com valvulopatia mas sem doença coronária;
- **Doenças autoimunes** – sem indicação para terapêutica preventiva;
- **Doença renal crónica (DRC)** – reduzir a LDLc ao máximo, uma vez que se trata de um equivalente de doença coronária. Estatinas podem ser protetoras na progressão da doença renal, devendo ser consideradas em doentes com proteinúria >300 mg/dia e em estadios 2-4. Se doença moderada a severa deve ser considerada para o objetivo <70 mg/dl. Em estadio V, deve ser reduzida a dose de estatina ao máximo, ou recorrer a outros fármacos;
- **Transplantados** – gestão cardiovascular do doente. Estatinas estão indicadas como tratamento de primeira linha, mas começar com doses mais baixas dado o potencial de interação. Se intolerância, considerar ezetimibe, fibratos, ácido nicotínico;
- **Patologia arterial periférica** – condição de alto risco pelo que estatinas estão indicadas – reduzem progressão da aterosclerose carotídea e do aneurisma aórtico;
- **Doença cerebrovascular (AVC)** – em doentes de alto risco, está recomendado o uso de estatinas, seja em AVC não cardioembólico ou AIT;
- **Doença VIH** – são doentes de alto risco metabólico pelo que devem ser utilizadas estatinas – atenção a associação sinvastatina/inibidores da protease e rosuvastatina/liponavir + ritonavir. Considerar nestes casos outras estatinas (de acordo com a aplicação VIH iChart®) ou ezetimibe. Não usar sequestradores de ácidos biliares (↑ TG e tem efeitos na absorção dos retrovíricos).

Cálculos úteis

- Colesterol total = LDLc + VDLc + HDLc.
- VLDL = TG/5.
- LDL = ctotal – HDLc – VLDLc.

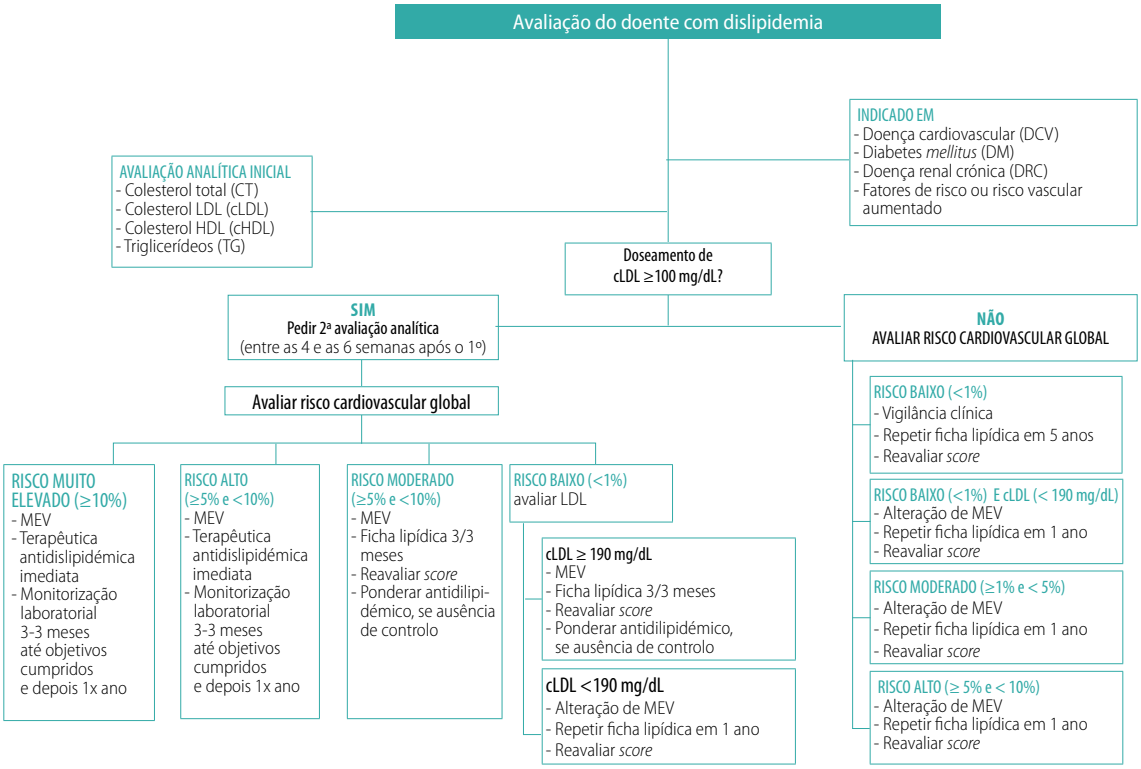
Critérios de referenciação

1. Doenças hereditárias do metabolismo dos lípidos.
2. História familiar de hiperlipidemia familiar ou aterosclerose prematura.
3. LDLc muito elevado ou TG muito elevados com HDL extremamente baixo.

Critérios de alta da consulta

1. Controlo dos vários fatores de risco vascular.
2. Normalização dos valores da ficha lipídica.
3. Motivação para continuação das medidas instituídas.

Algoritmo de abordagem as dislipidemias



Hipertensão Arterial

Fátima Leal Seabra (CHVNGE)

Definições

Critério para diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) depende do método de medição usado.

Método		PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
Oscilométrico automático no consultório[a)]		≥140	e/ou	≥90
AMPA[b)]		≥135	e/ou	≥85
MAPA	Média das 24h	≥130	e/ou	≥80
	Diurno (acordado)	≥135	e/ou	≥85
	Noturno (dormir)	≥120	e/ou	≥70

PA: pressão arterial; AMPA: automedição da pressão arterial (fora do consultório); MAPA: monotorização ambulatória PA durante 24h

[a)] após duas medições em cada braço e em pelo menos duas consultas consecutivas; [b)] medições no domicílio com esfigmomanómetro automático calibrado no braço, durante vários dias seguidos, idealmente no período matinal e vespertino, e com pelo menos duas medições consecutivas.

Classificação de HTA*	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
Sistólica isolada	≥140	e	<90
Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Mascarada[a)]	<140	e	90
Efeito de bata branca[b)]	≥140	e/ou	≥90
Urgências hipertensivas[c)]	≥180	e/ou	≥120
Emergência hipertensiva[d)]	≥180	e/ou	≥120

*classificações com base em medições oscilométricas automáticas no consultório; [a)] medições no consultório e identificação de lesões de órgão-alvo; [b)] após múltiplas avaliações e utilizando a AMPA ou o MAPA, não reúne critérios sugestivos de HTA; [c)] e ausência de lesão aguda de órgão. Causas mais frequentes: cefaleias, ansiedade e não adesão terapêutica; [d)] ou qualquer outro valor de PA e presença de lesões agudas de órgão

Manifestações de lesões agudas de órgão associadas a emergência hipertensivas	
Encefalopatia hipertensiva	• Cefaleias • Síndrome confusional aguda • Crises convulsivas • Náuseas e/ou vómitos • Papiledema • Alterações da TC-CE
Hemorragia intracraniana	• Cefaleias • Síndrome confusional aguda • Défices neurológicos focais • Alterações sugestivas de hemorragia na TC-CE
Angina instável	• Dor torácica • Alterações no ECG

Manifestações de lesões agudas de órgão associadas a emergência hipertensivas	
EAM	• Dor torácica • Alterações do ECG • Elevação das enzimas de necrose do miocárdio
IC aguda com EAP	• Dispneia • Hipoxia • Telerradiografia torácica sugestiva de congestão/estase pulmonar
Dissecção aguda da aorta	• Dor torácica • Síncope • Isquemia das extremidades
Lesão renal aguda	• Edema • Proteinúria • Elevação da creatinina
Eclâmpsia	• Proteinúria • Crises convulsivas

TC-CE: tomografia computorizada cranioencefálica; ECG: eletrocardiograma; EAM: enfarte agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; EAP: edema agudo do pulmão

Manifestações clínicas de doença de órgão-alvo	
Cardíaca	HVE no ECG ou ecocardiograma Disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica em ecocardiograma Doença coronária: EAM, ICP ou CABG
Cerebral	DCV isquémica; hemorragia intracerebral; aneurisma com hemorragia subaracnoideia; espessamento da íntima da carótida (>0,9 mm) ou placas de ateroesclerose; demência vascular ou demência mista (vascular e Alzheimer)
Oculares	Doença retinovascular: 1) Estreitamento arteriolar; 2) Oclusão arteriovenosa; 3) Hemorragia da retina; 4) Exsudados
Vasos	Aterosclerose: 1) Claudicação; 2) Diminuição ou ausência dos pulsos; 3) Sopros renais, femorais ou carotídeos
Renal	Nefroesclerose hipertensiva; DRC com TFG <60 ml/min/1,73 m^2; proteinúria; diálise

HVE: hipertrofia ventricular esquerda; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: cirurgia de *bypass* das artérias coronárias; DCV: doença cerebrovascular; DRC: doença renal crónica; TFG: taxa de filtração glomerular

Critérios de referenciação à consulta especializada em HTA

HTA resistente

Manutenção de PA sistólica ≥140 mmHg e/ou PA diastólica ≥90 mmHg, apesar de se encontrar sob 3 fármacos anti-hipertensores, sendo um deles o diurético e após exclusão da não adesão terapêutica.

Suspeita de HTA de causa secundária

- HTA em idade jovem (<30 anos);
- Doentes sem outros fatores de risco (sem história familiar, obesidade, DM ...);
- Antecedentes de HTA na infância;
- HTA resistente;
- Emergências hipertensivas;
- HTA grau 3;
- Aumento súbito da PA num doente previamente estável e que aderia à terapêutica e/ou com doença aterosclerótica difusa;
- MAPA com HTA noturna ou ausência de diminuição da PA sistólica noturna ≤10% comparativamente à diurna;
- PA sistólica <140 mmHg e PA diastólica <90 mmHg e lesões de órgão-alvo (retinopatia, nefropatia, HVE...);
- Iniciou um anti-hipertensor e apresentou
  - **diminuição excessiva do potássio** com dose baixa de diurético (suspeitar de **hiperaldosteronismo primário ou de excesso de mineralocorticoides endógenos ou exógenos**);
  - **diminuição da TFG** após o início de iECA ou ARA em baixa dose (suspeitar de estenose da artéria renal);
  - valores de PA persistentemente elevados;
  - diminuição da PA, mas há labilidade no controlo da mesma.

Suspeita de HTA mascarada e/ou efeito de bata branca e/ou hipotensão ortostática

DM: diabetes *mellitus*; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA: antagonista do recetor da angiotensina

Avaliação

A. Etiologia

- 95% HTA essencial;
- 5-10% HTA secundária.

B. História clínica

- HTA habitualmente é assintomática;
- Alguns sintomas poderão sugerir causas secundárias de HTA ou complicações, que requerem estudos mais alargados;
- É fundamental uma história clínica completa que incida no controlo e duração da HTA, nos fatores de risco vascular, nas lesões de órgão-alvo e nas causas secundárias;
- Se ♀, averiguar se história de HTA na gravidez.

História médica e familiar relevante
Pressão arterial
• Data de diagnóstico e evolução do controlo da PA • Valores habituais de PA • Realizou MAPA ou AMPA's e se conhece os resultados • Medicações anti-hipertensoras atuais • Medicações anti-hipertensoras anteriores, motivos de alteração da terapêutica, eficácia e efeitos adversos • Identificação de fármacos convencionais e não convencionais que podem promover elevação da PA • Hábitos alimentares: - Número de refeições e caracterização destas, com a identificação da presença de alimentos enlatados ou de conserva, fumados, enchidos, pré-cozinhados na dieta - Adição de sal ou uso de especiarias - Consumo e quantificação da ingesta de bebidas alcoólicas, estimulantes e gaseificadas
Fatores de risco
• História pessoal ou familiar de DRC, HTA, DM, dislipidemia, AIT/AVC, doença cardíaca precoce, doença coronária em idade jovem (♀<65 anos; ♂<55 anos), baixo peso à nascença • Fatores de risco modificáveis: tabagismo, dieta, controlo do peso, exercício, consumo de drogas recreativas e álcool • Fatores ambientais, psicossociais e pessoais que podem influenciar a adesão e eficácia da terapêutica anti-hipertensora, nomeadamente o nível educacional, ambiente familiar, situação laboral e económica, e fatores de *stress* psicológico • Depressão, isolamento social ou ausência de suporte social
História, sintomas sugestivos de lesão de órgão-alvo e doença cardiovascular
• Sintomas sugestivos de doença cardíaca isquémica, IC, DCV ou DAP • Sintomas atuais ou passados sugestivos de doença renal crónica (ex.: hematúria, noctúria)
Sintomas/fatores de risco relacionados com causas secundárias de HTA e sua frequência
• Síndrome de apneia obstrutiva do sono (>5-15%): roncopatia, obesidade, cefaleias matinais, sonolência diurna, irritabilidade • Doença renal parenquimatosa (1,6-8,0%): descontrolo da PA, DM, aterosclerose difusa, história conhecida de DRC, noctúria, hematúria, edema • Estenose da artéria renal (1,0-8,0%): aterosclerose generalizada, DM, tabagismo, edemas agudos de repetição • Hiperaldosteronismo primário (1,4-10%): astenia, fraqueza muscular, hipotonia, tetania, arritmias cardíacas, obstipação, poliúria, polidipsia • Doença tiroideia (1-2%): palpitações, perda ou aumento de peso, irritabilidade, intolerância ao calor, apatia, astenia, obstipação • Síndrome de Cushing (0,5%): aumento de peso, disfunção erétil, astenia, alterações psicológicas, polidipsia, poliúria • Feocromocitoma (0,2-0,5%): cefaleias frequentes, hipersudorese, palpitações, nervosismo, *flushing* • Coartação da aorta (<1%): cefaleias, epistaxis, extremidades frias, claudicação intermitente • Consumo de fármacos e substâncias que podem influenciar a PA (vide tabela infra)

AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica

Fármacos que podem influenciar a PA
• AINEs (inibidores seletivos e não seletivos da ciclo-oxigenase-2) • Simpaticomiméticos (descongestionantes nasais, promotores de emagrecimento, cocaína) • Estimulantes (metilfenidato, anfetaminas, modafinil) • Consumo excessivo de álcool • Contracetivos orais com estrogénios • Terapêutica hormonal de substituição • Corticosteroides • Clozapina • Inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ex. venlafaxina) • Inibidores da monoamina oxidase: reversíveis (moclobemida), irreversíveis (fenelzina, tranilcipromina) • Fármacos promotores da hematopoiese (darbopoeitina, epoietina...) • Abstinência de fármacos (bromocriptina, clonidina) • Bupropiona • Ciclosporina
Substâncias não farmacológicas que podem influenciar a PA
• Suplementos de ervanária: *ginseng*, guaraná • Produtos contendo cafeína em elevada dose: chá preto, chá verde, coca-cola • Bebidas energéticas • Suplementos proteicos

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

C. Exame físico

- Medição correta da pressão arterial:
  - Sentado em ambiente tranquilo;
  - Repouso de 5 minutos;
  - Sem ingestão de bebidas com cafeína ou de tabaco ou outras substâncias psicoestimulantes nos 30 minutos anteriores à medição;
  - Usar um esfigmomanómetro com braçadeira adequada ao doente, ou seja que cubra 80% do perímetro do braço, sem se sobrepor. Este deverá ser colocado 2 dedos acima da área de flexão anterior do antebraço;
  - Ter disponíveis braçadeiras de diversos tamanhos para braços mais finos ou maiores;
  - Colocar a braçadeira ao nível do coração e com o braço relaxado, independentemente da posição do doente;
  - Efetuar sempre pelo menos duas medições em cada avaliação da PA, com intervalos de 1 a 2 minutos;
  - Se fibrilação auricular, poderá haver necessidade de efetuar maior número de medições para assegurar uma maior precisão;
  - Primeira consulta:
    - Medir a PA em ambos os braços para detetar possíveis diferenças. Se isso acontecer, usar o braço com valor mais elevado;
    - Avaliar PA em ortostatismo, ou seja, medir a PA 3 minutos após levantar-se e com a braçadeira ao nível do coração. Considera-se hipotensão ortostática se redução de PA sistólica >20 mmHg ou da PA diastólica >10 mmHg.
  - Excluir hipotensão ortostática, nomeadamente nos idosos ou diabéticos, e sempre que existir sintomatologia que seja sugestiva desta.

Exame físico
Sinais de HTA secundária e/ou lesões de órgão-alvo
• Frequência de pulso, ritmo, amplitude, simetria • Pressão venosa jugular e pulso • Evidência de alterações estruturais cardíacas (choque de ponta, sons cardíacos extra) • Sinais de IC (ex.: crepitações das bases pulmonares, edema periférico, fígado pulsátil e palpável, ascite, circulação colateral) • Palpação dos rins (ex. na doença poliquística por aumento do tamanho) • Alterações na avaliação do fundo ocular (ex.: hemorragias da retina, edema da papila, tortuosidade ou espessamento das artérias da retina, exsudados ou retinopatia diabética) • Exame neurológico completo

Exame físico
Sinais de HTA secundária e/ou lesões de órgão-alvo (cont.)
• Evidência de doença arterial (ex.: sopros das artérias carotídeas, renais, abdominal ou femoral, aneurisma da aorta abdominal, ausência de pulsos femorais, alterações no índice de braço-tornozelo)
• Alterações sugestivas de doença endócrina (ex.: síndrome de Cushing, doença da tiroide)
Identificação da obesidade
• Perímetro abdominal
• IMC

IMC: índice de massa corporal

D. Exames complementares de diagnóstico

1. Avaliação inicial

Investigação para todos os doentes
Estudo analítico
• Hemograma e hematócrito
• Creatinina, ureia, sódio, potássio
• Glucose em jejum e hemoglobina glicada (se história ou suspeita de DM ou fármacos indutores de distúrbios da glucose[a])
• Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos)
Sedimento urinário
• Exame sumário, se anormal realizar exame microscópico
• Avaliação da albuminúria e proteinúria (podem ser avaliadas em pesquisas ocasionais, na primeira urina da manhã), nomeadamente usando o *ratio* albumina/creatinina ou proteínas/creatinina
• Se urina ocasional é sugestiva de macroalbuminúria, dosear e quantificar as proteínas em urina de 24h
• Proteinúria é definida como >500 mg/dia
• Os doseamentos de microalbuminúria atualmente não são recomendados (exceto se DM e/ou DRC*)

	Ratio A/Cr (mg/g)	Excreção de albumina (mg/dL)	*Ratio* P/Cr (mg/g)	Excreção de proteínas (mg/dia)	Tira-teste
Microalbuminúria	30-300	30-300	50-500	50-500	1+
Macroalbuminúria	>300	>300	>500	>500	≥1+

ECG
• Deteção de fibrilação auricular, hipertrofia ventricular esquerda e evidência de doença isquémica prévia

[a] 1-3% dos doentes sob beta-bloqueadores e/ou diuréticos desenvolvem DM num ano, especialmente se existir história prévia de anomalia da glicose em jejum ou intolerância à glicose, obesidade, aumento do perímetro abdominal, dislipidemia, sedentarismo e hábitos alimentares não adequados

* *Guidelines* Canadianas de 2017

2. Avaliação adicional

- Realizada em todos os doentes com suspeita de lesão de órgão-alvo, estratificação de doença cardio, cerebrovascular ou doença renal, após uma história clínica e exames físicos detalhados;
- O estudo orientado para causas secundárias deverá ser orientado por especialista em HTA.

Investigação adicional em doentes selecionados
Estudo analítico
• Doseamento do cálcio, função tiroideia
• Doseamento do sódio urinário em colheita ocasional ou urina de 24h (para verificar se o doente está a reduzir a ingesta salina)

Investigação adicional em doentes selecionados
Outros exames
• MAPA • Estratificação de lesões de órgão-alvo: **1.** Ecocardiograma permite detetar HVE, dilatação aurícula esquerda ou doença cardíaca **2.** Ultrassonografia carotídea permite a exclusão de placas ateroscleróticas e avaliação da espessura da íntima média **3.** Fundoscopia **4.** Quantificação da proteinúria • Ultrassonografia arterial abdominal para exclusão de placas ateroscleróticas

Tratamento

Modificação de estilos de vida para todos os doentes	
	Média de redução de PA esperada (mmHg)
1. Exercício físico de moderada intensidade (se <65 anos - até 5 horas por semana, ≥65 anos até 30 minutos diariamente)	4-9
2. Diminuição do peso corporal (IMC ≤25 kg/m²) e do perímetro da cintura (♀<80 cm; ♂<94 cm)	5-20 por 10 kg de redução de peso
3. Dieta preferencialmente mediterrânica, com consumo de frutas (2 porções diárias), vegetais (5 porções diária) e uso do azeite	8-14
4. Diminuição da ingesta salina para ≤6 g/dia	2-8
5. Cessação tabágica	2-4
6. Redução da ingesta de bebidas alcoólicas (♂20-30 g por dia; ♀10-20 g por dia)	

Início de terapêutica farmacológica
Risco cardiovascular baixo e PA ≥160/100 mmHg (independentemente da idade e da fragilidade do doente*†)
Risco cardiovascular moderado ou lesões de órgão-alvo e PA sistólica ≥140 mmHg e/ou PA diastólica ≥90 mmHg*
Uma vez decidido o tratamento, num doente sem complicações da HTA, optar por valor alvo <140/90 mmHg ou quanto mais baixo este tolerar
Risco cardiovascular alto e muito alto, o objetivo terapêutico é PA sistólica <120 mmHg e *follow-up* apertado, com monotorização e identificação de efeitos adversos, nomeadamente a hipotensão ortostática, a síncope, distúrbios dos eletrólitos e lesão renal aguda
Na HTA sem lesões de órgão-alvo podem ser utilizados como terapêutica de 1ª linha diuréticos tiazídicos de longa duração de ação ou tiazídicos-*like* ou iECAs, ARAs e BCC. Estes poderão ser usados em monoterapia ou em associação
Os beta-bloqueadores não deverão ser usados como terapêutica de 1ª linha, quando existe a possibilidade de utilização de outros fármacos
A associação iECA e ARA não está recomendada e associa-se a incremento dos efeitos adversos
Iniciar estatinas se três ou mais fatores de risco vascular¤ ou doença aterosclerótica documentada (objetivo de LDL <115 mg/dL)
Antiagregação plaquetária como prevenção secundária, ou seja, evento cardiovascular documentado (EAM, DCV ou doença aterosclerótica sintomática)
Antiagregação plaquetária como prevenção primária nos doentes com HTA e DM e idade ≥50 anos¥

BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; *_Guidelines_ Canadianas de 2017; †Ann Intern Med. 2017;166(6):430-437; ¤**Fatores de risco vascular.** ♂; idade ≥55 anos; HVE; bloqueio de ramo esquerdo; alterações eletrocardiográficas compatíveis com doença cardíaca isquémica; DAP; DCV, microalbuminúria ou proteinúria; DM; tabagismo; história familiar de doença cardíaca em idade jovem; *ratio* colesterol total e HDL ≥6. ¥*Diabetes Care* 2017;40(Suppl.1):S1-S2

Objetivos terapêuticos			
Método		**PA sistólica (mmHg)**	**PA diastólica (mmHg)**
MAPA e AMPA		<135	<85
Consultório	Elevado risco cardiovascular*	≤120	NA†
	Diabéticos	<130	<80
	Todos os outros doentes (incluindo a DRC)	<140	<90

*Elevado risco cardiovascular quando apresenta **pelo menos um dos seguintes fatores**: **a)** Doença cardiovascular documentada; ou **b)** DRC (nefropatia não diabética, proteinúria <1 g/dia, TFG MDRD 20-59 mL/min/1,73 m²); ou **c)** Risco estimado de evento cardiovascular aos 10 anos segundo *score* de *Framingham* >15%; ou **d)** idade ≥75 anos;

NA: não aplicado, em discussão em várias sociedades europeias, canadianas e americanas, não existe um consenso;

†nos doentes com doença coronária ou HVE, PA diastólicas inferiores a 60 mmHg, aumentam o risco de isquemia durante a diástole.

Precauções e contraindicações para intensificação no controlo da PA
Não existe evidência ou é limitada
IC com FE <35% ou EAM recente (inferior a 3 meses) Uso de beta-bloqueadores (e o doente não está a realizar) Idosos institucionalizados
Evidência inconclusiva
DM AVC prévio TFG <20 mL/min/1,73 m^2
Contraindicação
Não adesão terapêutica ou incapacidade de gestão da mesma Incapacidade para avaliação/controlo da PA no domicílio PA sistólica <110 mmHg (em ortostatismo) Causas secundárias de HTA

FE: fração de ejeção

Anti-hipertensores e contraindicações		
	Absolutas	**Relativas**
iECA ou ARA	Gravidez Angioedema Hipercaliémia Estenose bilateral da artéria renal	Mulheres em idade fértil
BCC		IC
Diuréticos (sobretudo os tiazídicos)	Gota	Intolerância à glucose Síndrome metabólica Hipercalcemia Hipocaliemia
Beta-bloqueadores (não deverão ser usados como 1ª linha)	Asma Bradicardia BAV de 2º e 3º grau IC não controlada	DM tipo 1 e 2 Síndrome metabólica Atletas DPOC (exceto para os broncodilatadores vasodilatadores) Depressão

BAV: bloqueio auriculoventricular; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

Hipertensão arterial		
HTA diastólica isolada ou em associação com sistólica		
Monoterapia ou associações (1ª linha diuréticos tiazídicos-*like* ou de longa duração de ação, ou qualquer uma das outras classes)		Não recomendado: • Monoterapia: bloqueadores alfa; beta-bloqueadores • iECAs nos africanos; diuréticos se história de hipocaliémia • iECAs, ARAs e inibidores diretos da renina em mulheres em idade fértil, na gravidez e durante a amamentação • Associação iECAs e ARAs
HTA sistólica isolada		
Tiazidas/tiazidas-*like*, iECAs/ARAs e BCC-dihidropiridínico com duração de ação prolongada		As mesmas precauções supracitadas
Diabetes *mellitus*		
DM com microalbuminúria, doença renal, cardiovascular ou outro fator de risco vascular	iECAs ou ARAs Se for necessário, associar um BCC-dihidropiridínico, em detrimento dos diuréticos tiazídicos ou tiazídicos-*-like*	Diuréticos de ansa apenas deverão ser usados se DRC e hipertensão associada a hipervolémia

Hipertensão arterial		
Outros doentes com DM e que não se incluem nos critérios supracitados	iECAs, ARAs, BCC-dihidropiridínicos, diuréticos tiazídicos ou tiazídicos-*like*. Se for necessário associar optar por um BCC-dihidropiridínico, em detrimento dos diuréticos tiazídicos ou tiazídicos-*like*	
Doença cardiovascular		
Doença coronária	iECAs ou ARAs; beta-bloqueadores ou BCC de longa duração de ação se angina estável Se necessidade de iniciar associação nos doentes de alto risco, optar por um BCC-dihidropiridínico	Evitar BCC de ação curta (a nifedipina) Se atingida a PA sistólica alvo, ter em atenção PA diastólica ≤60 mmHg
EAM recente	Beta-bloqueador e iECA/ARA Inicia BCC de longa duração de ação se não tolerar o beta-bloqueador ou for contraindicado	Não usar os BCC não-dihidropiridínico, se existir IC
IC	iECA/ARA e beta-bloqueadores. Antagonistas de aldosterona podem ser adicionados se existirem hospitalizações recentes por doença cardiovascular, EAM, BNP ou NT-proBNP elevado ou sintomas de classe II a IV de NYHA. Diuréticos tiazídicos/tiazídicos-*like* ou de ansa são recomendados como terapêutica aditiva. Os BCC-dihidropiridínico também podem ser usados	Monotorização cuidadosa se existir associação de iECA/ARA e antagonistas da aldosterona
HVE	iECA, ARA, BCC-dihidropiridínico de longa duração de ação ou diuréticos tiazídicos/tiazídicos-*like*. Qualquer tipo de associação	Evitar a hidralazina e o minoxidil
AVC ou AIT	iECA/ARA em associação a diurético tiazídico/tiazídico-*like* ou BCC	Em fase aguda de evento cerebrovascular a HTA só deverá ser tratada se for uma elevação extrema ou sintomática
DRC em não diabéticos		
DRC e proteinúria	iECA/ARAs se proteinúria. Diuréticos como terapêutica aditiva e as outras combinações	Monitorizar a função renal e o potássio
Doença renovascular	Qualquer classe farmacológica e/ou associações Estenoses de etiologia aterosclerótica deverão ser tratadas medicamente, revascularização deverá ser considerada se displasia fibromuscular	iECAs ou ARAs usados com cautela se estenose bilateral das artérias renais ou estenose unilateral e rim único A angioplastia ou stent da artéria renal poderão ser realizados se apesar de todas as medidas terapêuticas existir HTA não controlada e complicações associadas
Outros		
DAP	Qualquer classe farmacológica e/ou associações	Evitar os beta-bloqueadores na doença muito grave

BNP: Peptídeo Natriurético Tipo B; NT-proBNP: Porção N Terminal do pro-Peptídeo Natriurético tipo B

Anti-hipertensor	Dose habitual	Comentários
iECA		
Captopril	12,5-50 mg por dia, bid	Iniciar em doses baixas que são clinicamente apropriadas e de acordo com a tolerância. **Efeitos adversos mais comuns:** Tosse Hipercaliémia (risco aumentado se DRC) Agravamento de DRC, se consumo concomitante com AINEs ou hipovolémia Angioedema (pode ocorrer mesmo anos após tratamento)
Cilazapril	2,5-5 mg por dia	
Enalapril	5-40 mg por dia, toma única ou bid	
Fosinopril[a)]	10-40 mg toma única	
Imidapril[b)]	5-20 mg toma única	
Lisinopril	5-40 mg toma única	
Perindopril arginina	5-10 mg toma única	
Perindopril erbumina	4-8 mg toma única	
Quinapril	5-40 mg por dia, toma única ou bid	
Ramipril	2,5-10 mg por dia, toma única ou bid	
Trandolapril	0,5-4 mg toma única	
Zofenopril	7,5-60 mg por dia, bid	

Anti-hipertensor	Dose habitual	Comentários
ARA		
Azilzartan medoxilo	40-80 mg por dia	Iniciar em doses baixas que são clinicamente apropriadas e de acordo com a tolerância **Usar com precaução se história de angioedema aos iECAs** **Efeitos adversos mais comuns:** Hipercaliémia (risco aumentado se DRC) Agravamento de DRC, se consumo concomitante com AINEs ou hipovolémia. Tosse ou Angioedema são raros
Candesartan[b)]	8-32 mg por dia	
Eprosartan[b)]	400-600 mg por dia	
Irbesartan[c)]	150-300 mg por dia	
Losartan[b)]	50-100 mg por dia	
Olmesartan medoxilo[d)]	10-40 mg por dia	
Telmisartam[e)]	20-40 mg por dia	
Valsartan[d)]	80-320 mg por dia	
BCC		
Escolher o fármaco de acordo com os efeitos pretendidos ao nível vascular, no miocárdio e tecido de condução.		
Dihidropiridínico		
Amlodipina	2,5-10 mg por dia	Iniciar doses baixas e maximizar de acordo com a tolerância Fármacos de ação prolongada (toma única diária) são aconselhados como primeira escolha Efeitos mínimos na contractilidade e na condução cardíacas. **Não tratar edema induzido pelos BCC- dihidropiridínicos com diuréticos** **Efeitos adversos:** Vasodilatação periférica (edema periférico, *flushing*, cefaleias, tonturas), hipotensão postural, taquicardia (sobretudo com a nifedipina), palpitações, dor torácica e hiperplasia gengival
Felodipina[b)]	LP 2,5-10 mg por dia	
Isradipina	2,5-10 mg por dia	
Lacidipina[d)]	4 mg por dia	
Lercanidipina*	10-20 mg por dia	
Nifedipina[b)]	10-40 mg por dia, bid LP 30-120 mg por dia	
Nivaldipina[b)]	8-16 mg por dia	
Nimodipina[b)]	90-180 mg por dia, tid	
Nitrendipina†[b)]	10-40 mg por dia	
Não-dihidropiridínico		
Diltiazem[b)]	LP 180-360 mg por dia	Iniciar doses baixas e maximizar de acordo com a tolerância. Menor vasodilatação periférica que os BCC não-dihidropiridínicos. Redução da frequência cardíaca e depressão da contractilidade cardíaca (verapamilo mais que o diltiazem) **Efeitos adversos:** Bradicardia, obstipação (particularmente com o verapamilo), BAV, IC
Verapamilo	120-480 mg por dia, bid ou tid LP 120-240 mg toma única	
Diuréticos	**Diuréticos**	
Diuréticos de ansa não são recomendados como anti-hipertensores, exceto se hipervolémia ou existirem contraindicações para as outras subclasses de diuréticos		
Tiazídicos e análogos		
Clorotadilona	12,5-50 mg por dia, toma única Em alguns doentes pode ser necessário iniciar os 12,5 mg em dias alternados	Iniciar doses baixas e maximizar de acordo com a tolerância Efeitos sob os eletrólitos, no metabolismo dos lípidos e da glucose que são dose-dependentes Titulação muito lenta do fármaco A clorotadilona apresenta uma duração de ação muito elevada (45 a 60 horas) e é 1,5-2,0 vezes mais potente que a hidroclorotiazida Se o potássio diminuir, poderá ser necessário a sua suplementação **Efeitos adversos:** Hipotensão postural, tonturas, hipocaliémia, hiponatrémia, hiperuricemia e hiperglicemia Reduzem a calciúria
Hidroclorotiazida	25 mg por dia	
Indapamida	1,5 mg por dia A formulação LP de 1,5 mg tem efeito similar à de 2,5 mg, mas diminui o risco de hipocaliémia	
Metolazona	2,5 mg a 5 mg por dia inicialmente, depois dose de manutenção em dias alternados¥	
Xipamida	10 a 20 mg por dia	
Antagonistas da aldosterona		
Espironolactona[f)]	HTA refratária: 12,5-50 mg por dia Hiperaldosteronismo primário: 100 a 400 mg por dia, toma única ou bid IC: 25-50 mg por dia	Reduz a excreção de potássio Efeito diurético pouco eficaz, mas efetivo nas HTA resistentes. Eplerenona menos eficaz que a espironolactona **Efeitos adversos:** Hipercaliémia (risco aumentado se DRC), hiponatrémia Espironolactona - Efeitos anti-androgénicos (ex: mastalgia, ginecomastia, disfunção sexual) Eplerenona - tonturas, náuseas, diarreia, erupções cutâneas
Eplerenona[e) g)]	25-50 mg por dia, inicia com 25 mg e ao fim de 4 semanas titula para 50 mg	

Anti-hipertensor	Dose habitual	Comentários
Outros		
Amilorido	2,5-5 mg	Geralmente não usado pelo seu efeito anti-hipertensivo Pode ser usado nos casos de hiperaldosteronismo que não toleram a espironolactona **Efeitos adversos:** Hipercaliémia (em associação com outros fármacos que aumentam o risco desta)
Beta-bloqueadores		
Cardiosseletivos		
Atenolol	25-100 mg por dia, toma única ou bid	Iniciar em doses baixas e maximizar de acordo com a tolerabilidade A suspensão dos beta-bloqueadores deve ser progressiva e lentamente, quando usados por período superior a duas semanas Atenolol: não é recomendado em monoterapia **Efeitos adversos:** Bradicardia, hipotensão postural, agravamento transitório da IC, broncoespamo, extremidades frias
Bisoprolol	2,5-10 mg por dia, toma única ou bid	
Metoprolol[b)]	50-100 mg por dia, toma única ou bid	
Nebivolol[d)]	5 mg por dia (nos idosos não usar dose superior a 2,5 mg)	
Não cardiosseletivos		
Propranolol	40-320 mg por dia, bid ou tid	
Tertatolol	5 mg por dia	
Carvedilol[d)]	12,5-25 mg por dia, toma única ou bid	
Labetolol (não existe na farmácia comunitária)	100-400 mg por dia, bid	
Agonistas alfa-2 centrais		
Clonidina	Inicialmente, 0,075-0,150 mg bid, titulando até máximo de 0,300 mg tid	Quando se pretende suspender o fármaco, deve-se reduzir progressivamente a dose a cada 7 dias, para evitar o efeito *rebound* de HTA **Efeitos adversos:** Hipotensão postural, obstipação, bradicardia, xerostomia, pesadelos, depressão, efeitos sobre o SNC, cefaleias, dor abdominal
Metildopa	250-3000 mg por dia, bid ou tid	Usada na HTA na gravidez **Efeitos adversos:** Sonolência, sedação, depressão, fadiga. Xerostomia. Bradicardia, Retenção hidrossalina. Disfunção hepática. Leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica. Hepatite
Moxonidina[d)]	0,200-0,600 mg por dia, toma única ou bid A dose deve ser aumentada lentamente a cada 3 semanas	Quando se suspende, pode ocorrer síndrome de abstinência Não usar na IC grave ou na doença cardíaca isquémica **Efeitos adversos:** Astenia, náuseas, xerostomia, cefaleias, tonturas, sonolência, bradicardia, vasodilatação
Rilmenidina[f)]	1 mg toma única, até 2 mg por dia	**Contraindicada na depressão** **Efeitos adversos:** Epigastralgias, xerostomia, náuseas. Ansiedade, depressão, insónias. Astenia, prurido, exantema, edemas. Palpitações, hipotensão ortostática
Bloqueadores alfa (habitualmente usados em contexto hospitalar, sobretudo no feocromocitoma)		
Doxazosina	1-16 mg por dia, toma única	**Efeitos adversos:** Hipotensão ortostática sintomática (preferir toma vespertina), tonturas, cefaleias, edemas, astenia
Fenoxibenzamina	10-240 mg por dia, bid ou tid	**Efeitos adversos:** Hipotensão ortostática, taquicardia, miose e congestão nasal
Fentolamina		

Anti-hipertensor	Dose habitual	Comentários
Outros		
Hidralazina (vasodilatador periférico arteriolar)	10 mg qid durante 2 a 4 dias, titulando-se para 25 mg qid na 1ª semana, até 300 mg/dia	Usado na HTA induzida pela gravidez ou nas gestantes que não toleram os BCC (nifedipina) ou a metildopa **Efeitos adversos:** Palpitações, *flushing*, cefaleias e edema Taquicardia. Síndromes *lupus-like* (risco aumentado em doses superiores a 100 mg/dia durante 6 meses)

LP: libertação prolongada; [a]não requer ajuste na insuficiência renal e hepática; [b]necessita redução na insuficiência hepática; [c]pode ser usado em doentes em diálise; [d]contraindicado na insuficiência hepática; [e]contraindicado na insuficiência hepática grave (estadio C *Child-Pugh*); [f]contraindicada se TFG <30 mL/min/1,73 m^2; [g]contraindicada se TFG <50 mL/min/1,73 m^2; *tomar 15 minutos antes das refeições; †nos idosos iniciar em doses mais baixas; ¥a eficácia diurética poder-se-á manter mesmo com TFG <30 mL/min/1,73 m^2

Associações de anti-hipertensores			
Combinações eficazes			
iECA ou ARA	+	BCC	Útil na presença de DM e/ou distúrbios de lipídeos
iECA ou ARA	+	Diurético tiazídico	Útil na presença de IC ou AVC
iECA ou ARA	+	Beta-bloqueador	Recomendado nos doentes pós-enfarte e/ou IC
Beta-bloqueador	+	BCC-dihidropiridínicos	Útil quando há doença coronária sintomática
Diurético tiazídico	+	BCC	
Diurético tiazídico	+	Beta-bloqueador	Não recomendado na presença de distúrbios da glicose ou na síndrome metabólica
Combinações possíveis, mas que devem ser evitadas			
Diltiazem	+	Beta-bloqueador	Aumenta o risco de bloqueios cardíacos, mas o risco é menor com o uso do verapamilo
iECA ou ARA	+	Diuréticos poupadores de potássio	Aumenta o risco de hipercaliémia
Combinações a evitar			
iECA	+	ARA	Aumento de risco de lesão renal aguda
Verapamilo	+	Beta-bloqueador	Elevado risco de bloqueio de ramo

Follow-up

- Após o ajuste terapêutico, o doente deverá ser reavaliado entre 4 a 6 semanas, para avaliar a adesão terapêutica, os efeitos adversos, a tolerabilidade e a eficácia dos fármacos.
- Se PA persistentemente elevada e sintomática, dever-se-á reavaliar ao fim de pelo menos 2 semanas após o ajuste terapêutico.
- Quando existe elevado risco de distúrbios iónicos e da creatinina, dever-se-á reavaliar ao fim de pelo menos 2 semanas após o ajuste terapêutico.
- Se PA controlada, garantir uma vigilância a cada 3-6 meses.
- Se PA controlada e estabilizada durante um período de 12 meses, reavaliar a cada 6 meses.
- Em todas as consultas incentivar à mudança de estilos de vida (reduzir o consumo de sal, incentivar a atividade física regular, reduzir o peso em caso de excesso ponderal, reduzir o consumo excessivo de álcool, privilegiar uma dieta rica em legumes e frutas e a cessação tabágica) e promover garantir a adesão terapêutica.
- Procurar ativamente novos fatores de risco vascular e lesões de órgão-alvo, pelo menos a cada 12 meses nos doentes estáveis.
- Estimular a automedição da PA.
- Realizar MAPA, pelo menos 4 semanas após o reajuste terapêutico.

Doença Cardíaca Isquémica Crónica

Lúcia Guedes (CHEDV)

Definição

Episódios reversíveis e reprodutíveis, de desequilíbrio entre a necessidade e suprimento miocárdicos, relacionados com isquemia ou hipoxia, geralmente induzidos pelo exercício, emoções ou outro *stress*, que se manifestam habitualmente por desconforto torácico transitório e que aliviam com o repouso ou nitroglicerina (= Angina estável).

Angina em repouso, relacionada com vasospasmo coronário, é também incluída.

Mecanismos subjacentes:

- Obstrução por placa de aterosclerose de artérias epicárdicas;
- Espasmo focal ou difuso em artéria normal ou com placa;
- Disfunção microvascular;
- Disfunção ventricular esquerda causada por necrose e/ou hibernação miocárdicas agudas prévias (cardiomiopatia isquémica).

História natural e prognóstico

Alternância de fases sintomáticas com assintomáticas, por vezes interrompidas por síndrome coronária aguda.

Fatores de pior prognóstico:

- Presença de fatores de risco vascular (FRV) convencionais;
- Frequência cardíaca (FC) em repouso elevada;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ou insuficiência cardíaca (IC);
- Maior número de vasos atingido, estenoses coronárias em locais proximais, lesões mais severas, isquemia mais extensa, maior atingimento da capacidade funcional;
- Idade mais avançada;
- Depressão significativa ou angina mais severa.

Critérios de referenciação para a consulta

Doentes que se mantêm sintomáticos apesar da terapêutica otimizada com dois fármacos antianginosos.

Avaliação inicial

A. História clínica

1. Antecedentes

- História pessoal ou familiar de eventos CV prévios;
- FRV: hipertensão (HTA), diabetes (DM), tabagismo, excesso de peso/obesidade, sedentarismo.

2. Sintomas

- Desconforto torácico
  - Caracterizar de acordo com localização, caráter, duração e relação com o exercício ou outros fatores agravantes/de alívio:
    1. **Desconforto torácico, perto do esterno**

       Pode ir desde o epigastro até ao bordo inferior da mandíbula ou arcada dentária inferior, entre as omoplatas ou em qualquer um dos braços até aos punhos e dedos;
    2. **Pressão, aperto ou peso; por vezes, sensação de estrangulamento, constrição ou queimor**

       Pode ser acompanhado por dispneia (ou este ser o único sintoma), ou sintomas menos específicos (fadiga, desmaio, náusea, queimor, sensação de morte iminente);
    3. **Duração não superior a 10 minutos;**
    4. **Relação causal com exercício, atividades específicas ou *stress*. Alívio rápido após repouso/suspensão da atividade ou com nitrato sublingual.**
- Angina atípica: diferente pela ausência de fator precipitante. Habitualmente surge em repouso, de baixa intensidade com posterior intensificação lenta progressiva até um pico de desconforto aos 15 min e depois abranda progressivamente – provável vasospasmo coronário.

Classificação da gravidade da angina de acordo com a Sociedade Cardiovascular Canadiana	
Classe I	Sem sintomas com a atividade habitual, como caminhar ou subir escadas. Angina com exercício extenuante ou rápido ou prolongado, em trabalho ou lazer
Classe II	Limitação ligeira com a atividade habitual. Angina com o caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar ou subir escadas após refeições ou com tempo frio, vento ou *stress* emocional ou nas primeiras horas após acordar. Caminhar mais de 2 quarteirões em plano ou subir mais de um lance de escadas normais em condições habituais
Classe III	Limitação marcada com a atividade habitual. Angina ao caminhar 1 a 2 quarteirões (equivalente a 100-200 m) em plano ou subir um lance de escadas em local normal em condições habituais
Classe IV	Incapacidade de desempenhar atividades habituais sem desconforto - angina pode estar presente em repouso

B. Exame físico

- Sinais pouco específicos

Avaliar a presença de anemia, HTA, sobrecarga de peso (IMC), doença cardíaca valvular, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, arritmias, doença vascular periférica. Sinais relacionados com comorbilidades como patologia tiroideia, DM ou doença renal.

C. Exames auxiliares de diagnóstico não invasivos

Básicos

1. Estudo analítico

- Basal: hemograma, rastreio de diabetes (glicemia em jejum, HbA1c e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose), perfil lipídico e função renal - periodicidade anual
  - Se suspeita de alterações, pedir função tiroideia;
  - Se suspeita de instabilidade avaliar troponina I (se elevada seguir as recomendações de síndrome coronária aguda sem supra-ST);
  - Se suspeita de insuficiência cardíaca, avaliar BNP.

2. ECG 12 derivações em repouso

- Se normal não exclui o diagnóstico de isquemia;
- Pode mostrar sinais de doença coronária prévia, como enfarte do miocárdio prévio ou padrão de repolarização anormal. Útil para a estratificação de risco;
- ECG durante episódio de dor e imediatamente após pode ser diagnóstico de vasospasmo.

3. Ecocardiograma em repouso

Importante para:

- Exclusão de causa alternativa de angina;
- Identificação de anomalias na mobilidade das paredes sugestiva de doença coronária;

- Avaliação da FEVE para estratificação de risco (frequentemente é normal);
- Avaliação da função diastólica.

Não há indicação para realização regular de ecocardiograma em doentes com Doença Cardíaca Isquémica Crónica (DCIC) não complicada na ausência de alterações da clínica.

Outros

4. Ecografia das artérias carótidas

Deteção de espessamento da íntima-média e/ou placas em doentes sem doença aterosclerótica conhecida (cuja presença é diagnóstica).

5. RMN cardíaca em repouso

Definição de alterações cardíacas estruturais e avaliar a função ventricular, em doentes em que o ecocardiograma não dá essa informação.

6. Holter

Raramente acrescenta informação diagnóstica importante. Pode ter interesse na suspeita de arritmias ou angina vasospástica.

Testes de *stress* (para diagnóstico de isquemia)

Probabilidades clínicas pré-teste[a] em doentes com sintomas de dor torácica estável						
	Angina típica		Angina atípica		Dor não típica	
Idade	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

[a]Probabilidades de doença coronária obstrutiva demonstradas refletem as estimativas para doentes com 35, 45, 55, 65, 75 e 85 anos.
- Os grupos nas caixas brancas têm uma probabilidade pré-teste (PPT) <15% e por isso podem ser tratados sem testes adicionais.
- Os grupos nas caixas azuis têm uma PPT entre 15-65%. Poderiam fazer uma prova de esforço, se praticável como teste inicial. No entanto, se houver peritos locais e disponibilidade, um teste não invasivo de imagem para isquemia, seria preferível dadas as capacidades diagnósticas superiores de tais testes. As emissões de radiação devem ser consideradas nos doentes mais novos.
- Os grupos nas caixas cor-de-rosa têm PPT entre 66-85% e por isso devem fazer um teste funcional imagiológico, não-invasivo, para fazer o diagnóstico de DCE.
- Nos grupos das caixas encarnadas a PPT é >85% e pode-se assumir que a DCIC está presente. Necessitam apenas de estratificação de risco.

1. ECG de esforço

- Teste inicial para estabelecer o diagnóstico em doentes com sintomas e probabilidade pré-teste (PTP) 15-65%, sem toma de fármacos antianginosos (exceto se não tolerarem o exercício ou se despoletarem alteações no ECG que o tornam inválido);
- Principal alteração diagnóstica é a depressão horizontal ou em inclinação inferior de ST ≥0,1 mV, durando pelo menos 0,06 a 0,08s após o ponto J, em uma ou mais derivações;
- Fornece também informações acerca da resposta de FC, resposta de tensão arterial, sintomas e esforço tolerado, que têm relevância diagnóstica e prognóstica;
- Não dá informação diagnóstica quando: bloqueio completo de ramo esquerdo, *pacemaker*, síndrome de Wolf-Parkinson-White.

2. Estudos imagiológicos de esforço

Opção inicial, quando disponíveis e em:

- PTP entre 66 e 85% ou FEVE <50%, em doente sem angina típica;
- Alterações no ECG em repouso que impedem a interpretação correta das alterações no ECG de esforço;
- Considerar em doentes sintomáticos antes da revascularização;
- Considerar para avaliação da gravidade funcional de lesões intermédias na angiografia coronária.

Preferir o esforço induzido pelo exercício, por ser mais fisiológico e fornecer informações adicionais (FC, TA e tolerância ao esforço), do que induzido farmacologicamente.

a) Ecocardiograma de esforço

Avaliação das anomalias do espessamento da parede induzidas pelo esforço como marcador de isquemia (estudos de *cut-off* pouco recentes).

b) Cintigrafia de perfusão miocárdica de esforço

Avalia o fluxo sanguíneo regional miocárdico relativo, identificando zonas de hipoperfusão. É a única técnica que permite quantificar o fluxo sanguíneo, permitindo detetar doença microvascular.

c) RMN cardíaca de esforço

Esforço induzido por dobutamina. Útil em doentes com janela ecográfica subótima, especialmente naqueles em que a indução com adenosina está contraindicada. As áreas de hipoperfusão identificadas como áreas de baixo sinal.

AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA da anatomia coronária

1. TC

- *Score* de cálcio – à exceção dos doentes com insuficiência renal, a presença de cálcio deve-se exclusivamente a aterosclerose coronária. Possível determinar a quantidade de aterosclerose mas pouca correlação com o grau de estenose.
- Angiografia coronária por TC (com contraste EV) – apenas possível numa população de doentes muito selecionada, e não recomendada quando *score* de cálcio >400. Considerar em indivíduos com PTP intermédio baixo e em doentes em que o resultado do teste de *stress* contradiz a clínica.

2. Angiografia coronária por RMN (usada apenas em investigação)

D. Angiografia coronária invasiva

Raramente necessária para diagnóstico.

Pode ser necessária em doentes que:

- Não podem fazer estudos imagiológicos de *stress*;
- Pacientes com FEVE <50% e angina típica;
- Indivíduos com profissões específicas como pilotos, pelas normas a que estas profissões estão sujeitas.

Em doentes com PTP elevada e sintomas severos, ou características clínicas sugestivas de alto risco de eventos, angiografia precoce (sem realização de estratificação não invasiva) pode ser efetuada para identificação de lesões potencialmente acessíveis para revascularização.

Não deve ser realizada em doentes que:

- Recusam procedimentos invasivos;
- Preferem evitar ou que não são candidatos para revascularização;
- Não é expetável que a revascularização melhore o *status* funcional ou a qualidade de vida.

Estratificação do risco

Objetivo: identificar doentes com alto risco de eventos (morte por qualquer causa), que beneficiarão de revascularização além da melhoria dos sintomas.

- Alto risco = mortalidade anual >3%;
- Baixo risco = mortalidade anual <1% e intermédio quando ≥1 e ≤3%.

a. **Pela avaliação clínica** – gravidade da angina, presença de comorbilidades, idade aumentada relacionam-se com maior risco, mas difícil de quantificar.

b. **Pela função ventricular** – FEVE avaliada por ecocardiograma em repouso <50% corresponde, só por si, a alto risco. Assim, a FEVE deve ser quantificada em todos os doentes com suspeita de DCIC.

c. **Pelo teste de *stress*** – deve ser realizado em doentes sintomáticos com doença coronária conhecida ou suspeita. Estudos de imagem em esforço estão recomendados quando o ECG de esforço é não-conclusivo. Devem ser efetuados também quando há alteração significativa dos sintomas.

d. **Pela anatomia coronária** – realizar a angiografia coronária invasiva em doentes com DCIC severa (classe 3) ou com características clínicas sugestivas de alto risco, particularmente se sem resposta a tratamento médico; em doentes com sintomas ligeiros com o tratamento médico, com testes não invasivos a revelar alto risco e considera-se existência de benefício com a revascularização; em doentes com resultado inconclusivo ou inconsistente nos testes não invasivos.

Tratamento

Objetivo: reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico. Inclui:

- Modificação dos estilos de vida;
- Controlo dos fatores de risco para doença coronária;
- Tratamento farmacológico;
- Educação do doente;
- Revascularização.

A. Modificação dos estilos de vida e controlo dos fatores de risco

- Abstinência tabágica;
- Alimentação saudável;
- Prática de exercício físico;
- Controlo dos FRV;
- Atividade sexual:
  - Doentes com angina ligeira, revascularização coronária bem-sucedida, IC classe I, geralmente não necessitam de avaliação/aconselhamento prévio;
  - Doentes com doença cardíaca mais sintomática, incluindo angina moderada, devem fazer teste de esforço e serem aconselhados com base no resultado;
  - A disfunção erétil é muito frequente. Os inibidores da fosfodiasterase 5 (PDE5) são muito eficazes, seguros e bem tolerados. Não estão recomendados em doentes com TA baixa, IC classe NYHA III ou VI, angina refratária ou eventos CV recentes. Está contraindicada a associação a nitratos (se dor em doente com toma de inibidor da PDE5, o nitrato não deve ser administrado nas primeiras 24h- sildenafil, vardenafil- a 48h –tadalafil).
- Reabilitação cardíaca

  É frequentemente oferecida após enfarte agudo do miocárdio ou intervenção coronária recente, mas deve ser considerada em todos os doentes com doença arterial coronária.
- Vacinação para Influenza

  Indicada, anualmente, em todos os doentes com doença coronária, especialmente idosos.

B. Tratamento farmacológico

Aliviar os sintomas

- Tratamento imediato, após o início do episódio – nitratos de ação curta;
- Prevenção a longo prazo – fármacos anti-isquémicos.

Prevenir ocorrência de eventos CV

Tratamento médico ótimo = pelo menos 1 fármaco anti-isquémico + 1 fármaco para prevenção de eventos.

a) Fármacos anti-isquémicos

a1. Bloqueadores-β (Bβ)

São os agentes de 1ª linha para redução dos episódios de angina e melhoria da tolerância ao exercício. Todos os Bβ parecem ser igualmente eficazes.

Não devem ser usados em doentes com angina vasospástica.

Exemplo de fármacos	Seletividade	Dose para angina
Metoprolol	B1	50-200 mg bid
Bisoprolol	B1	10 mg/dia
Atenolol	B1	50-200 mg/dia
Nebivolol	B1	2,5-10 mg/dia
Carvedilol	Não seletivo (β-α1)	3,125-25 mg bid

a2. Antagonistas dos canais de cálcio (ACC)

Em combinação com os Bβ, quando a monoterapia com estes não é suficiente, ou como 1ª linha quando os Bβ estão contraindicados.

- Dihidropiridínicos – maior seletividade vascular. A combinação com Bβ é desejada. Preferir agentes de ação longa (p. ex. amlodipina).
- Não-dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) – reduzem a FC, logo não está recomendada a associação com Bβ.

Exemplo de fármacos	Duração de ação	Dose para angina	Efeitos adversos
Amlodipina	Longa	5-10 mg/dia	Cefaleia, edema
Nifedipina (libertação lenta)	Longa	30-180 mg	Hipotensão, vertigem, rubor, náusea, obstipação, edema
Diltiazem (libertação lenta)	Longa	120-320 mg/dia	Hipotensão, vertigem, rubor, bradicardia, edema
Verapamil (libertação lenta)	Longa	120-480 mg/dia	Hipotensão, depressão miocárdica, edema, bradicardia

a3. Nitratos

- Nitroglicerina sublingual: 1ª linha para o tratamento dos sintomas agudos. Pode ser usada de forma profilática, antes de iniciar um esforço que despoleta a angina.
- Nitratos de longa ação: para controlo de angina estável em associação a Bβ e/ou ACC.

Por causarem tolerância, não devem ser tomados por períodos prolongados sem um intervalo de cerca de 8-10h sem nitrato. Não parece existir diferença de eficácia entre as várias preparações orais ou transdérmicas.

Exemplo de fármacos	Início de ação (min)	Duração de ação	Dose para angina
Ação curta			
Nitroglicerina SL	2-5	15-30 min	0,15-0,9 mg
Dinitrato isossorbido SL	2-5	Até 60 min	2,5-15 mg
Ação longa			
Dinitrato isossorbido oral	30	Até 8h	5-80 mg bid ou tid
Mononitrato de isossorbido	30	12-24h	20-40 mg bid
Nitroglicerina TD	30	8-14h	0,2-0,8 mg/h de 12/12h

a4. Ivabradina - Indicada em combinação com Bβ ou em monoterapia quando Bβ estão contraindicados, em doentes em ritmo sinusal com FC ≥60 bpm.

a5. Nicorandil - Para utilização em associação com Bβ ou ACC.

a6. Trimetazidina - Na dose de 35 mg 2od, em associação com Bβ. Contraindicada na doença de Parkinson e doenças do movimento.

a7. Ranolazina - Aprovada para associação aos agentes de 1ª linha, em doentes não controlados adequadamente ou intolerantes. Utilização cuidadosa em doentes com prolongamento de QT ou sob fármacos que prolongam o QT.

a8. Alopurinol - Evidência clínica limitada como fármaco antianginoso.

a9. Molsidomina - Efeito semelhante aos nitratos.

Casos particulares

- Doente com TA baixa – iniciar os fármacos anti-isquémicos em doses baixas, com utilização preferencial por fármacos com pouco ou nenhum efeito hipotensor como a ivabradina, ranolazina ou trimetazidina.
- Doente com FC baixa – embora baixar a FC para <60bpm seja um objetivo do tratamento da DCIC, em doentes com FC basal baixa, os fármacos que baixam a FC devem ser evitados ou utilizados com precaução; caso necessários, iniciar em doses muito baixas. Fármacos sem interferência na FC devem ser preferidos.

b) Prevenção de eventos

b1. Agentes antitrombóticos

As combinações de agentes antitrombóticos podem ser benéficas em doentes de elevado risco de eventos isquémicos, nomeadamente, doentes com doença arterial coronária multivaso e presença de pelo menos um dos seguintes fatores: diabetes *mellitus*, enfarte agudo do miocárdio recorrente, doença arterial periférica e doença renal crónica com eGFR 15-59 ml/min/1,73m^2.

Opções para terapêutica antitrombótica de longo prazo em combinação com a aspirina 100 mg od:

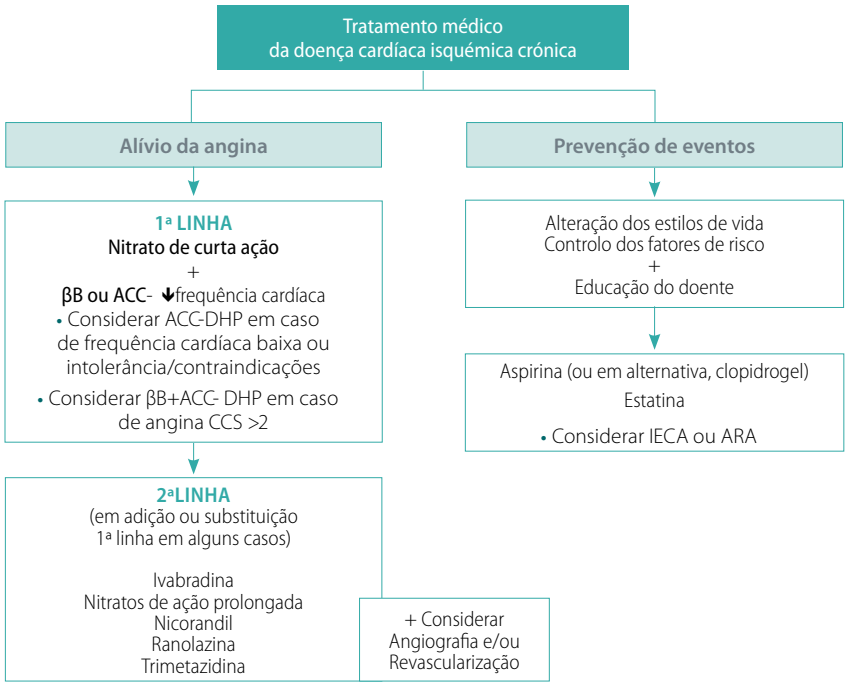
- Clopidogrel 75 mg od: doentes com EAM prévio que toleraram 1 ano de terapêutica antiplaquetar dupla.
- Prasugrel 10 mg od: doentes pós-PCI que toleraram terapêutica antiplaquetar dupla durante 1 ano (Precaução em doentes com >75 anos).
- Rivaroxabano 2,5 mg bid: doentes com EAM prévio ou doentes com doença arterial coronária multivaso (Precaução em doentes com CrCl 15-29 ml/min).
- Ticagrelor 60 mg bid: doentes com EAM prévio que toleraram 1 ano de terapêutica antiplaquetar dupla.

b2. Agentes hipolipidemiantes

Sendo doentes de muito alto risco, medicar com estatina para LDL <70 mg/dL ou, caso não seja possível atingir este valor, uma redução igual ou superior a 50%.

b2. Agentes hipolipidemiantes

Sendo doentes de muito alto risco, medicar com estatina para LDL <70 mg/dL ou, caso não seja possível atingir este valor, uma redução igual ou superior a 50%.



b3. Antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona

De considerar, especialmente quando coexiste HTA, FEVE ≤40%, DM ou doença renal crónica.

Inibidores seletivos da COX-2 ou anti-inflamatórios não esteroides, por se associarem a aumento do risco CV, não estão recomendados.

ARA: antagonistas dos recetores da angiotensina II; ACC: antogonistas dos canais de cálcio ; βB: β-bloqueador; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; DHP: dihidropiridínicos

C. Educação do paciente

Educar o doente acerca da doença, fatores de risco e tratamento cirúrgico.

D. Revascularização

Recomendada em:

- Doentes de alto risco e doentes selecionados com risco intermédio nos testes não invasivos, nomeadamente:
  - Estenose ≥50% do tronco comum;
  - Qualquer estenose proximal na artéria descendente anterior ≥50%;
  - Doença de 2-3 vasos com redução da FEVE ou IC;
  - Vaso único remanescente com estenose ≥50%;
  - Extensa área de isquemia (>10% do VE).
- Doentes que mantêm sintomas apesar de tratamento médico otimizado ou que lhe são intolerantes.

Cirurgia de *bypass* (*coronary artery bypass graft*): recomendada para os casos com comprovado benefício de sobrevida com a intervenção (doente de alto risco).

Intervenção coronária percutânea (ICP): preferida quando o principal objetivo é o alívio dos sintomas (doentes que se mantêm sintomáticos apesar do tratamento médico) ou quando não têm condições para cirurgia de *bypass*.

Seguimento

- Reavaliação a cada 4 a 6 meses no 1º ano após instituição de terapêutica, podendo posteriormente ser alargado para intervalos de 1 ano.
- Avaliar em cada consulta história clínica e estudo analítico se clinicamente relevante.
- Se sintomas anginosos não controlados, titular o fármaco anti-anginoso até à dose máxima tolerável, de acordo com a recomendação do RCM.
- Esclarecer a existência de alteração das características dos sintomas ou do estado basal (fatores de risco e/ou comorbilidades).
- Avaliação anual de ECG em repouso.
- Efetuar ECG ou imagem em esforço no caso de sintomas recorrentes ou novos, após exclusão de instabilidade.
- Repetição de ECG de esforço deve ser considerado apenas após 2 anos do anterior (a menos que surjam alterações clínicas).

Critérios de referenciação para outras especialidades

1. Suspeita de instabilidade – excluir síndrome coronária aguda (Serviço de Urgência).
2. Realização de testes de diagnóstico invasivos.
3. Indicação para revascularização.

Critérios de alta da consulta

1. Controlo dos sintomas anginosos.
2. Evento coronário agudo, ficando com seguimento em CE Cardiologia (na ausência de outros motivos que justifiquem o seguimento na consulta).

Valvulopatias

Sérgio Pina, Teresa Salero (CHUA)

Introdução

O objetivo da avaliação de doentes com doença valvular cardíaca é diagnosticar, quantificar e determinar o seu mecanismo etiológico, bem como as suas consequências hemodinâmicas.

Questões essenciais na avaliação de doente para intervenção valvular
A doença valvular é grave?
O doente está sintomático?
Os sintomas estão relacionados com a patologia valvular?
Qual a esperança média e qualidade de vida do doente?
Os benefícios da intervenção (Vs *outcome* primário) ultrapassam o risco?
Qual a opinião do doente?
Os recursos disponíveis são adequados para a intervenção?

Avaliação do doente

- História Clínica (semiologia e comorbilidades).
- Exame Físico (ATENÇÃO! Valvulopatia grave pode cursar com sopro ligeiro).
- ECG.
- Rx de tórax.
- Ecocardiograma (TOE se TTE subótimo ou suspeita de trombose, disfunção protésica ou de endocardite).

Indicações para intervenção (referenciação para Consulta de Cardiologia/Cirurgia Cardiotorácica)

Regurgitação Aórtica (RA)
Sintomáticos com RA grave
Assintomáticos com RA grave e disfunção VE (FEVE <50%)
Patologia da raiz aórtica independentemente da gravidade da RA (++ se Síndrome de Marfan ou válvulas bicúspides)

Estenose Aórtica (EA)
Sintomáticos com EA grave
Assintomáticos com EA grave e disfunção VE (FEVE <50%)
Tolerância reduzida ou diminuição da pressão arterial aquando de prova de esforço anormal com desenvolvimento sintomático

Regurgitação Mitral (RM)	
Primária	Sintomáticos
	Assintomáticos se: • disfunção VE (FEVE <50%) • função VE preservada com FA de novo ou HT Pulmonar
Secundária grave	Correção aquando da cirurgia *bypass*

Estenose Mitral (EM)
Sintomáticos
Assintomáticos com risco aumentado de tromboembolismo ou descompensação hemodinâmica

NOTA: A comissurotomia mitral é o procedimento de eleição, exceto se trombo na AE

Tricúspide
Precocemente para evitar disfunção VD irreversível
Regurgitação tricúspide secundária ligeira a moderada com dilatação anular, aquando de cirurgia valvular esquerda

Follow-up após cirurgia valvular

- Todos os doentes requerem seguimento *ad eternum* por Cardiologia, de modo a detetar precocemente deterioração da função protésica ou ventricular, bem como patologia progressiva de outra válvula.
- Dever-se-á realizar ETT na presença de sintomatologia de novo ou suspeita de complicações.
- Recomendada avaliação ecocardiográfica anual a partir do 5º ano após colocação de prótese biológica e mais precocemente em doentes jovens.

Terapêutica médica

- O uso de estatinas não está recomendado quando o único propósito é atrasar a progressão da estenose aórtica.
- Exceto nos casos de instabilidade hemodinâmica por FA, a cardioversão não está indicada previamente intervenção e nem restabelece o ritmo sinusal.
- Recomendada anticoagulação oral (ACO) e INR alvo 2-3 para doentes com patologia valvular nativa e FA.
- Dada ausência de estudos neste tipo de doentes, não está recomendada a substituição de antagonistas da Vitamina K por NoACs.
- O INR alvo para doentes com prótese valvular é determinado de acordo com os fatores de risco e trombogenicidade protésica.

Trombogenicidade protésica[a]	Fatores de risco relacionados com o doente[b]	
	Sem fatores de risco	Fatores de risco ≥1
Baixa	2,5	3,0
Média	3,0	3,5
Elevada	3,5	4,0

[a] **Trombogenicidade protésica**
Baixa: *Carbomedics, Medtronic Hall, St. Jude Medical, ON-X;* Média: outras válvulas de duplo folheto; Elevada: *Lilehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley* e outras válvulas de disco basculante
[b] **Fatores de risco relacionados com o doente**: substituição valvular mitral ou tricúspide; tromboembolismo prévio; fibrilação auricular; estenose mitral de qualquer grau; FEVE <35%

Profilaxia de endocardite infecciosa

Doentes de alto risco

- Próteses valvulares (mecânica, biológica, homoenxerto) com implantação cirúrgica ou por cateter;
- Material protésico usado em reparação valvular;
- História de endocardite infeciosa;
- Doença cardíaca cianótica congénita não reparada;

- Doença congénita reparada com *shunt* residual ou regurgitação valvular no local ou adjacente ao local de reparação;
- Doença congénita reparada por intervenção por cateter envolvendo um dispositivo de oclusão ou *stent*, nos primeiros 6 meses após procedimento;
- Regurgitação valvular devido a válvula anormal em coração transplantado.

Procedimentos de alto risco

- Procedimentos estomatológicos que envolvam manipulação do tecido gengival, da região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral (por exemplo, higienização de rotina, extração dentária ou drenagem de abcesso dentário);
- Procedimentos no trato respiratório que envolvam incisão ou biópsia da mucosa respiratória (por exemplo, amigdalectomia, adenoidectomia ou broncoscopia com biópsia);
- Procedimentos genitourinários ou gastrointestinais em doentes com infeção genitourinária ou gastrointestinal ativa;
- Procedimentos dermatológicos em regiões de pele ou estrutura musculoesquelética infetada;
- Cirurgia de colocação de válvula protésica ou colocação de material protésico intravascular ou intracardíaco.

Não deve ser submetido a profilaxia

- Válvula aórtica bicúspide;
- Doença valvular adquirida em válvula nativa aórtica ou mitral (incluindo prolapso ou regurgitação);
- Cardiomiopatia hipertrófica com obstrução latente ou em repouso;
- Parto por via vaginal ou cesariana.

Via Administração	Antibiótico	Dose Única*
Oral	Amoxicilina	2 g
Sem via oral	Ampicilina	2 g IM ou IV
	Cefazolina ou Ceftriaxone	1 g IM ou IV
Alergia Penicilinas (com via oral)	Clindamicina	600 mg
	Azitromicina ou Claritromicina	500 mg
Alergia Penicilinas (sem via oral)	Clindamicina	600 mg IM ou IV
	Vancomicina	15 a 20 mg/kg, (máx 2 g/dose)

NOTA: O antibiótico deve ser administrado 60 minutos previamente ao procedimento, à exceção da vancomicina que deve ser administrada 120 minutos antes.

Miocardiopatias

Catarina Machado (HSEIT)

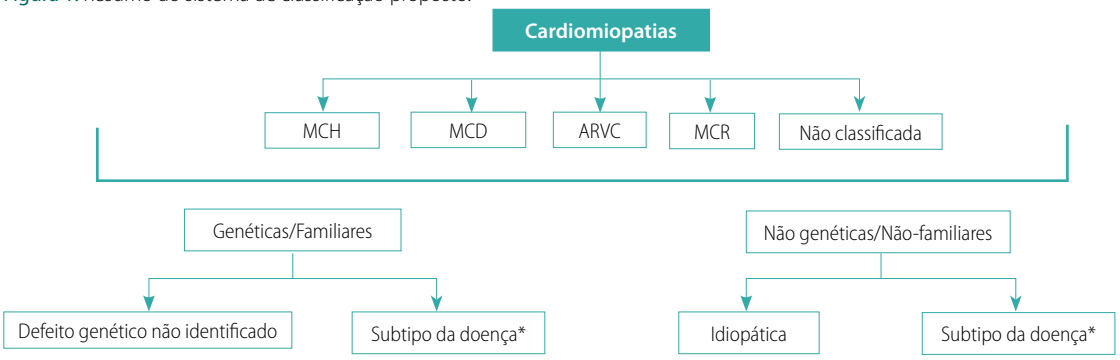
Definição

Miocardiopatia: doença/alteração do miocárdio em que o músculo cardíaco é estruturalmente e funcionalmente anormal, na ausência de doença coronária, hipertensão arterial (HTA), doença valvular e doença cardíaca congénita que seja suficiente para causar as alterações miocárdicas presentes.

Agrupadas em fenótipos morfológicos e funcionais, cada um subclassificado em forma familiar ou não-familiar:

- **Miocardiopatia hipertrófica (MCH):** presença de aumento da espessura da parede (≥15 mm) ou massa ventricular, na ausência de condições de aumento de pressão (HTA, valvulopatia) que possam justificar essas alterações.
- **Miocardiopatia dilatada (MCD):** presença de dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção sistólica do VE, na ausência de alterações da pressão (HTA, valvulopatia) ou doença coronária que justifique a depressão global da função sistólica. Pode existir dilatação e disfunção do ventrículo direito (VD). Engloba a miocardiopatia periparto.
- **Miocardiopatia restritiva (MCR):** presença de alterações fisiológicas ventriculares restritivas na presença de volume diastólico normal ou reduzido (de um ou ambos os ventrículos), volumes sistólicos normais ou reduzidos, com espessura da parede ventricular normal.
- **Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito (ARVC)**: presença de disfunção do VD (regional ou global), com ou sem doença do VE, na presença de alterações histológicas típicas e/ou alterações eletrocardiográficas.
- **Miocardiopatias não classificadas:**
  - **Miocardiopatia de Takotsubo:** disfunção regional sistólica do VE a nível do ápex e/ou região média do ventrículo, transitória, que ocorre na ausência de doença coronária obstrutiva documentada em coronariografia.
  - **Não compactação isolada do VE (LVNC):** caracterizada por trabéculas proeminentes do VE com recessos intertrabeculares, frequentemente com espessamento do miocárdio, e em alguns doentes associado a dilatação do VE e disfunção sistólica.

Figura 1. Resumo do sistema de classificação proposto.



ARVC: miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito; MCD: miocardiopatia dilatada; MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva (* ver tabela)

In: Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.

Etiologia

Existe um largo espectro de patologias que podem causar miocardiopatias. São divididas em genéticas/familiares e não genéticas/familiares. Estas últimas são divididas em idiopáticas, quando não é possível identificar uma causa, ou adquiridas quando a disfunção ventricular é complicação de uma patologia subjacente.

Tabela1. Exemplos de diferentes doenças que causam miocardiopatias.

	MCH	MCD	ARVC	MCR	Não classificada

Familiar	• Familiar, gene desconhecido
	• Mutações da proteína sarcomérica
	  • Cadeia pesada da β-miosina
	  • Proteína C cardíaca ligada à miosina
	  • Troponina Cardiáceo I
	  • Troponina-T
	  • α-tropomiosina
	  • Cadeia leve essencial de miosina
	  • Cadeia leve reguladora de miosina
	  • Actina cardíaca
	  • α-miosina de cadeia pesada
	  • Titina
	  • Troponina C
	  • Proteína LIM muscular
	• Doença de armazenamento de glicogénio (ex.: Pompe, PRKAG2, Forbes', Danon)
	• Doenças do armazenamento lisossomal (ex.: Anderson-Fabry, Hurler's)
	• Distúrbios do metabolismo dos ácidos gordos
	• Deficiência de carnitina
	• Deficiência da fosforilase b-quinase
	• Citopatias mitocondriais
	• MCH sindrómica
	  • Síndrome de Noonan
	  • Síndrome de LEOPARD
	  • Ataxia de Friedreich
	  • Síndrome de Beckwith-Wiedermann
	  • Síndrome de Swyder
	• Outros
	  • Promotor de fosfolambam
	  • Amiloide familiar
		• Familiar, gene desconhecido
		• Mutações da proteína sarcomérica (ver MCH)
		• Banda-Z
		  • Proteína LIM muscular
		  • TCAP
		• Genes Citoesqueléticos
		  • Distrofina
		  • Desmina
		  • Metavinculina
		  • Complexo sarcoglicano
		  • CRYAB
		  • Epicardina
		• Carioteca
		  • Lâmina A / C
		  • Emerina
		• MC ligeiramente dilatado
		• Mutações de proteína discal intercalada (ver ARVC)
		• Citopatia mitocondrial
			• Familiar, gene desconhecido
			• Mutações de proteína discal intercalada
			  • Placoglobina
			  • Desmoplaquina
			  • Placofilina 2
			  • Desmogleína 2
			  • Desmocolina 2
			• Recetor de rianodina cardíaco (RyR2)
			• Fator transformador de crescimento-ß3 (TGF-ß3)
				• Familiar, gene desconhecido
				• Mutações na proteína sarcomérica
				  • Troponina I (MCR +/– MCH)
				  • Cadeia leve essencial da miosina
				• Amiloidose familiar
				  • Transtirretina (MCR + neuropatia)
				  • Apolipoproteína (MCR + nefropatia)
				• Desminopatia
				• Pseuxantoma elástico
				• Hemocromatose
				• Doença de Anderson-Fabry
				• Doença do armazenamento de glicogénio
					• Não compactação do ventrículo esquerdo
					  • Síndrome de Barth
					  • Lâmina A/C
					  • ZASP
					  • α-distrobrevina

Não familiar	• Obesidade
	• Lactantes de mães diabéticas
	• Treino desportivo
	• Amiloide (AL/pré-albumina)
		• Miocardite (infecciosa / tóxica / imune)
		• Doença de Kawasaki
		• Eosinofílica (síndrome de Churg Strauss)
		• Persistência viral
		• Drogas
		• Gravidez
		• Endócrina
		• Nutricional - tiamina, carnitina, selénio, hipofosfatemia, hipocalcemia
		• Álcool
		• Taquicardiomiopatia
			• Inflamação?	• Amiloide (AL / pré-albumina)
				• Esclerodermia
				• Fibrose endomiocárdica
				  • Síndrome hipereosinofílica
				  • Idiopática
				  • Causa cromossómica
				  • Drogas (serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriais, busulfan)
				• Doença cardíaca carcinoide
				• Cancros metastáticos
				• Radiação
				• Drogas (antraciclinas)
					• Miocardiopatia de Takotsubo

ARVC: miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito; MCD: miocardiopatia dilatada; MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva

In: Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.

Critérios de referenciação à consulta

Doente com:

- Sintomas de insuficiência cardíaca, arritmia, síncope ou toracalgia;
- História familiar positiva para miocardiopatia;
- Alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas não explicadas por outras causas (cardiopatia isquémica, valvular, hipertensiva ou congénita).

Avaliação inicial

História clínica

- Sintomas de insuficiência cardíaca (direita e/ou esquerda);
- Síncope;
- Toracalgia;
- História de arritmia ou paragem cardíaca;
- Questionar acerca de:
  - Hipertensão arterial, doença coronária, disfunção valvular e outros fatores de risco vascular;
  - Exposição a fármacos, drogas ou tóxicos
  - Sintomas de infeção respiratória ou síndrome gripal recente
- Caracterizar a data de início e evolução dos sintomas;
- Doente assintomático com diagnóstico acidental em exames complementares.

História familiar

- Familiares com diagnóstico de miocardiopatia;
- Familiares com história de morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca, transplante cardíaco, implantação de PM ou CDI, acidente vascular cerebral no jovem e doenças do músculo esquelético;
- Presença de doenças autoimunes não cardíacas (DM tipo 1, tiroidite autoimune, …);
- História detalhada e realização de árvore genealógica de 3 a 4 gerações
  - Perceber a probabilidade de doença familiar e identificar o tipo de transmissão genética
  - Identificar os familiares em risco de doença;
- Uma história familiar negativa não exclui causa genética! – podem ocorrer por mutações de novo ou haver doença não reconhecida nos familiares.

Tabela 2. Padrão de herança dos principais tipos de miocardiopatia genética.

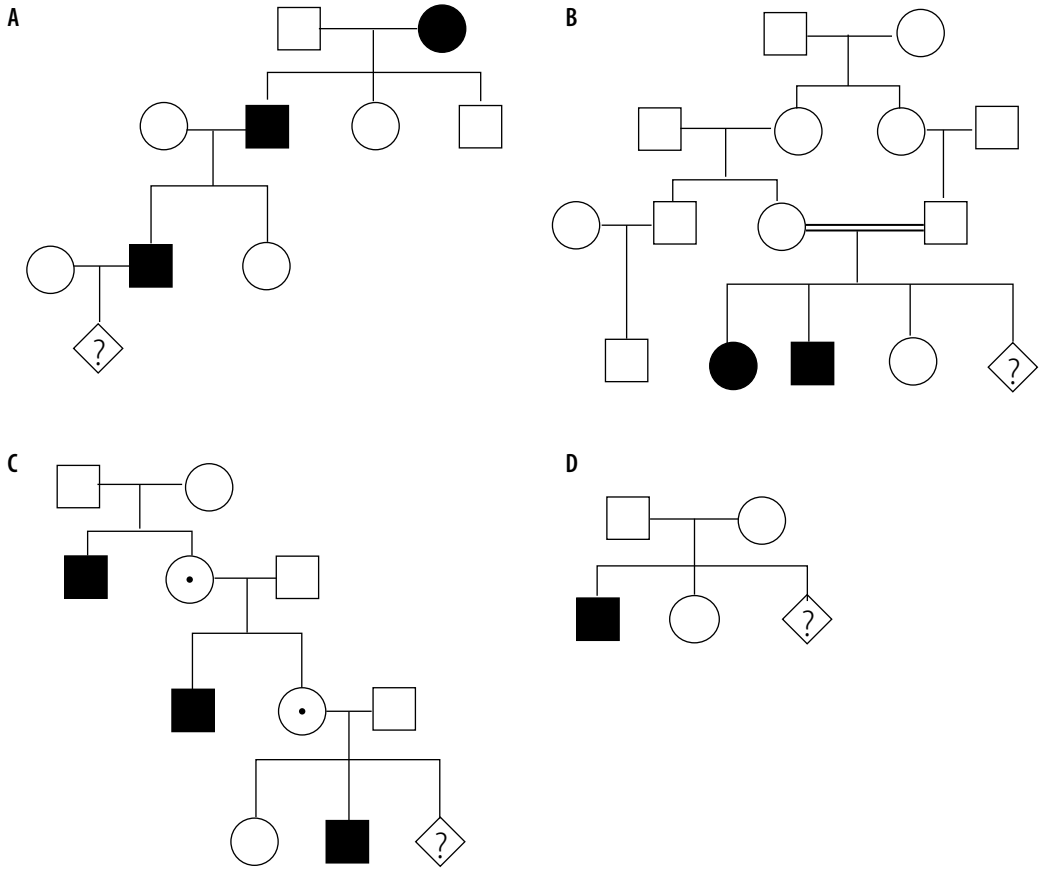
Miocardiopatia	Padrão de herança			
	AD	AR	Ligado ao X	Matrilinear
Miocardiopatias hipertróficas				
• Sarcomérica	X			
• Doença de Anderson-Fabry			X	
• Doença de Danon			X	
• Amiloidose familiar relacionada à transtirretina	X			
• Ataxia de Friedreich		X		
• Síndrome de Noonan/ LEOPARD	X			
• Miocardiopatia mitocondrial				
- Mutações no DNA mitocondrial				X
- Mutações no DNA nuclear	X	X	X	
	AD	AR	Ligado ao X	Matrilinear

Miocardiopatia	Padrão de herança			
Miocardiopatias dilatadas				
• Mutação Lamina A/ C	X			
• Distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipo 1			X	
• Distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipo 2	X			
• Distrofinopatias (Duchenne, Becker, MCD ligada ao X)			X	
• Desminopatias	X	X		
Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito	X	X		

AD: autossómica dominante; AR: autossómica recessiva; MCD: miocardiopatia dilatada

In: Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1448-58.

Figura 2. *Pedigrees,* modo de herança e risco de recorrência dentro da família.



(A) O risco é de 50% (para todos os parentes de primeiro grau) neste *pedigree* com uma herança autossómica dominante. (B) O risco é de 25% (entre irmãos) quando a herança é autossómica recessiva. (C) O risco é de 50% para futuros rapazes (e 50% por ser portador em futuras meninas) neste *pedigree* com uma herança ligada ao X. (D) A contribuição da hereditariedade e do modo de herança é difícil de determinar apenas a partir da análise de *pedigree*. Se o paciente masculino for portador de uma mutação heterozigótica (herança autossómica dominante), o risco de herdar a mutação para os decendentes é de 50%, enquanto que o risco para o irmão depende da situação. Se a mutação é transmitida de um dos pais (sem expressão cardíaca por causa de penetrância atrasada ou incompleta), o risco para irmãos é de 50%. Se a mutação é mutação *de novo* (sem mutação nos pais), então o risco para irmãos é quase nulo (não exatamente 0% devido à possibilidade excecional de mosaicismo germinativo: a mutação está presente numa pequena percentagem de células germinativas de um dos pais). Símbolo preenchido: sujeito fenotipicamente afetado; símbolo vazio: sujeito não afetado; círculo: mulher; quadrado: homem. O ponto de interrogação ('?') Está relacionado ao risco de ser o portador da mutação para uma futura criança.

In: Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26.

Exame físico

- Sinais de insuficiência cardíaca (direita e/ou esquerda);
- Hipo ou hipertensão arterial;
- Bradicardia ou taquicardia;
- Lateralização da área de impulso máximo;
- Auscultação cardíaca com sopros e/ou extrassons, área aumentada.

Sintomas e sinais extracardíacos

Em doenças com atingimento multissistémico a expressão nos outros órgãos frequentemente precede as manifestações cardíacas, devendo o envolvimento cardíaco ser pesquisado em doentes com diagnóstico estabelecido.

Noutros casos, a miocardiopatia é a primeira manifestação, devendo ser pesquisados sintomas e sinais de patologia sindrómica:

- Surdez, acufenos, cegueira, síndrome do túnel cárpico, acroparestesias, neuropatia, diarreia, astenia, fraqueza muscular, desequilíbrio, impotência sexual;
- Baixa estatura, atraso de desenvolvimento, défice cognitivo, alterações cutâneas (nevos, manchas *cafe au lait*, angioqueratomas), alterações oculares, hipertelorismo, ptose, orelhas de implantação baixa, pescoço alado, alterações dos genitais externos, anidrose ou hiperhidrose, fenómeno de *Raynaud*, proteinúria, hipoglicemia, acidose metabólica, hiperamonemia.

Tabela 3. Exemplos de sinais e sintomas que devem levantar suspeita de diagnósticos específicos agrupados de acordo com o principal fenótipo ecocardiográfico.

Achado	Fenótipo ecocardiográfico principal			
	MCH	MCD	ARVC	MCR
Dificuldades de aprendizagem, atraso mental	• Doenças mitocondriais • Síndrome de Noonan • Doença de Danon	• Distrofinopatias • Doenças mitocondriais • Distrofia miotónica • Mutações FKTN		• Síndrome de Noonan
Surdez neurossensorial	• Doenças mitocondriais • Doença de Anderson-Fabry • Síndrome de LEOPARD	• Mutação epicardina • Doenças mitocondriais		
Deficiência visual	• Doenças mitocondriais (doença da retina, nervo ótico) • Amiloidose associada ao TTR (opacidades vítreas, tipo lã de algodão) • Doença de Danon (retinite pigmentosa) • Doença de Anderson-Fabry (cataratas, opacidades da córnea)	• CRYAB (catarata polar) • Distrofia miotónica tipo 2 (catarata subcapsular)		
Perturbação da marcha	• Ataxia de Friedreich	• Distrofinopatias • Sarcoglicanopatias • Miopatias miofibrilares		
Miotonia (contração muscular involuntária com relaxamento tardio)		• Distrofia miotónica (tipo 1 e tipo 2)		
	MCH	MCD	ARVC	MCR
Parestesias/anomalias sensoriais/dor neuropática	• Amiloidose • Doença de Anderson-Fabry			• Amiloidose

Achado	Fenótipo ecocardiográfico principal			
Síndrome do canal cárpico (bilateral)	• Amiloidose associada ao TTR			• Amiloidose
Fraqueza muscular	• Doenças mitocondriais • Glicogenose • Mutação de FHL1	• Distrofinopatias • Sarcoglicanopatias • Laminopatias • Distrofia miotónica • Desminopatia		• Desminopatias (geralmente distal, com progressão para proximal)
Ptose palpebral	• Doenças mitocondriais • Distrofia miotónica			
Lentiginas/manchas café-com-leite	• Síndrome de LEOPARD			
Angioqueratomas	• Doença de Anderson-Fabry			
Hipo-hidrose				
Pigmentação da pele e cicatrizes		• Hemocromatose		
Queratodermia palmoplantar e cabelo lanoso		• Síndrome de Carvajal	• Síndromes de Naxos e Carvajal	

ARVC: miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito; MCD: miocardiopatia dilatada; MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva; TTR: transtirretina.

In: Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1448-58.

Exames complementares de diagnóstico

- Avaliação analítica: hemograma, coagulação, bioquímica com ionograma, função renal e hepática, doseamento de CK, BNP; glicemia e HbA1c; perfil lipídico; função tiroideia; considerar estudo de autoimunidade se suspeita de doenças do tecido conjuntivo; serologias quando quadro prévio sugestivo de miocardite.

Tabela 4. Exames de primeiro nível (a serem realizados em cada paciente) e de segundo nível (a serem realizados em pacientes selecionados que apresentem características sugestivas de diagnósticos específicos).

	MCH	MCD	MCR
Primeiro nível	• CK • Função renal • Proteinúria • Testes de função hepática	• CK • Função renal • Proteinúria • Testes de função hepática • Hemoglobina e número de glóbulos brancos • Ferro sérico, ferritina • Cálcio, fosfato, hormona estimulante da tiroide	• CK • Função renal; Proteinúria • Testes de função hepática • Hemoglobina e número de glóbulos brancos • Ferro sérico, ferritina • Imunofixação de urina e proteína plasmática[a], cadeias leves livres[a]
Segundo nível	• Níveis de alfa-galactosidase A (ou DNA para suspeita de AFD em mulheres) • Ácido láctico[b] ; mioglobinúria[b] • Imunofixação de urina e proteína plasmática[a], cadeias leves livres[a]	• Autoanticorpos séricos específicos para órgãos e não órgãos • Titulação para suspeita de infeção: *coxsackievirus, echovirus, influenza virus; VIH; Borrelia bugdorferi* (suspeita de doença de Lyme), doença de Chagas (exposição geográfica) • Tiamina (abuso de álcool, deficiência nutricional) • Catecolaminas urinárias / plasmáticas (suspeita de feocromocitoma) • Enzima conversora de angiotensina sérica (sarcoidose)	• Enzima conversora de angiotensina sérica (sarcoidose) • Autoanticorpos séricos específicos para órgãos e não órgãos

AFD: doença de Anderson-Fabry; CK: creatina quinase; MCD: miocardiopatia dilatada; HCM: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva; TTR: transtirretina. [a]Amiloidose AL; [b]Doenças mitocondriais. ***In:*** Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1448-58.

- Testes genéticos: em casos selecionados, dirigidos ao diagnóstico mais provável (ver encaminhamento para Consulta de Genética).
- Radiografia do tórax: cardiomegalia, estase pulmonar, derrame pleural.
- Eletrocardiograma (ECG):
  - Alterações no ECG podem ser a única manifestação de uma miocardiopatia; devem sempre ser interpretadas em conjunto com os resultados do ecocardiograma e ressonância magnética
    - **MCH**: PR curto, padrão de pré-excitação, bloqueio auriculoventricular (BAV), hipertrofia VE extrema (índice de Sokolow >100), QRS de baixa voltagem, desvio extremo do eixo;
    - **MCD**: BAV, onda P de baixa amplitude, ausência de ondas P, padrão de enfarte posterolateral, QRS de baixa voltagem com bloqueio de ramo direito atípico, QRS de muito baixa amplitude;
    - **MCR**: bradicardia, BAV, baixa voltagem;
    - **ARVC**: inversão da onda T nas derivações inferolaterais, onda épsilon nas derivações inferolaterais.
- Holter: duração de 24-48h; em doentes com síncope de causa inexplicada ou palpitações frequentes ou resistentes; avaliação da presença e duração de taquicardia ventricular.
- Ecocardiograma transtorácico (ETT) 2D e com estudo *doppler* completo: na maior parte das vezes define as alterações anatómicas e funcionais características da miocardiopatia. Resultados interpretados no contexto das alterações fenotípicas
  - **Disfunção sistólica:** característica da MCD, também observada em doentes com MCH que desenvolvem progressiva diminuição da espessura da parede do VE, aumento da dimensão diastólica e FEVE diminuída
  - **Disfunção diastólica:** característica da MCH e MCR, embora possa existir algum componente na MCD
  - **MCH obstrutiva:** a obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (OTSVE) é definida como o gradiente de pressão de pico na câmara de saída do VE ≥30 mmHg em repouso ou durante a provocação fisiológica, mas é geralmente clinicamente significativa apenas se ≥50 mmHg

Tabela 5. Pistas ecocardiográficas ao diagnóstico agrupadas segundo o fenótipo morfológico principal.

Fenótipo cardíaco principal	Achados	Possíveis doenças específicas
MCH	• Aumento da espessura do septo interatrial	• Amiloidose
	• Aumento da espessura da válvula atrioventricular	• Amiloidose; Doença de Anderson-Fabry
	• Aumento da espessura da parede livre de RV	• Amiloidose, miocardite, doença de Anderson-Fabry
	• Derrame pericárdico leve a moderado	• Amiloidose, miocardite
	• Aspeto de vidro fosco do miocárdio ventricular	• Amiloidose
	• HVE concêntrica	• Glicogenose, doença de Anderson-Fabry
	• HVE extremamente concêntrica	• Doença de Danon, doença de Pompe
	• Hipocinesia global (com/sem dilatação do VE)	• Anderson-Fabry; doença mitocondrial; amiloidose associada ao TTR; Mutações PRKAG2; Doença de Danon; miocardite; MCH sarcomérica terminal
MCD	• VE não compactado	• MCD genética (mais frequentemente mutações sarcoméricas)
	• Acinesia/discinesia póstero-lateral	• Miocardiopatia associada a distrofia
	• Dilatação leve (ausente) + segmentos acinéticos / discinéticos com distribuição não-coronariana	• Miocardite • Sarcoidose
ARVC	• Disfunção segmentar coexistente do VE	• ARVC biventricular
MCR	• Obliteração apical parcial do VE ou do VD	• Fibrose endomiocárdica / hipereosinofilia

ARVC: miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito; MCD: miocardiopatia dilatada; MCH: miocardiopatia hipertrófica; VE: ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; MCR: miocardiopatia restritiva; VD: ventrículo direito; TTR: transtirretina.

In: Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 May;34(19):1448-58.

- Ressonância magnética (RM) cardíaca: em casos selecionados, pela avaliação mais precisa da morfologia e função cardíaca, é útil para diagnósticos diferenciais e reconhecimento de doenças específicas. Deve ser interpretada em conjunto com as alterações fenotípicas e dos restantes exames complementares;
  - Identificação de depósitos de ferro, gordura, infiltração amiloide, inflamação, tecido cicatricial ou fibrose, hipertrofia focal, aneurisma ventricular apical do VE e estrutura e função do VD

Tabela 6. Ressonância magnética cardíaca: principais sugestões de orientação para um diagnóstico etiológico para cada fenótipo morfológico.

Fenótipo principal	Sugestão	Doença suspeita
MCH	• LGE póstero-lateral + HVE concêntrica	• Doença de Anderson-Fabry
	• LGE subendocárdico difuso	• Amiloidose
	• Avidez miocárdica intensa para gadolínio	• Amiloidose
MCD	• Short T2*	• Hemocromatose
	• Patchy, midwall LGE	• Pós-miocardite
		• Distrofinopatia
	• Acinesia/discinesia + LGE no septo anterobasal ou músculos papilares	• Sarcoidose
	• Reposição de gordura (T1w FS) dentro da parede do VE	• ARVC 'Dominante Esquerdo'
ARVC	• Reposição de gordura (T1w FS) dentro da parede do VE	• Envolvimento biventricular
MCR	• Obliteração apical parcial do VE ou VD + LGE no nível endocárdico	• EMF/hipereosinofilia

ARVC: miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito; MCD: miocardiopatia dilatada; EMF: fibrose endomiocárdica; MCH: miocardiopatia hipertrófica; LGE: hiperestimulação tardia com gadolínio; VE: ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; MCR: miocardiopatia restritiva; VD: ventrículo direito; T1w FS: imagem ponderada em T1.

In: Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1448-58.

- Biópsia endomiocárdica: não deve ser realizada por rotina pelo que a sua utilidade diagnóstica deve ser avaliada caso a caso. Mantém-se como *gold standard* para o diagnóstico de amiloidose, sarcoidose e miocardite (em particular na miocardite de células gigantes). Na suspeita de amiloidose podem ser realizadas biópsias extracardíacas (gordura abdominal, glândulas salivares ou tecido retal) quando a biópsia endomiocárdica não é realizada como primeira linha. Pode ter utilidade também na hemocromatose, no entanto o teste genético e RM cardíaca podem ser suficientes para estabelecer este diagnóstico.

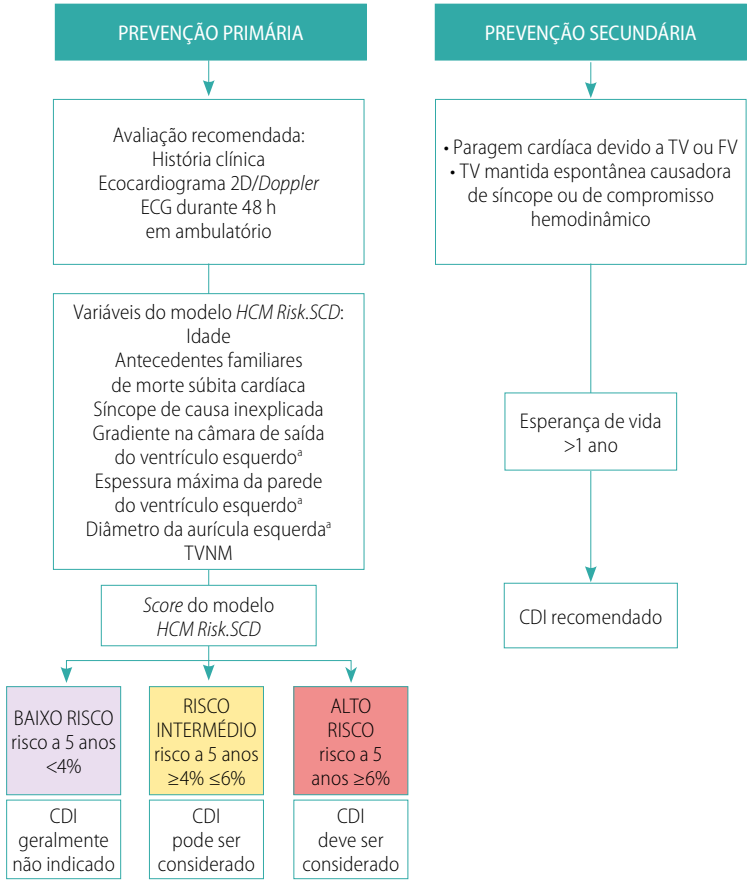
Terapêutica

- **Alterações do estilo de vida** com perda de peso, exercício físico, cuidados alimentares com dieta pobre em sal, cessação tabágica e redução do consumo de álcool. Evicção de exercício físico extenuante ou de alta competição.
- Sempre que possível **dirigir o tratamento para a causa subjacente**, por exemplo a evicção de álcool e tóxicos ou suspensão de fármacos, quelantes de ferro e flebotomia na hemocromatose, corticoterapia na sarcoidose, terapêutica de substituição enzimática na Doença de Anderson-Fabry, quimioterapia ou transplante medular na amiloidose.
- **Controlo dos restantes fatores de risco vascular** (HTA, dislipidemia, diabetes).
- **Reduzir os sintomas de insuficiência cardíaca** (IC) e a morbilidade e mortalidade associada (de acordo com as *guidelines* para o tratamento de IC):
  - Terapêutica farmacológica;
  - Terapêutica de ressincronização (implantação de CRT);
  - Reabilitação cardíaca.
- **Implantação de PM definitivo**
  - Bradicardia ou BAV não associados a terapêutica farmacológica.
- **Implantação de CDI**
  - Prevenção secundária:
    - Doentes com arritmias ventriculares - taquicardia ventricular mantida espontânea, com compromisso hemodinâmico;
    - Sobreviventes de paragem cardíaca (em ritmo de taquicardia ou fibrilhação ventricular).
  - Prevenção primária:
    - Em doentes com fração de ejeção do VE ≤35%, com IC classe II ou III da NYHA sob terapêutica otimizada;
    - Na MCH estimar o risco de morte súbita cardíaca (MSC) aos 5 anos utilizando o modelo HCM Risk-SCD (http://doc2do.com/hcm/webHCM.html). Reavaliação do risco a cada 1-2 anos, ou caso haja alteração no estado clínico do doente. Este modelo não deve ser utilizado em crianças e doentes <16 anos, em atletas de alta competição ou em indivíduos com doenças metabólicas/infiltrativas (ex. doença de Anderson-Fabry) e síndromes (ex. síndrome de Noonan).

Probabilidade de MSC a 5 anos = 1 – 0,998 exp(índice de prognóstico)

Quando o índice de Prognóstico = [0,15939858 x espessura máxima da parede (mm)] - [0,00294271 x espessura máxima da parede^2 (mm^2)] + [0,0259082 x diâmetro auricular esquerdo (mm)] + [0,00446131 x gradiente máximo (repouso/Valsalva) da câmara de saída do ventrículo esquerdo (mmHg)] + [0,4583082 x história familiar de MSC] + [0,82639195 x VTNS] +[0,71650361 x síncope inexplicada] - [0,01799934 x idade no momento da avaliação clínica (anos)].

Figura 3. Fluxograma para a implantação de CDI.[a]



2D: bidimensional; CDI: cardioversor desfibrilhador implantável; ECG: eletrocardiograma; FV: fibrilhação ventricular; OTSVE: obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo; MCH: miocardiopatia hipertrófica; EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; MSC: morte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular; TVNM: taquicardia ventricular não mantida em monitorização eletrocardiográfica durante 24-48h em ambulatório.

[a] Utilizar valores absolutos para o gradiente na OTSVE, EPMVE e para o diâmetro da aurícula esquerda;

[b] Não se recomenda um CDI a não ser que haja outras características clínicas que sejam de importância prognóstica potencial e em situações em que o benefício provável compense o risco de complicações ao longo da vida e o impacto de um CDI no estilo de vida, no aspeto sócioeconómico e na saúde psicológica.

In: Recomendações de Bolso da ESC; Diagnóstico e Tratamento da Miocardiopatia Hipertrófica; Grupo de Trabalho da European Society of Cardiology (ESC) para o Diagnóstico e Tratamento da Miocardiopatia Hipertrófica. Adaptado das Recomendações de 2014 da ESC para o diagnóstico e tratamento da miocardiopatia hipertrófica (*Eur Heart Journal* 2014 – doi:10.1093/eurheartj/eht284).

- **Transplante cardíaco e dispositivo de assistência ventricular esquerda**
  - Doentes sintomáticos apesar de terapêutica médica otimizada, a ponderar caso a caso.
- **Tratamento invasivo em doentes com MCH obstrutiva**
  - Considerar em doentes com um gradiente OTSVE ≥50 mmHg, sintomas moderados a graves (classe funcional III-IV da NYHA) e/ou síncope de esforço ou recorrente apesar da terapêutica farmacológica máxima tolerada;
  - Miectomia septal ventricular, ablação septal alcoólica, *pacing* biventricular.

Seguimento

Seguimento do doente

Reavaliação clínica regular, e sempre que hajam alterações do sintomas, com realização de ECG e ETT.

Recomendações na MCH:

- Avaliação clínica, ECG e ETT sempre que hajam alterações dos sintomas ou a cada 1-2 anos em doentes clinicamente estáveis;
- Holter 48h a cada 1-2 anos em doentes clinicamente estáveis, a cada 6-12 meses em doentes com aurícula esquerda ≥45 mm para detetar fibrilhação auricular ou sempre que se queixem de novas palpitações;
- RM cardíaca a cada 5 anos em doentes clinicamente estáveis ou 2-3 anos quando doença progressiva;
- Prova de esforço a cada 2-3 anos em doentes clinicamente estáveis ou anualmente quando sintomas progressivos.

Avaliação de familiares

Quando há identificação de mutação causadora de doença no caso índice:

- Recomenda-se o rastreio genético em cascata após aconselhamento pré-teste, nos familiares adultos em primeiro grau de doentes com uma mutação causadora da doença;
- Nos familiares em primeiro grau com a mesma mutação causadora de doença que o caso índice que se encontrem assintomáticos recomenda-se uma avaliação clínica inicial, com ECG, Holter, ecocardiografia e prova de esforço. Nestes casos deve ser mantido seguimento a longo prazo, com reavaliação clínica, ECG e ETT, anualmente entre os 10 e os 20 anos, e posteriormente a cada 1 a 3 anos;
- Os familiares que não têm a mesma mutação causadora de doença não necessitam de seguimento adicional, devendo ser aconselhados a serem reavaliados caso surjam sintomas ou se novos dados clinicamente relevantes surgirem na família.

Nos doentes sem identificação de mutação causadora de doença (ou sem realização de testes genéticos):

- A avaliação dos familiares em primeiro grau de doentes com miocardiopatia deve ser realizada a não ser que seja identificada uma causa adquirida para esta patologia;
- O *timing* do início do rastreio depende de vários fatores, incluindo o tipo de miocardiopatia, a idade de diagnóstico dos casos na família, a idade e gravidade das complicações, o estilo de vida (atividade física, desportistas) e a presença de sintomas ou sinais sindrómicos.

Todos os familiares com queixas de novos sintomas cardiovasculares devem ser prontamente reavaliados.

Tabela 7. Rastreio clínico indicado em familiares de primeiro grau de um doente com miocardiopatia (resultados genéticos não disponíveis no seio da família).

	MCH	MCD	ARVC	MCR	LVNC
Avaliação cardíaca	• ECG, ecocardiograma	• ECG, ecocardiograma (e Holter-ECG se CD no probando)	• ECG, ecografia, ECG-Holter, ECG de média ponderada	• ECG, ecocardiograma (e Holter-ECG se CD no probando)	• ECG, ecocardiograma
Início da avaliação cardíaca	• 10-12 anos	• Infância (exceto laminopatias: 10-12 anos)	• 10-12 anos	• 10-12 anos	• Recém-nascido

	MCH	MCD	ARVC	MCR	LVNC
Avaliação cardíaca repetida	• A cada 3-5 anos, se realizado antes dos 10 anos	• A cada 1-3 anos, antes dos 10 anos	• A cada 3-5 anos, se realizado antes dos 10 anos[b]	• A cada 3-5 anos, se realizado antes dos 10 anos	• A cada 1-3 anos antes dos 20 anos[a, c]
	• A cada 1-2 anos entre 10 e 20 anos	• A cada 1-2 anos entre 10 e 20 anos[a]	• A cada 1-2 anos entre 10 e 20 anos	• A cada 1-2 anos entre 10 e 20 anos	• A cada 2-5 anos depois dos 20 anos[a, c]
	• A cada 2-5 anos depois dos 20 anos	• Cada 2-5 anos depois dos 20 anos[a]	• A cada 2-5 anos depois dos 20 anos	• A cada 2-5 anos depois dos 20 anos	
Rastreio pode ser interrompido em:[d]	• 50-60 anos	• 50-60 anos	• 50-60 anos	• 50-60 anos	• 50-60 anos[c]

CD: defeito de condução. NB: O início e a frequência da triagem podem ser ajustados de acordo com vários fatores, incluindo a tipologia precisa de miocardiopatia, a idade de início no seio da família, a idade e a gravidade das complicações no seio da família, a prática de treino físico extenuante ou desportos competitivos, gravidez, presença de sintomas ou outra suspeita clínica.

[a] A avaliação cardíaca repetida é obrigatória no contexto de uma forma familiar (pelo menos dois pacientes afetados) de MCD ou LVNC, mas é questionável e não pode ser recomendada no contexto de uma forma esporádica no probando. Na última situação, uma avaliação cardíaca única dos familiares durante a puberdade ou a idade adulta pode ser suficiente. [b] Apenas ECG e ecocardiografia. [c] A ser continuado até aos 50-60 anos, devido à possível sobreposição com outras miocardiopatias no seio da família. [d] Mas o exame cardíaco deve ser realizado se houver sintomas.

In: Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26.

Indicação para referenciação a outras especialidades

Consulta de Cardiologia

- Doentes com diagnóstico incerto, sintomas graves ou risco acrescido de complicações relacionadas com a doença;
- Doentes sintomáticos apesar de terapêutica, em particular quando IC classe III-IV NYHA que necessitem de otimização do tratamento e doentes com indicação para implantação de dispositivos (PM, CDI, CRT).

Consulta de Genética

- Nos doentes com miocardiopatia com diagnóstico clínico definitivo enviar nos casos necessários para confirmação de diagnóstico e para rastreio genético de familiares, ou em casos específicos que podem beneficiar de diagnóstico genético para estratificação de risco de MSC, para decisão de terapêuticas específicas ou medidas preventivas
- Considerar em todos os doentes com MCH, quando a doença não é exclusivamente explicável por uma causa não genética, para estratificação prognóstica, pelo elevado risco de MSC com algumas mutações
- Doente com miocardiopatia com traços fenotípicos atípicos, sugestivos de doença específica que pode ser confirmada por teste genético e cujas recomendações de tratamento podem ser alterados de acordo com estes resultados (ex. Doença de Anderson-Fabry, amiloidose familiar por transtirretina, MCD relacionado com mutação do gene da laminina A/C, doença de Danon, LVNC mutação do gene TAZ, MCR com mutação da desmina, MCH com mutação do PRKAG2)
- Em casos selecionados de doentes com dúvida diagnóstica de miocardiopatia, ou quando suspeita de fenocópia ou adaptação fisiológica, em particular em doentes cuja abordagem pode ser alterada caso o diagnóstico seja positivo (por exemplo nos atletas).

Alta da consulta de Medicina Interna

Controlo dos restantes fatores de risco vascular.

Avaliação e orientação dos familiares em risco.

Necessidade de seguimento pela Cardiologia, com seguimento regular e adesão do doente às medidas aí instituídas.

Miocardites e Doenças do Pericárdio

Pedro Tavares (CHL)

Miocardites

Introdução

A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio. A sua apresentação clínica é muito variável devendo ser colocada esta hipótese em doentes jovens, com poucos ou sem fatores de risco vascular, que se apresentem com "sintomas cardíacos", aumento dos biomarcadores de necrose miocárdica, alterações eletrocardiográficas compatíveis, arritmias de novo ou depressão súbita da função cardíaca.

Epidemiologia

- Incidência de 1/10 casos em 100.000;
- Predomínio no sexo masculino com mediana de idades 42 anos.

Etiologia

As miocardites podem ser causadas por uma grande variedade de agentes infeciosos, doenças autoimunes e agentes endógenos, num doente com suscetibilidade genética e ambiental. Em aproximadamente 50% dos casos a miocardite é classificada como idiopática, sendo as infeções por vírus a causa mais frequentemente detetada.

De seguida apresentam-se algumas das causas mais frequentes de miocardite.

Causas etiológicas de miocardite	
Vírus	Enterovírus (mais frequente), Adenovírus, Influenza, CMV, EBV, VIH, HVC, HVB, Herpes Vírus, Parvovírus
Bactérias	Tuberculose, *Rickettsias, Streptococcus, Meningococcus,* Espiroquetas, Brucelose, *Staphylococcus, Mycoplasma*
Fungos	Candida, *Aspergillus, Criptococcus*
Doença sistémica	Miocardite de células gigantes, sarcoidose, lúpus eritematoso sistémico, sarcoidose, artrite reumatoide, esclerodermia
Latrogenia	Antibióticos (penicilina), espironolactona, quimioterapia, carbamazepina
Venenos/Agentes físicos	Veneno animal, radiação, hipotermia

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da miocardite são altamente variáveis, podendo apresentar-se quer por astenia ligeira quer por morte súbita.

- **Insuficiência cardíaca:** muitos doentes com miocardite pós-viral ou linfocítica apresentam-se com clínica de insuficiência cardíaca aguda e cardiomiopatia dilatada. Na maioria dos doentes o primeiro sintoma é a astenia, mas em casos com envolvimento difuso a forma de apresentação da doença pode ser o choque cardiogénico;
- **Dor torácica:** ocorre se pericardite associada (miopericardite);
- **Arritmias cardíacas:** mais comum é a taquicardia sinusal, mas arritmias ventriculares e bloqueios AV podem ocorrer.

Diagnóstico

- O diagnóstico de presunção é feito na presença de sinais clínicos típicos, contexto epidemiológico compatível, num doente sem fatores de risco vascular relevantes, com angiografia normal e, se disponível, ressonância magnética cardíaca compatível
- O diagnóstico definitivo só pode ser feito por biópsia que inclua histologia (critérios de Dallas), imunohistoquímica e deteção de genoma viral por biologia molecular

Classificação miocardites

- **Miocardite fulminante**
  - Síndrome viral prévia;
  - Disfunção ventricular severa com múltiplos focos de atividade;
  - Pode ter resolução espontânea ou resultar em morte.
- **Miocardite aguda**
  - Clínica mais inespecífica (síndrome viral);
  - Disfunção ventricular com progressão para cardiomiopatia dilatada.
- **Miocardite crónica ativa**
  - Alterna períodos de inatividade com atividade clínica e histológica;
  - Disfunção ventricular por inflamação crónica.
- **Miocardite persistente crónica**
  - Infiltrado histológico persistente com focos de necrose sem disfunção ventricular.

Abordagem

- **Medidas gerais**
  - Tratamento dirigido à insuficiência cardíaca;
  - Tratar etiologia específica (se identificada);
  - Oxigenioterapia em fase aguda.
- **Tratamento farmacológico**
  - Vasodilatadores;
  - IECAs;
  - Bloqueadores Beta.
- **Imunossupressão:** há pouca evidência científica e não estão recomendados por rotina (eventual indicação na miocardite crónica).
- **Transplante cardíaco:** última linha.

Follow-up

- A maioria dos doentes com miocardites tem recuperação total ou parcial após fase aguda;
- Alguns doentes podem manter atividade subclínica e progressão para cardiomiopatia dilatada (risco aumentado em doentes com depressão severa em fase aguda);
- Os doentes devem ser seguidos trimestralmente e a sua função cardíaca avaliada (por ecografia transtorácica ou RM cardíaca) aos 1 e 6 meses e depois anualmente ou segundo evolução clínica.

Doenças do pericárdio

As síndromes do pericárdio mais frequentes incluem a pericardite (aguda, recorrente e crónica) e o derrame pericárdico.

Etiologia

- Variada e depende do contexto etiológico;
- Nos países desenvolvidos a principal causa etiológica de doença do pericárdio é a etiologia vírica;
- Nos países em desenvolvimento a causa etiológica mais frequente é a tuberculose (frequentemente associada a VIH);
- Em 85 a 90% dos casos é idiopática (assume-se etiologia viral).

Causas infeciosas	
Virais (comum)	Enterovírus (*coxsackie*), herpes vírus, EBV, CMV, adenovírus, parvovírus B19
Bacteriana (comum)	*Mycobacterium* (comum), restantes bactérias raro
Fúngicas (muito raro)	Histoplasma (mais provável em imunodeprimidos)
Parasitas (muito raro)	Toxoplasma e *Echinococcus*
Causas não infeciosas	
Autoimunes (comum)	LES, doença de Still, vasculites, sarcoidose
Neoplasias	Primárias são raras (mesotelioma do pericárdio mais frequente), secundárias mais comuns (pulmão, mama e linfoma mais frequente)
Metabólicas	Urémia, mixedema, anorexia nervosa
Trauma	-
Relacionado com fármacos (raro)	Penicilinas, amiodarona, messalazina, tiazidas, agentes anti-TNF entre outros
Outras (comum)	Amiloidose, dissecção aórtica, HTP, insuficiência cardíaca

Pericardite

Introdução

A pericardite é uma doença inflamatória do pericárdio, podendo ocorrer isolada ou em relação com doença sistémica.

Epidemiologia

- Diagnosticada em aproximadamente 0,1% dos doentes hospitalizados;
- Representa até 5% dos doentes admitidos em SU com dor torácica não coronária.

Definições e critérios de diagnóstico da pericardite

Pericardite	**Definição e critérios de diagnóstico**
Aguda	Síndrome pericárdica inflamatória a ser diagnosticada com, pelo menos, 2 dos 4 critérios seguintes: • Dor pericárdica torácica • Atrito pericárdio • Nova elevação difusa do segmento ST ou depressão de PR no ECG • Pericárdico (novo ou agravamento) Achados adicionais de suporte: • Elevação de marcadores inflamatórios (i.e. proteína C reativa, velocidade de sedimentação e contagem leucocitária) • Evidência da inflamação do pericárdio através de técnica de imagem (tomografia computorizada, ressonância magnética cardíaca)
Incessante	Pericardite com duração >4-6 semanas mas <3 meses sem remissão
Recorrente	Recorrência da pericardite após um primeiro episódio documentado de pericardite aguda e um intervalo sem sintomas de 4-6 semanas ou superior
Crónica	Pericardite com duração >3 meses

Pericardite aguda

- Recomendada avaliação com ECG, ecocardiograma transtorácico, telerradiografia torácica, marcadores inflamatórios e marcadores de necrose miocárdica.
- Não é obrigatório pesquisa etiológica em todos os doentes, especialmente em países com baixa prevalência de tuberculose, em virtude do seu curso relativamente benigno.
- Indicação para internamento se clínica que sugira envolvimento sistémico, infeção bacteriana ou fatores de risco de mau prognóstico.

Fatores de mau prognóstico	
Major	• Febre >38º • Derrame pericárdio grave (>20 mm) • Início subagudo dos sintomas • Tamponamento cardíaco • Ausência de resposta a AINEs ao fim de 1 semana
Minor	• Miopericardite • Imunossupressão • Traumatismo • Terapêutica com anticoagulante oral

Abordagem

- Não farmacológica
  - Limitação da atividade física até resolução de sintomas e PCR negativa (se desportistas no mínimo 3 meses).
- Farmacológica
  - AINE (1ª linha)
    - Ácido acetilsalicílico 750 a 1000 mg 8/8h seguida de redução em 250 a 500 mg a cada 1-2 semanas;
    - Ibuprofeno 600 mg 8/8h seguida de redução em 200 a 400 mg a cada 1-2 semanas.
  - Colchicina (1ª linha): 0,5 mg/kg por dia (se peso <70 Kg) ou 0,5 mg 12/12h (se peso ≥70 Kg).
  - Corticoide (2ª linha): 0,25 a 0,50mg/kg/dia seguido de esquema de desmame lento.
- Tratar doença de base (se identificada).

Prognóstico

Bom prognóstico a longo prazo (especialmente se vírica ou idiopática).

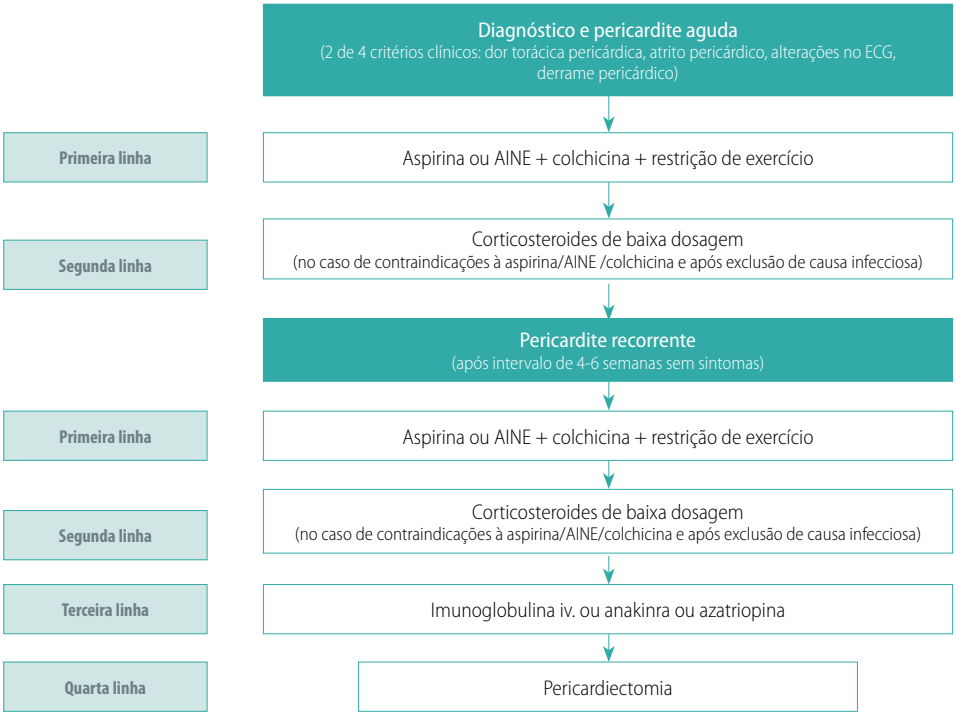
Risco de tamponamento:

- **Baixo (<1%)**: vírica ou idiopática;
- **Intermédio (2-5%)**: autoimune, imunomediada ou neoplásica;
- **Elevado (20-30%)**: bacteriana (especialmente se causada por micobactérias).

Pericardite recorrente

- Ocorre mais frequentemente em doentes imunodeprimidos e em doentes que não cumpriram terapêutica de forma adequada.
- A terapêutica de 1ª linha mantém-se AINE associado a colchicina com duração de tratamento de semanas a meses.
- Os corticosteroides em dose baixa/moderada e imunossupressores podem ser ponderados na doença refratária (em terapêutica tripla ou na intolerância aos fármacos de 1ª linha).
- A pericardiectomia pode ser ponderada em doentes selecionados.

Algoritmo terapêutico para o tratamento da pericardite aguda e recorrente (SPC 2015)



Miopericardite

- Diagnóstico implica a presença de critérios de pericardite associado a elevação de troponina na ausência de disfunção ventricular de novo (em ecocardiograma transtorácico).
- Pior prognóstico que pericardite implicando habitualmente internamento.

Derrame pericárdico

- Uma proporção significativa dos derrames pericárdicos e assintomática.
- Se a acumulação de líquido ocorrer rapidamente, pequenas quantidades podem levar a tamponamento cardíaco a curto prazo, mas se for mais lenta (dias a semanas) pode ocorrer acumulação de derrame extenso até à apresentação de sintomas.

Em termos de classificação os derrames podem ser classificados por:

Apresentação	• Agudo • Subagudo • Crónico (>3 meses)
Dimensões	• Ligeiro (<10 mm) • Moderado (10-20 mm) • Grave (>20 mm)
Distribuição	• Circunferencial • Loculada
Composição	• Transudado • Exsudado

Avaliação

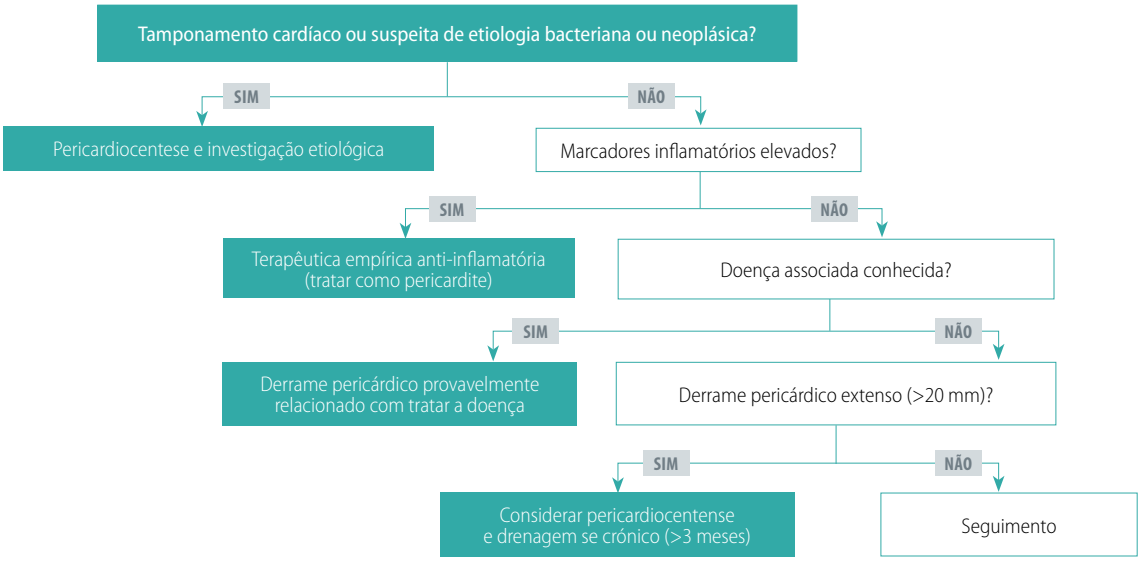
- O diagnóstico é feito tipicamente por ecocardiograma transtorácico;
- A ressonância magnética cardíaca e a tomografia computorizada axial podem ter interesse na caracterização do derrame.

Etiologia

Causas de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco	
Causas comuns	• Pericardite (vírica) • Tuberculose • Iatrogénica (relacionada com procedimentos invasivos) • Neoplasia/Malignidade
Causas incomuns	• Doenças vasculares do colagénio (LES, AR, esclerodermia) • Induzido por radiação • Pós-enfarte agudo do miocárdio • Uremia • Dissecção aórtica • Infeção bacteriana • Pneumopericárdio

Abordagem

Algoritmo simplificado para a triagem e tratamento do derrame pericárdico (SPC 2015)



Prognóstico

Essencialmente relacionado com prognóstico de doença de base e dimensões do derrame:

- **Derrame <10 mm:** geralmente assintomático, bom prognóstico e não requer monitorização específica;
- **Derrame >10 mm:** pode evoluir para tamponamento cárdico (até 1/3 dos casos) e requerem monitorização individualizada tendo em consideração estabilidade relativa e evolução da dimensão.

Estudo etiológico por suspeita clínica (pericardite e miocardite)

Estudo complementar proposto dirigido a pesquisa etiológica. Estudos adicionais podem ser importantes conforme suspeita clínica.

Estudo analítico geral	• Hemograma com fórmula leucocitária • Bioquímica: creatinina, ureia, AST, ALT, LDH, albumina, proteínas • VS e PCR • Função tiroideia
Imagiologia	• Ecocardiograma transtorácico • Ponderar RM cardíaca
Líquido pericárdico	• Bioquímica geral (proteínas, LDH) • Citologia • PCR tuberculose • Microbiologia (aeróbio, anaeróbio e micobactérias)
Suspeita de doença autoimune	• ANA, ANCA e ECA • Ferritina (suspeita de doença de Still do adulto) • Ponderar PET (arterite de grandes vasos, Horton, sarcoidose ou Takayaso)
Suspeita de tuberculose	• IGRA • Tomografia computorizada do tórax
Suspeita de neoplasia	• Estudo imagiológico • Ponderar marcadores tumorais (pouca utilidade clínica)
Suspeita de etiologia viral	• PCR vírus • Serologias víricas • VIH, HVC e HVB
Suspeita de etiologia bacteriana	• Hemoculturas • Serologia de *Coxiella* e *Borrelia* se suspeita clínica
Suspeita de doença autoinflamatória	• Mutação de FMF e TRAPS

Insuficiência Cardíaca

Ana Raquel Ramos (CHVNGE)

Definição de insuficiência cardíaca

Síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos – dispneia, edemas e fadiga - que podem ser acompanhados por sinais - pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e edema periférico - causados por uma alteração cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando num débito cardíaco reduzido e/ou elevadas pressões intracardíacas em repouso ou durante o *stress*. A definição atual de insuficiência cardíaca (IC) restringe-se a estadios nos quais os sintomas clínicos são aparentes. Antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes, os doentes podem apresentar alterações cardíacas estruturalmente assintomáticas (disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica), que são precursoras da IC.

Critérios de referenciação à consulta

- Doentes com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca.
- Informação clínica detalhada sobre sintomatologia e fatores de risco vascular.
- Informação sobre função sistólica do ventrículo esquerdo.

O objetivo é uma abordagem multidisciplinar com intuito de otimizar recursos diagnósticos e terapêuticos, para o tratamento de doentes com insuficiência cardíaca de acordo com as recomendações de boa prática clínica, e desta forma melhorar o prognóstico.

Tipo IC		IC FEr	IC FEi	IC FEp
Critérios	1	**sinais±sintomas**	**sinais±sintomas**	**sinais±sintomas**
	2	FEVE <40%	FEVE 40-49%	FEVE ≥50%
	3	----	1. Aumento BNP e/ou NT pro-BNP 2. Alteração estrutural cardíaca ou disfunção diastólica	1. Aumento BNP e/ou NT pro-BNP 2. Alteração estrutural cardíaca ou disfunção diastólica

Exames complementares de que o doente deve ser portador

- Eletrocardiograma 12 derivações.
- Telerradiografia do tórax.
- Ecocardiograma transtorácico ou outro exame de avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo.

Avaliação inicial

A. Etiologia

A etiologia da IC é diversa entre as várias regiões do mundo. Muitos doentes terão várias patologias diferentes - cardiovascular e não cardiovascular - que culminam para a causa de IC. A identificação dessas diversas patologias deve fazer parte do diagnóstico, pois elas podem oferecer oportunidades terapêuticas específicas.

Doenças Miocárdio	
Isquemia miocárdica	Cicatriz miocárdica
	Miocárdio hibernado
	Doença arterial coronária epicárdica
	Circulação coronária anormal
	Disfunção endotelial
Tóxicos	Abuso de substâncias
	Metais pesados
	Fármacos
	Radiação
Lesão inflamatória mediada pela imunidade	Associada a infeção
	Não associada a infeção
Infiltrativas	Associadas a malignidade
	Não associadas a malignidade
Alterações metabólicas	Hormonal
	Nutricional
Alterações genéticas	
Outras Comorbilidades	
Hipertensão	
Alteração estrutural miocárdio e valvulares	Adquirida
	Congénita
Doenças Pericárdio e Endomiocárdio	
Estados de alto débito	Anemia, sépsis, hipertiroidismo, gravidez
Sobrecarga volume	Insuficiência renal
Arritmias	
Taquiarritmias	
Bradiarritmias	

B. História clínica

Avaliar antecedentes pessoais e familiares

- Fatores de risco vascular (HTA, DM, dislipidemia, tabagismo, história familiar de doença coronária prematura (homens <55 anos as mulheres <65 anos));
- Hábitos tóxicos (álcool, tabaco e outras drogas);
- Doença cardiovascular prévia (doença cardíaca, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, nefropatia, retinopatia);
- História de tratamentos anteriores (intervenções cardíacas, uso de AINEs, antidepressivos, antiarrítmicos, citotóxicos, radioterapia);
- História familiar de doença cardíaca e/ou de morte súbita;
- Outras comorbilidades: DPOC, insuficiência renal, patologia tiroideia.

Sinais e sintomas

- Dispneia/fadiga *(Classificação Funcional NYHA)*; ortopneia; dispneia paroxística noturna; edemas, aumento do diâmetro abdominal; diminuição do débito urinário, dor torácica, palpitações ou síncope (…)

Classe I	Sem restrição de atividade física. A atividade física não provoca dispneia, fadiga, nem palpitações
Classe II	Ligeira restrição de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física normal provoca dispneia, fadiga, ou palpitações
Classe III	Restrição marcada da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física inferior ao normal provoca dispneia, fadiga, ou palpitações
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sentir desconforto. Podem verificar-se sintomas em repouso. Perante qualquer atividade física, o desconforto aumenta

C. Exame físico

- Pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, peso, altura e o perímetro abdominal;
- **Determinar a perfusão periférica:** através da pele (fria/quente/húmida/seca), cianose;
- **Auscultação cardíaca:** determinar ritmo, presença de sopros e extrassons;
- **Procurar sinais de hipertensão pulmonar venocapilar:** crepitações uni/bilaterais, diminuição do som respiratório nas bases;
- **Procurar sinais de hipertensão venosa sistémica:** TVJ 45º, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, sinaisascite (macicez nos flancos, sinal da onda ascítica), edemas periféricos.

D. Exames complementares de diagnóstico

- Hemograma, função renal (TFG), glicose, ionograma (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, PO_4^{3-}, Mg^{2+}), enzimas hepáticas (TGP, TGO, FA, GGT), bilirrubina(s), função tiroideia (TSH e T4 livre), perfil lipídico, cinética do ferro, CK, BNP ou NT-proBNP, sedimento urinário, estudo da coagulação;
- **Se diabetes:** HbA1c;
- **Em doentes muito específicos:** cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica realizar o estudo genético, risco de VIH (serologia respetiva e considerar outros vírus e agentes com a mesma via de transmissão), doenças do tecido conjuntivo (estudo imunológico), entre outros (ver capítulo respetivo);
- **ECG e telerradiografia do tórax** devem ser realizados inicialmente em todos os doentes com IC ou em qualquer momento de agravamento clínico;
- **Ecocardiograma transtorácico** em todos os doentes com IC; em situações de evolução clínica desfavorável sem causa precipitante aparente; nos casos em que se espera uma mudança significativa na função ventricular (alcoólicos, hipertensão, miocardite, …), e sempre que sua realização condiciona uma mudança de atitude terapêutica.

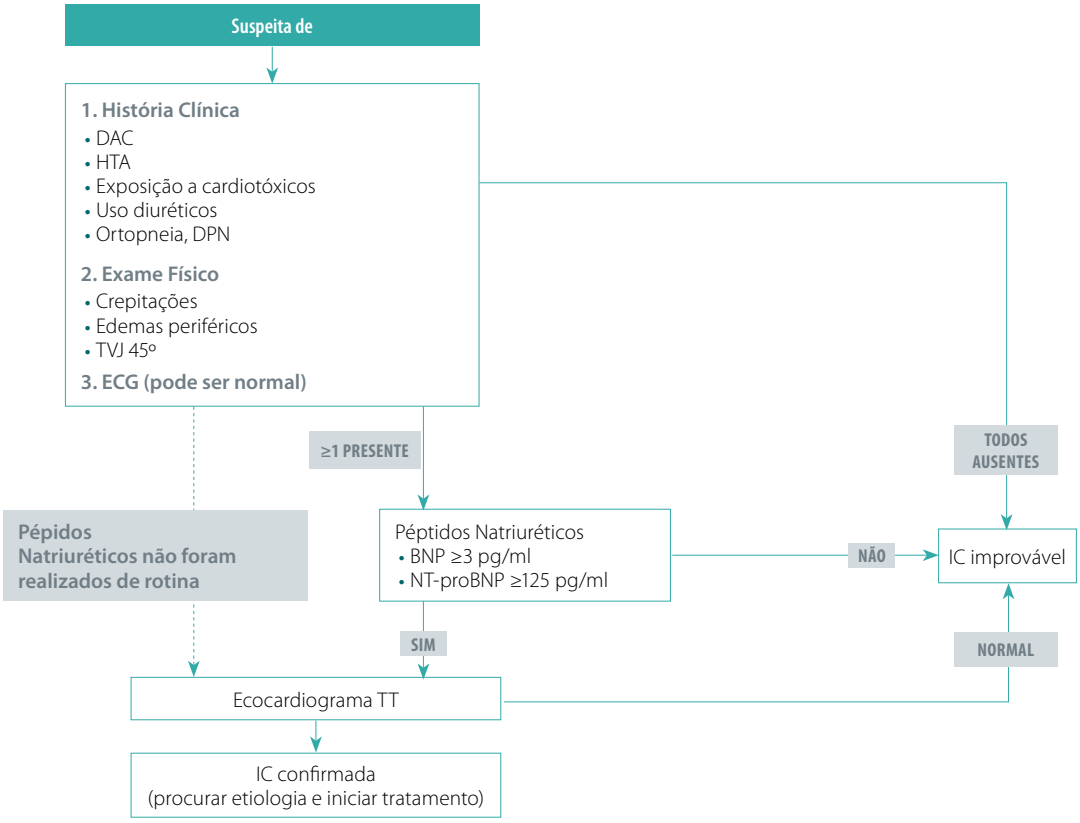
E. Outros exames (em casos selecionados)

- Coronariografia;
- Ressonância magnética cardíaca;
- Ecocardiograma de *stress;*
- Ecocardiograma transesofágico;
- Tomografia emissão positrões;
- Tomografia computorizada cardíaca;
- Biópsia endomiocárdica;
- CDI;
- TRC;
- Transplante cardíaco (…).

Fatores precipitantes/de descompensação da IC

- Incumprimento terapêutico.
- Presença anemia, febre (infeção), exercício físico intenso, hipertireoidismo, gravidez, *stress.*
- Bradi/Taquiarritmias.
- Isquemia miocárdica.
- Hipertensão mal controlada (crise hipertensiva).
- Tromboembolismo pulmonar.
- Doenças intercorrentes: insuficiência respiratória, insuficiência renal.
- Fármacos: ajustes recentes cardiodepressores (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio) ou inadequados (antiarrítmicos, AINEs).
- Endocardite infeciosa, miocardites.

ALGORITMO DE ABORDAGEM INICIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA



Tratamento

- Tratamento da IC.
- Tratamento de todas as causas de IC.
- Tratamento de todos os fatores predisponentes de IC.

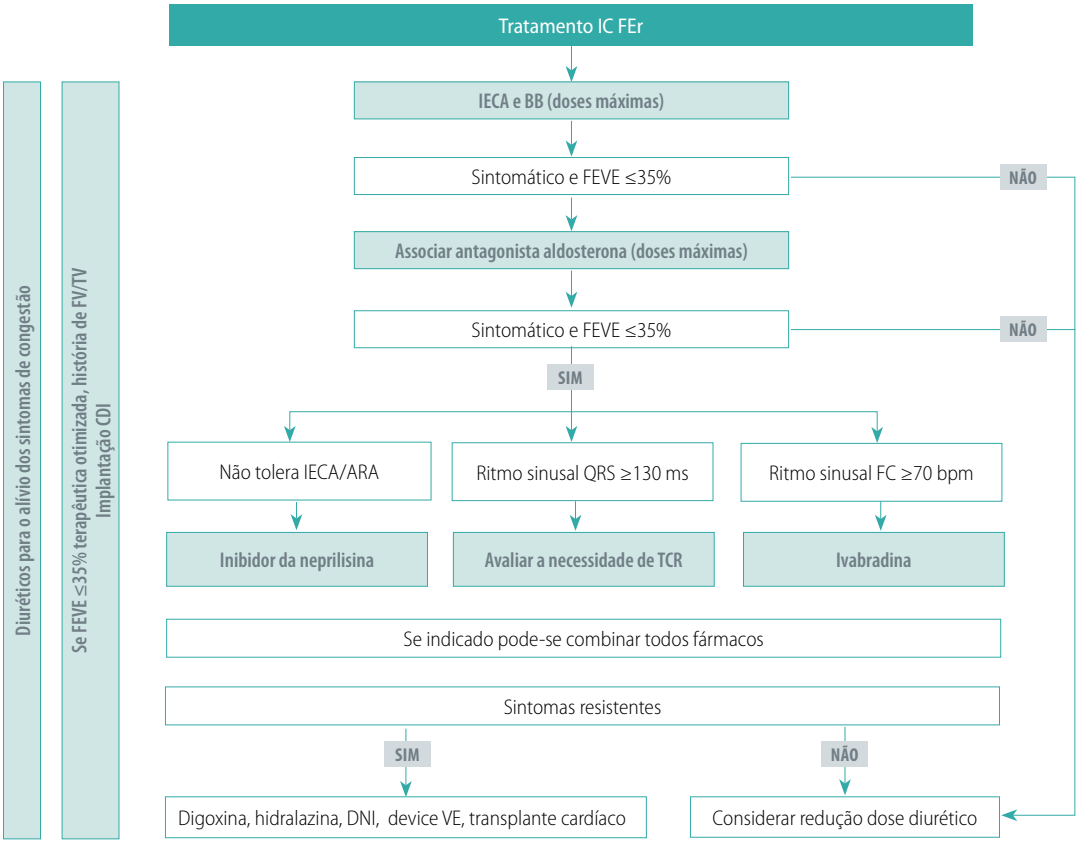
F. Tratamento não farmacológico

- **Dieta hipossalina:** recomenda-se 1,5-2 gr/dia de sal;
- **Dieta hipocalórica:** em doentes diabéticos e obesos;
- **Restrição hídrica:** 1.000 a 1.500 ml;
- **Medição regular do peso;**
- **Evicção do álcool e tabaco;**
- **Realização de exercício físico diário:** 30/60 minutos por dia 3-4 vezes/semana;
- **Manter atividade sexual** segundo tolerância ao exercício;
- **Vacinação:** a IC é uma entidade de alto risco para infeções do aparelho respiratório;
  - Influenza (anualmente);
  - Pneumocócica (a cada 5 anos).
- **Evitar AINEs:** causam retenção hídrica e elevação da PA. Os inibidores da Cox-2, além desses efeitos, são protrombóticos;
- **Orientação para viagens:** meia elástica de média compressão se viagem de avião maior que 4 horas de duração;
- **Outros cuidados:** intervenções comportamentais - meditação e relaxamento, programas de exercício físico têm sido recomendados para melhoria clínica.

G. Tratamento farmacológico

G.1. Tratamento da IC FEr

- **Diuréticos:** recomendado a doentes com congestão pulmonar e edemas periféricos, melhorando sintomas e a capacidade para exercício;
- **IECA/ARA:** deve ser iniciado o mais precocemente possível, se TA e função renal o permitirem; titular a dose tanto quanto possível;
- **Beta-bloqueantes:** desde que a TA e FC permitam; a dose deve ser titulada tanto quanto possível;
- **Antagonista da aldosterona:** se FE reduzida iniciar se a função renal e a caliemia permitirem; efeito mínimo sobre a TA (mesmo doentes relativamente hipotensos podem iniciar terapêutica); a dose deve ser titulada tanto quanto possível;
- **Ivabradina:** se IC FEr, ritmo sinusal e FC >70 bpm, reduz a frequência cardíaca > melhora significativamente a qualidade de vida;
- **Inibidor da neprilisina (sacubitril/valsartan):** recomendado uso como substituto do IECA para reduzir ainda mais o risco de hospitalizações e morte, que se mantêm sintomáticos mesmo após otimização da dose de IECA, beta-bloqueador e antagonista da aldosterona.



	Dose inicial	Dose alvo
IECAs		
Captopril	6,25 mg 3od	50 mg 3od
Enalapril	2,5 mg 2od	10-20 mg 2od
Lisinopril	2,5-5,0 mg od	20-35 mg od
Ramipril	2,5 mg od	10 mg od

	Dose inicial	Dose alvo
Beta-bloqueadores		
Bisoprolol	1,25 mg od	10 mg od
Carvedilol	3,125 mg 2od	25 mg 2od
Metoprolol	12,5-25 mg od	200 mg od
Nebivolol	1,25 mg od	10 mg od
ARAs		
Candesartan	4-8 mg od	32 mg od
Valsartan	40 mg 2od	160 mg od
Losartan	50 mg od	150 mg od
Antagonistas Aldosterona		
Eplerenona	25 mg od	50 mg od
Espironalactona	25 mg od	50 mg od
Inibidor Neprilisina		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2od	97/103 mg 2od
Inibidor dos canais If		
Ivabradina	5 mg 2od	7,5 mg 2od
Diuréticos Ansa		
Furosemida	20-40 mg	40-240 mg
Torasemida	5-10 mg	10-20 mg
Tiazidas		
Hidroclorotiazida	25 mg	12,5-100 mg
Indapamida	2,5 mg	2,5-5 mg
Metolazona	2,5 mg	2,5-10 mg

G.2. Tratamento da IC FEp e FEi

- É definida quando presença de sinais e/ou sintomas de IC congestiva e função sistólica normal [definida pelo ecocardiograma com fração de ejeção acima de >40-49% (FEi) e >50% (FEp) e evidências objetivas de disfunção diastólica pelo ecocardiograma];
- Ocorre mais frequentemente em mulheres, idosos, diabetes, doentes com hipertrofia ventricular esquerda e obesidade. O tratamento baseia-se principalmente no tratamento de comorbilidades associadas;
- Diuréticos normalmente melhoram a congestão/edemas, se presente, os sintomas e sinais de IC;
- Beta-bloqueador (Nebivolol) reduziu a mortalidade e as hospitalizações;
- ARA (Candesartan) há melhoria na classe NYHA;
- **Aspirina 100 mg od em combinação com rivaroxabano 2,5 mg bid, em doentes com IC congestiva e Doença Arterial Coronária com NYHA classe I/II e fração de ejeção >30%, diminuiu o risco de AVC e morte CV**;
- Sem evidência de que os beta-bloqueadores e antagonistas aldosteronas melhorem sintomas.

Follow-up/seguimento em consulta de IC

Quais são os objetivos de monitorização de doentes com IC?

- Otimizar o tratamento médico não farmacológico e farmacológico;
- Titulação de fármacos e realização de outros exames complementares que permitem avaliar a resposta a diferentes tratamentos;
- Realizar exames para pesquisar efeitos adversos próprios dos fármacos utilizados;
- Considerar outras opções de tratamento atempado, em doentes selecionados (CDI, TRC, e transplante cardíaco …);
- Educação do doente e família sobre a doença.

Frequência do *follow-up*

- Depende do estadio/gravidade da IC e do tratamento a otimizar;
- Na fase de titulação de fármacos é recomendada a cada 2 semanas;
- Em doentes com história de hospitalizações recorrentes, IC classe III/IV NYHA, já com terapêutica máxima tolerada otimizada, FEVE <30%, avaliar mensalmente ou até semanalmente consoante o (des)controlo sintomático;
- Em doentes com IC classe I/II NYHA assintomáticos, avaliar a cada 3-6 meses.

O que avaliar/exames a pedir?

- Perguntar sobre as descompensações, recorrências ao serviço de urgência/hospitalizações;
- Avaliar a classe funcional através da classificação NYHA;
- Controlar o peso, sinais vitais;
- Pesquisa ativa de sinais de descompensação durante o exame físico;
- Avaliar todas as variáveis consideradas de significado prognóstico, tais como anemia, linfopenia, insuficiência renal, Hiponatrémia, hipoalbuminemia e níveis do péptido natriurético;
- Avaliar os efeitos secundários relacionados com os fármacos utilizados, tais como hipercaliemia ou hipocaliemia, Hiponatrémia e agravamento da função renal;
- Avaliar o impacto da terapêutica utilizada, tais como a avaliação da capacidade funcional e função ventricular (ecocardiograma transtorácico).

Monitorização analítica

- **Hemograma:** para detetar o início precoce da anemia, a cada 3-6 meses;
- **Função renal e Ionograma:** pós-titulação, suspensão pós-fármaco, a cada 2 semanas ou a cada consulta programada;
- **Peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP** útil na estratificação do prognóstico.

Fatores preditores mau prognóstico

- BNP ou NT pro-BNP elevado, creatinina/ureia elevada, Hiponatrémia, anemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia, bilirrubina elevada, troponina elevada;
- FEVE <30%, regurgitação mitral significativa, disfunção cardíaca direita, hipertensão pulmonar;
- Classe funcional IV NYHA;
- Etiologia isquémica de IC;
- Doses elevadas de diuréticos
- Baixa TA sistólica.

Disritmias

Vasco Oliveira Neves, Tiago Gama Ramires (HES)

Definição

O termo disritmia/arritmia descreve qualquer ritmo que não seja um ritmo sinusal nem apresente uma condução auriculoventricular normal. De acordo com a frequência ventricular, as disritmias podem ser divididas em bradiarritmias (frequência ventricular <60 bpm) e taquiarritmias (frequência ventricular >120 bpm).

A. Disritmias específicas

Bradiarritmias

- Ritmo regular
  - Bradicardia sinusal
  - Ritmo juncional ou idioventricular
  - Bloqueio AV de 1º grau
  - Bloqueio AV de 2:1
  - Bloqueio AV de 3º grau
- Ritmo irregular
  - Bloqueio AV de 2º grau (Mobitz I e Mobitz II)
  - Doença do nódulo sinusal
  - Síndrome bradi/taqui (com FA ou Flutter Auricular)

Taquiarritmias

- QRS alargado (»120 ms)
  - Taquicardia ventricular com pulso
  - Fibrilação ventricular
  - Taquicardia supraventricular com aberrância de condução (BCRD ou BCRE)
- QRS estreito («120 ms)
  - Taquicardia supraventricular
    - Ritmo irregular
      - FA (abordada em capítulo próprio)
      - Taquicardia auricular multifocal
      - Flutter auricular com bloqueio variável
    - Ritmo regular
      - Taquicardia sinusal
      - Taquicardia de reentrada do nódulo AV
      - Taquicardia auricular focal
      - Flutter auricular

B. Etiologia

1. Causas primárias

- Enfarte agudo do miocárdio;
- Cardiomiopatias (hipertróficas, dilatadas, restritivas…);
- Doença valvular;
- Insuficiência cardíaca;
- Iatrogenia (por cirurgia cardíaca, ablação);
- Fármacos;
- Apneia do sono;
- Genética;
- Doença degenerativa idiopática;
- Trauma;
- Doença cardíaca congénita;
- Transplante cardíaco;
- Doença do colagénio;
- Endocardite infecciosa;
- Febre reumática;
- Pericardite;
- Infeção;
- Miocardite;
- Doença de Lyme;
- Ataxia de Friedreich;
- Distrofia muscular X-*linked*.

2. Causas secundárias

- DM (tipos I e II);
- Hipertensão;
- Arteriosclerose;
- Obesidade;
- Sedentarismo;
- Tabagismo;
- Alcoolismo;
- Dieta;
- Patologia tiroideia;
- Fármacos;
- Hipotermia e hipertermia;
- Alterações iónicas;
- Hipoxia;
- Anorexia nervosa.

C. História clínica

- Avaliar história atual direcionada aos sintomas, início da arritmia, frequência, relacionar com fator precipitante, período noturno ou diurno;
- Avaliar história pregressa de eventos cardiovasculares prévios (EAM, doenças congénitas, morte súbita, arritmias) bem como história familiar;
- FRV (HTA, DM, tabagismo, alcoolismo, sobrecarga ponderal/obesidade, sedentarismo);
- Avaliar presença de causas secundárias.

D. Exame físico

PA, FC, Pulso, FR, Peso, Auscultação Cardíaca e Pulmonar, Membros inferiores.

E. Exames complementares de diagnóstico

1. **Estudo analítico** (Hemograma com fórmula leucocitária e plaquetas, TP/INR e aPTT, função renal, Ionograma, enzimas hepáticas (TGP, TGO, FA, GGT), NT- pro BNP, função tiroideia (TSH e T4 livre) e perfil lipídico);
2. ECG, ecocardiograma TT, holter de 24 horas ou até de 48 horas, dispositivos detetores de eventos (se estudo de holter negativo), prova de esforço;
3. Provas de função respiratória.

F. Terapêutica

- O objetivo é melhoria dos sintomas e prevenir uma disritmia fatal com morte súbita. Nos doentes com FA e Flutter auricular a prevenção dos eventos cardioembólicos é outro objetivo a considerar.

1. **Modificação do estilo de vida (ver capítulo de dislipidemia, hipertensão arterial);**
2. **Correção das causas reversíveis (fármacos, hipotiroidismo, alterações eletrolíticas);**
3. **Fármacos antiarrítmicos (Classificação de Vaughan Williams).**

a. Bloqueadores dos canais de sódio (Classe I)

- Flecainida (classe IA)
- Propafenona (classe IC)

b. Bloqueadores beta (Classe II)

- Beta-bloqueantes cardiosseletivos: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol
- Beta-bloqueantes não seletivos: Propranolol e Sotalol
- Beta-bloqueantes beta e alfa: Carvedilol e Labetalol

c. Prolongadores da repolarização (Classe III)

- Amiodarona
- Sotalol

d. Bloqueadores da entrada do cálcio (Classe IV)

- Diltiazem
- Verapamilo

e. Outros antiarrítmicos

- Digoxina
- Sulfato de magnésio

4. ***Pacemakers*, CDIs, CRT-D, e CRT-P**
   - A necessidade de implantação destes dispositivos é geralmente efetuada pelo cardiologista/aritmologista;
   - Monitorização regular em consulta da especialidade/monitorização remota;
   - *Pacemaker* não está indicado em causas reversíveis de bradicardia (Class IIIC ESC *guidelines*);
5. **Cardioversão** (especialmente TSV - FA, Flutter Auricular ou Taquicardia Auricular);
6. **Outras terapêuticas**
   - Correção/controlo das causas primárias (insuficiência cardíaca, HTA, endocardite).

G. Critérios de referenciação para o serviço de urgência

- **Doentes que se apresentem sintomáticos:**
  - Síncope ou lipotimia em doentes com bloqueio AV completo ou com bradicardia;
  - Ritmos com QRS alargado (exceto ritmo sinusal com bloqueio completo ramo) incluindo taquicardia ventricular;
  - Doentes com diagnóstico incerto após exame objetivo e visualização de ECG, mas com perigo de arritmia associada a morte súbita;
  - Taquicardia supraventricular sustentada;

- História de doença coronária, cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca associada a síncope, lipotimia e/ou disritmia ventricular;
- Fibrilação auricular ou Flutter com frequências diminuídas ou aumentadas.

Em todos os casos, o encaminhamento para o Serviço de Urgência deverá ser feito por médico e enfermeiro com uma mala médica com fármacos de reanimação e material de via aérea.

H. Critérios de referenciação e alta para consulta de cardiologia/arritmologia

- Qualquer doente com uma disritmia com necessidade de estudo e terapêutica cardiológicos específicos;
- Candidatos a *pacemaker* permanente:
  - Bradicardia sintomática documentada (de causas não reversíveis);
  - Bradicardia intermitente assintomática documentada com bloqueio AV 2º grau Mobitz II ou 3º grau (Classe IC - segundo ESC *guidelines*) de causas não reversíveis;
  - Doença do nódulo sinusal sintomática (Class IB - segundo ESC *guidelines*).
- Os doentes que possam beneficiar de um CDI (má função do VE <35% e esperança média de vida > 1 ano de idade) ou CRTD/P (má função do VE <35%, BCRE e Insuficiência Cardíaca NYHA classe II);
- Doentes para estudo eletrofisiológico e eventual ablação de feixe acessório/anómalo;
- Os doentes com diagnóstico, terapêutica e prognóstico incerto
  - Bradicardia intermitente com necessidade de clarificação da relação dos sintomas com bradicardia.

I. Disritmias específicas

Bradicardia sinusal

Definição: ritmo sinusal com FC <60 bpm.
Causas: atletas (aumento do tónus vagal), enfarte agudo do miocárdio, hipotermia, anorexia, hipercaliemia e hipermagnesemia, herniação do cerebelo, miocardite e fármacos (opioides, benzodiazepinas, envenenamento por organofosfatos, clonidina).
Apresentação clínica: raramente é sintomática.

Ritmo juncional

Definição: ritmo com origem no nódulo AV (40-60 bpm) com complexos QRS estreitos (<120ms) e ondas P ausentes ou invertidas, sem relação auriculo-ventricular (i.e. QRS são independentes das ondas P).	
Causas: bloqueio de 2º e 3º grau, hipercaliemia, fármacos (beta-bloqueantes, inibidores dos canais de cálcio, digoxina).	
Apresentação clínica: a maior parte das vezes assintomático.	

Ritmo idioventricular

Definição: ritmo com origem nos ventrículos (20-40 bpm) com complexos QRS alargados (≥120 ms) onde às vezes se visualiza padrão de BCRE e BCRD.	
Causas: ver Ritmo Juncional.	
Apresentação clínica: síncope, confusão, tonturas, dispneia, precordialgia, lipotimia e morte súbita podem surgir.	

Bloqueio AV de 1º grau

Definição: intervalo PR >200 mseg com relação auriculoventricular mantida (1:1). (Mnemónica: *If the R is far from P, then you have a FIRST DEGREE).*

Causas: tónus vagal aumentado, hipocaliemia, hipomagnesemia, fármacos.

Apresentação clínica: geralmente assintomático e raramente causa bradicardia. Se bloqueio PR >300ms os sintomas podem surgir (diminuição da tolerância ao esforço).

Bloqueio AV de 2:1

Definição: bloqueio que pode ocorrer tanto no nódulo AV como no feixe de His. Apresenta ritmo regular com relação auriculoventricular fixa (ondas P e complexos QRS) 2:1. O ritmo ventricular é metade do ritmo auricular.

Causas: bloqueio AV de 1º e 2º grau.

Apresentação clínica: bradicardia, lipotimias, síncopes.

Bloqueio AV de 2º grau (Mobitz I e Mobitz II)

Definição Mobitz I: aumento progressivo do intervalo PR e encurtamento do intervalo RR até que uma onda P não é conduzida, sem relação auriculoventricular. Após o bloqueio, o intervalo PR apresenta-se mais curto que o anterior. (Mnemónica: *Longer, longer, longer, drop! Then you have a WENKEBACK!)*

Definição Mobitz II: bloqueio intermitente da condução de ondas P para o ventrículo. Ao contrário do Mobitz II o intervalo PR é sempre constante quando existe relação auriculoventricular. (Mnemónica: *If some Ps don't get through, then you have MOBITZ II)*

Causas: cardiopatia estrutural (3%), degenerativa, amiloidose, sarcoidose, fármacos (digoxina, betabloqueantes, inibidores dos canais de cálcio, hipercaliemia, hipermagnesémia, hipotiroidismo.

Apresentação clínica: tonturas, lipotimias, síncopes são mais frequentes no Mobitz II e alguns assintomáticos.

Bloqueio AV de 3º grau

Definição: dissociação auriculoventricular com uma frequência auricular superior à frequência ventricular, que terá origem juncional (QRS estreitos) ou ventricular (QRS alargados). (Mnemónica: *If Ps and Qs don't agree, then you have a THIRD DEGREE!)*

Causas: ver bloqueio AV de 2º grau.

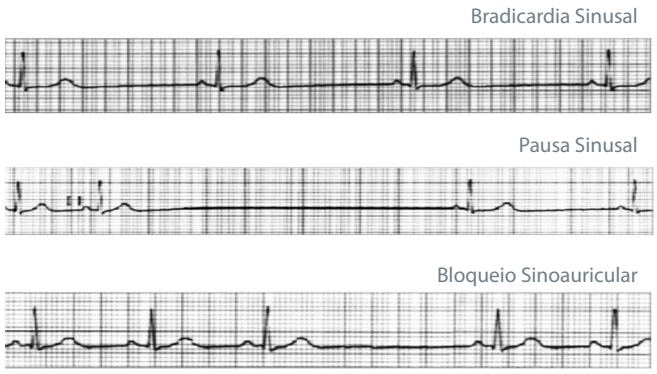
Apresentação clínica: se ritmo de escape juncional (40-60bpm) pode ser assintomático, se ritmo de escape ventricular (20-40bpm), síncope, confusão, tonturas, dispneia, precordialgia, lipotimia e morte súbita.

Doença do nódulo sinusal

Definição: função anormal do nódulo sinusal que resulta em bradicardia com múltiplas manifestações eletrocardiográficas (bradicardia sinusal, arritmia sinusal, pausa sinusal, síndrome bradi-taqui, bloqueio sinoauricular, Bradi/Taqui FA).

Causas: fibrose degenerativa idiopática, sarcoidose, hemocromatose, anormalidades congénitas, fármacos, hipotiroidismo, hipercaliemia.

Apresentação clínica: síncope, lipotimia, tonturas, cansaço, palpitações aparecem devido à IC e hipoperfusão em alguns órgãos. Incompetência cronotrópica que se observa numa prova de esforço com incapacidade em atingir 85% da frequência cardíaca máxima (adaptada à idade).



Síndrome Bradi/Taqui

Definição: Lentificação da frequência cardíaca (<60bpm) acompanhada por períodos de taquicardias, secundárias a estímulo dos focos ectópicos automáticos na aurícula.

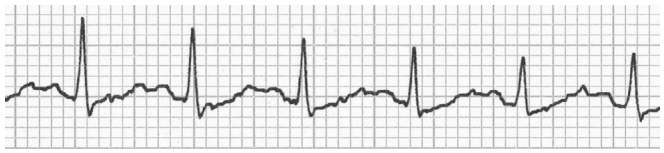
Causas: forma de disfunção de doença do nódulo sinusal.

Apresentação clínica: ver doença do nódulo sinusal.

Taquicardia sinusal

Definição: ritmo sinusal com frequência superior a 100bpm nos adultos.

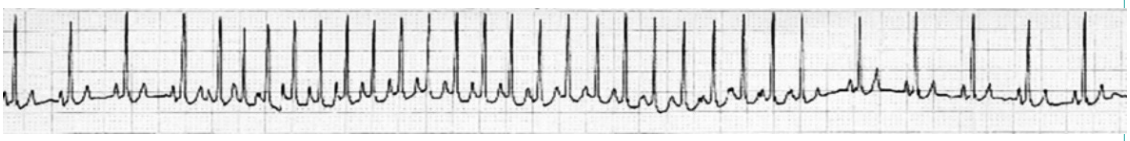
Causas: exercício, dor, ansiedade, hipertiroidismo, hipoxia, hipercapnia, acidemia, sépsis, hipertermia, TEP, fármacos (adrenalina, isoprenalina, salbutamol, dobutamina, cocaína, anfetaminas, anti-histamínicos, carbamazepina, atropina, cafeína, teofilina, marijuana).



Apresentação clínica: assintomática na maior parte das vezes; se FC cerca de 150bpm pode dar palpitações, dispneia, síncope, tonturas, lipotimia e EAM.

Taquicardia auricular focal

Definição: ritmo auricular regular superior a 100bpm (com alteração da morfologia das ondas P) que é originado fora do nódulo sinusal. Ao contrário da FA e Flutter auricular a origem do ritmo é só num foco.

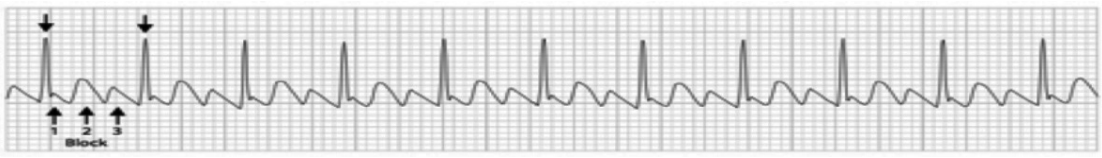


Causas: doença cardíaca hipertensiva, cardiomiopatias, insuficiência cardíaca, EAM, infeção, hábitos alcoólicos marcados, hipocaliemia, hipoxia, digitálicos, drogas (cocaína).

Apresentação clínica: palpitações. Raramente apresentam lipotimia, síncope (se FC >200 bpm), dispneia, precordialgia.

Flutter auricular

Definição: origem em circuito de reentrada na aurícula direita. Taquicardia com QRS estreito, com ondas P em "dentes de serra" mais evidentes em DII, DIII e aVF. Apresenta um ritmo auricular de 200-400 bpm e a frequência ventricular depende do bloqueio AV – geralmente bloqueio 2:1 resultando num ritmo ventricular de 150bpm. A relação auriculoventricular pode ser de 1:1 em casos de estimulação simpática ou na presença de uma via acessória (especialmente em doentes com WPW quando lhe são prescritos fármacos que bloqueiam o nódulo AV – Beta-bloqueantes, inibidores do canal de cálcio e digoxina).



Causas: hipertensão, doença coronária, cardiomiopatia, diabetes *mellitus*.

Apresentação clínica: se relação auriculoventricular 1:1 síncope, instabilidade hemodinâmica, EAM e morte súbita podem surgir.

Taquicardia auricular multifocal

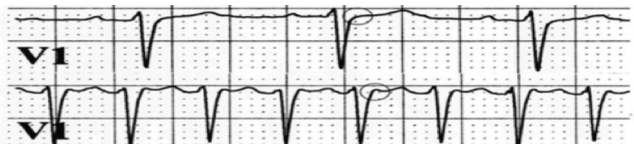
Definição: ritmo irregular, com FC >100bpm, resultante da ativação auricular regular a partir de múltiplos focos auriculares. São necessárias pelo menos 3 ondas P's de morfologia diferente na mesma derivação.

Causas: doença pulmonar aguda (traduz mau prognóstico no doente respiratório agudo) ou crónica, intoxicação digitálica.

Apresentação clínica: em relação com patologia respiratória de base; as palpitações, lipotimia e síncope são raras.

Taquicardia de reentrada do nódulo AV

Definição: o tipo mais comum de taquicardia supraventricular de reentrada, mais predominante no sexo feminino, e a causa mais comum de palpitações em doentes sem cardiopatias estruturais. É caracterizada pela presença de uma dupla via nodal, uma via lenta e uma via rápida. No ECG verifica-se uma onda P retrógrada que está escondida nos QRS ou ocorre no fim do complexo QRS. Existem 3 subtipos: Lenta-rápida (80-90%), Rápida-lenta (5-10%), Lenta-lenta (rara).



Causas: alteração anatómica com uma via lenta e uma via rápida formando um circuito de reentrada.

Apresentação clínica: pode ocorrer espontaneamente em doentes após exercício, ingestão de café, chá ou álcool. Palpitações, dispneia, ansiedade diminuição da PA, e raramente síncope.

Tratamento: respostas vagais, adenosina, inibidores dos canais de cálcio, beta-bloqueantes ou amiodarona e cardioversão (se doente hemodinamicamente instável).

Taquicardia de reentrada auriculoventricular

Definição: circuito de condução AV com uma via acessória, conetados por fibras tecidulares auriculares ou ventriculares. Este tipo de taquicardia pode estar associada ao padrão de Wolff-Parkinson-White (PQ <120 ms e onda delta).

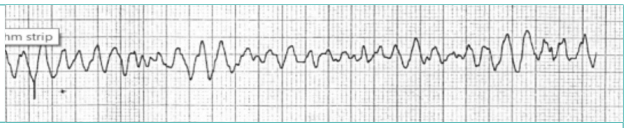
Causas: alteração anatómica.

Apresentação clínica: palpitações, tonturas, sensação de pulsações cervicais.

Tratamento: no WPW, o tratamento com fármacos que bloqueiam o nódulo AV deve ser evitado porque aumenta a condução pela via acessória resultando num aumento do ritmo ventricular (FV ou TV). Cardioversão sincronizada e ablação da via acessória por cateter são os tratamentos de eleição.

Fibrilhação ventricular

Definição: arritmia cardíaca grave desfibrilhável resultante da excitação ventricular de alta frequência e desorganizada. É a arritmia mais frequentemente identificada nos casos de PCR.



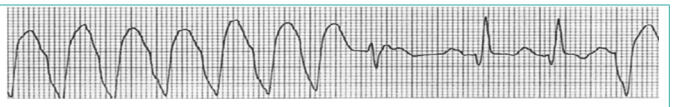
Causa: enfarte agudo do miocárdio; miocardite; miocardiopatia dilatada, restritiva e hipertrófica; tamponamento cardíaco; embolia pulmonar; pneumotórax hipertensivo; sépsis; fármacos (verapamil em doente com Síndrome de Wolff-Parkinson-White, fármacos que prolonguem o QT); hipotermia.

Apresentação clínica: PCR (desfibrilhação imediata obrigatória).

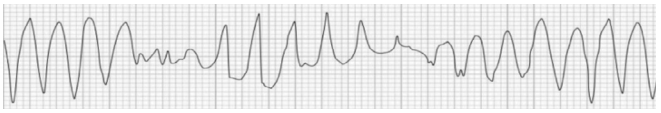
Taquicardia ventricular com pulso

Definição: arritmia com origem ventricular acompanhada ou não de pulso (TV sem pulso→ algoritmo de SAV), podendo ser monomórfica ou polimórfica. A TV monomórfica é um ritmo regular com origem em 1 foco ventricular; enquanto a polimórfica tem origem em múltiplos focos ventriculares, podendo estar associada ao prolongamento do intervalo QT -» *Torsade de Pointes* -» Fibrilação Ventricular.

Taquicardia Ventricular



Torsade de Pointes



Causa: miocardite, enfarte agudo do miocárdio; miocardiopatia dilatada e hipertrófica; doença de Chagas.

Apresentação clínica: palpitações, síncope, sensação de "cabeça vazia" e dispneia.

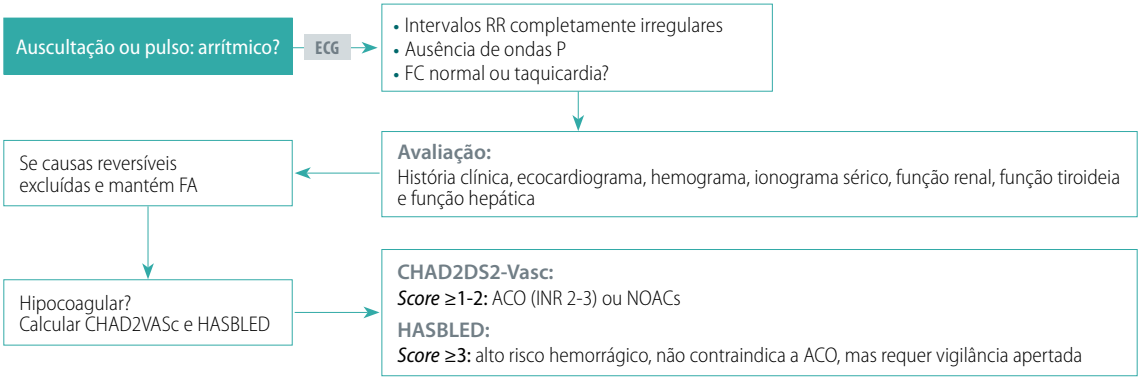
Fibrilhação Auricular (FA)

António Grilo Novais, Cátia Cabral, Joana Capelo (CHTV)

Classificação

- **FA "de novo":** diagnosticada pela 1ª vez.
- **FA isolada:** sem doença cardíaca estrutural associada.
- **FA paroxística:** termina tipicamente nas primeiras 48h, mas poderá durar até 7 dias.
- **FA persistente:** duração entre 7 dias e 1 ano e/ou necessidade de cardioversão.
- **FA persistente de longa duração:** duração >1 ano sob terapêutica para controle de ritmo.
- **FA permanente:** duração >1 ano e decisão de ausência de controlo de ritmo.

Recomendações para o diagnóstico e avaliação inicial



Antagonistas da vitamina K

Atualmente, os AVK são o único tratamento seguramente estabelecido em doentes com FA com doença de válvula mitral reumática (INR 2-3) e/ou prótese valvular mecânica (INR 2,5-3,5).

NOACs

Anticoagulante oral	Dose
Apixabano	5 mg bid (2,5 mg se pelo menos 2 destes critérios: ≥80 anos, ≤60 kg, ClCr 15-29 ml/min, pCr ≥1,5 mg/dL
Edoxabano	60 mg od (30 mg od se: ClCr 15-50 ml/min, <60 kg, utilização concomitante de inibidores da gp-P (dronedarona, ciclosporina, eritromicina, cetoconazol)
Dabigatrano	150 mg bid (110 mg se ≥80 anos ou ClCr 30-49 ml/min)
Rivaroxabano	20 mg od (15 mg se ClCr 15-49 ml/min)

- **Contraindicados:** todos os NOACs se ClCr <15 ml/min.

Antiplaquetários

A terapia antiplaquetária **não está recomendada** na prevenção de AVC em doentes com FA.

Controlo de frequência

Não existe benefício em controlar rigorosamente a frequência (em repouso <80 bpm e em exercício <120 bpm). As *guidelines* recentes já não recomendam este controlo estrito de frequência em doentes assintomáticos ou com disfunção de VE.
Em doentes mais velhos, que frequentemente apresentam diminuição da função nodal AV e com alguma limitação nas AVDs, um controlo modesto de frequência costuma ser facilmente atingido em monoterapia. Jovens ou indivíduos ativos requerem combinação de 2 agentes.

- **Estável:** beta-bloqueador
- **IC:** beta-bloqueador, Amiodarona, Digoxina
- **Sem comorbilidades:** beta-bloqueador/Diltiazem/Verapamil
- **DPOC:** Diltiazem/Verapamil/Digoxina/beta-bloqueador cardiosseletivo

Beta-bloqueador: 1ª linha

	Posologia	Efeitos laterais	Comentários
Bisoprolol	1,25-20 mg, od	**Os sintomas mais comuns:** letargia, cefaleia, edema periférico, sintomas do trato respiratório superior e tonturas; Efeitos adversos bradicardia, BAV e hipotensão	Broncoespasmo é raro – em casos de Asma são recomendados agentes B-seletivos (evitar carvedilol). CI em doentes com IC e história de broncoespasmo severo
Carvedilol	3,125-50 mg, 2od		
Metoprolol	100-200 mg, od		
Nebivolol	2,5-10 mg, od		

BCC: diltiazem e verapamil devem ser evitados em doentes com IC com diminuição da FE.

	Posologia	Efeitos laterais	Comentários
Diltiazem	60 mg, 3od até 360 mg no total diário (120-360 mg, od se de libertação modificada)	**Sintomas:** tonturas, mal-estar, letargia, cefaleia, *flushing*, alterações GI e edema. **Efeitos adversos:** bradicardia, BAV e hipotensão. (hipotensão prolongada com verapamil)	Atenção na combinação com B-bloqueador. Reduzir dose em doentes com disfunção hepática e iniciar com dose menor em doentes com disfunção renal. CI em doentes com disfunção de VE com congestão pulmonar ou FEVE <40%
Verapamil	40-120 mg, 3od (120-480 mg, od se de libertação modificada)		

Digitálicos: digoxina, metildigoxina – baixas doses de digoxina (≤250 ug, od), que corresponde a digoxinemia entre 0,5-0,9 ng/mL, podem estar associadas a um melhor prognóstico.

	Posologia	Efeitos laterais	Comentários
Digoxina	0,0625-0,25 mg, od	Gastrointestinais, mal-estar, visão turva, cefaleia e *rash*. Em níveis tóxicos (níveis séricos >2 ng/mL), digoxina é pro-arrítmica e pode agravar a IC, particularmente com hipocaliémia coexistente	Verificar antes a função renal; contraindicação em doentes com vias acessórias, TV e CMH sem obstrução de via de saída
Metildigoxina	0,1 a 0,2 mg/dia		

- Interações com o verapamil, diltiazem, quinidina, propafenona e amiodarona, que podem provocar diminuição da excreção renal da digoxina e metildigoxina

Amiodarona: pode ser usado em último recurso, em doentes que não se tenha sucesso em terapias combinadas (p.e B-B ou verapamil/diltiazem combinado com digoxina).

	Posologia	Efeitos laterais	Comentários
Amiodarona	200 mg/dia	Hipotensão, bradicardia, náusea, prolongamento QT, toxicidade pulmonar, disfunção tiroideia, depósitos da córnea	-

Controlo de ritmo

O objetivo da terapia de controlo de ritmo é melhorar os sintomas relacionados com a FA.

- O tratamento tem como objetivo o controlo de sintomas relacionados com FA;
- A eficácia no uso de drogas antiarrítmicas é modesta;
- O sucesso clínico no tratamento de ritmo reduz, mas não elimina a FA recorrente;
- Se não há resultado com uma primeira droga, existem outras;
- Pró-arritmia induzida pelo antiarrítmico e efeitos adversos são frequentes.

Posologia	Principais contraindicações e precauções	Sinais de alarme que motivem a descontinuação	Monitorização com ECG durante a iniciação
Amiodarona *seguro em doentes com IC			
600 mg divididas em doses durante 4 semanas, 400 mg durante 4 semanas e depois 200 mg/dia	A dose de AVK e digitálicos deverá ser reduzida. Aumento do risco de miopatia com estatinas. Doença hepática pré-existente	Prolongamento de QT >500 ms	1 semana, 4 semanas
Propafenona			
150-300 mg 3x dia	Contraindicado em doença isquémica cardíaca ou FEVE. Aumenta a concentração de digitálicos e varfarina	Aumento da duração QRS >25% acima da linha basal	Dia 1, dia 2-3
Sotalol			
80-160 mg 2x dia	Contraindicado na presença de hipertrofia de VE significativa, IC sistólica, asma, prolongamento pré-existente do QT, hipocaliémia, CrCl <50 ml/min	Intervalo QT >500 ms, prolongamento do QT em >60 ms após início de terapêutica	Dia 1, dia 2-3
Flecainide			
100-150 mg 2x dia	Contraindicado se CrCl <50 mL/min, doença hepática, doença isquémica cardíaca ou FEVE reduzida	Aumento da duração QRS >25% acima da linha basal	Dia 1, dia 2-3
Dronedarona			
400 mg 2x dia	Contraindicado em NYHA classe III e IV ou IC descompensada, com terapia inibidora de CYP3A4 (verapamil, diltiazem, e quando ClCr <30 ml/min. As doses dos digitálicos, beta-bloqueador e algumas estatinas deverá ser reduzida; Aumento da pCr de 0,1-0,2 mg/dL são comuns e não representam disfunção renal	Prolongamento QT >500 ms	1 semana, 4 semanas

Interrupção da anticoagulação para intervenções diagnósticas ou terapêuticas (*APP blood alive*)

Em doentes com FA e sem próteses valvulares, a anticoagulação pode ser interrompida por um período máximo de uma semana para intervenções cirúrgicas ou diagnósticas com risco hemorrágico baixo, sem necessidade de substituição com heparina. Em doentes de maior risco, especialmente os que têm história prévia de AVC, AIT ou embolismo sistémico, ou quando se antevê a necessidade de interrupção de anticoagulação oral por períodos mais prolongados, pode ser administrada heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, por via endovenosa ou subcutânea. Na generalidade dos doentes com FA e prótese valvular mecânica, nos quais é necessário interromper a anticoagulação oral, esta deve ser substituída por heparina não fracionada ou de baixo peso molecular.

Sem necessidade de suspensão de NOACs:

- Procedimentos dentários incluindo extrações dentárias (até 3 dentes);
- Cirurgia de catarata;
- Procedimentos endoscópicos gástricos e colonoscópicos com ou sem biópsia;
- Pequena cirurgia dermatológica.

Se necessário: epsicapron 3 gr 3/3h; se hemorragia grave, antídoto + medidas de suporte.

Quando referenciar os doentes com FA para consulta?

- Idade <30 anos.
- FA resistente a medicação habitual para controlo de ritmo.
- FA com critérios para anticoagulação – seguimento posterior (idealmente 1 mês após início de anticoagulação).
- Doente com indicação formal para cardioversão.
- Doente com doença valvular reumática.
- Doente com insuficiência cardíaca.
- Doente com sintomas frequentes por FA paroxística.
- Doente com síncope atribuída a FA.

Para a referenciação a consulta de Cardiologia

Todos os doentes devem ter realizados nos últimos 6 meses: ECG, análises laboratoriais (hemograma, provas de coagulação, glicemia, ureia, creatinina, transaminases, ionograma, ficha lipídica, função tiroideia (TSH e T4L); ecocardiograma, Holter.

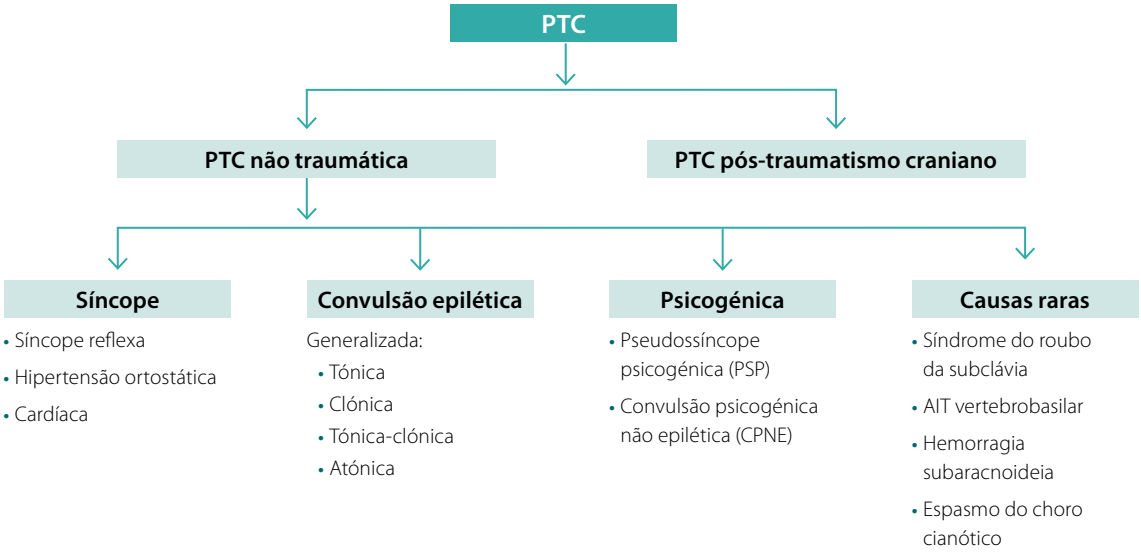
Síncope

Manuel Barbosa (ULSAM)

Definição

Perda de consciência temporária, devida a hipoperfusão cerebral transitória, caracterizada por *instalação rápida*, de *curta duração* e *com recuperação espontânea* completa.

O período de interrupção de perfusão cerebral é tipicamente de 6 segundos, associado a valores de TA sistólica <60 mmHg. A perda de tónus postural e consequente decúbito dorsal restabelece a perfusão normal.



Diagnósticos diferenciais

Com perda de consciência: epilepsia, causas metabólicas (hipoglicemia, hipoxia, hipercapnia), intoxicaçãoes, AIT vertebro-basilar.

Sem perda de consciência: cataplexia, pseudosíncope psicogénica, quedas.

Apresentação

Na maioria dos casos a síncope associa-se a pródromos: tontura, sensação de calor ou frio, sudorese, palpitações, náusea ou desconforto abdominal, visão turva ou perda de visão, hipoacúsia e acufenos, palidez e perda de força nos membros inferiores.

A recuperação da síncope é caracterizada por um período de fadiga e, por vezes, de amnésia retrógrada, pelo que o doente pode não conseguir descrever o quadro prodrómico referido.

Tipos de síncope e etiologia

1. Síncope reflexa	**1.1. Vaso-vagal**	*Stress* emocional e ambiental
	1.2. Situacional	Esforço físico, tosse, defecação, dor visceral
	1.3. Hipersensibilidade do seio carotídeo	Pressão no seio carotídeo, movimentos bruscos da cabeça
2. Síncope por hipotensão ortostática	**2.1. Disfunção autonómica primária**	D. Parkinson, D. Corpos Levi
	2.2. Disfunção autonómica secundária	Diabetes, amiloidose, síndrome urémica, lesões medulares
	2.3. Farmacológica	Vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepressivos
	2.4. Depleção de volume	Hemorragia, perdas GI, ...
3. Síncope cardiogénica	**3.1. Arritmia**	Pausas sinusais, BAV Mobitz II, BAV alto grau, TSV, TV
	3.2. Doença estrutural	Cardiopatia, TEP, dissecção aórtica, HT Pulmonar

Avaliação inicial

- História Clínica + Exame Físico + ECG. Pretende responder a 3 questões:

1. Trata-se realmente de síncope?
2. Qual a etiologia?
3. Existe alto risco de evento cardiovascular ou morte?

História clínica

Existiu perda de consciência temporária? Instalação e recuperação rápidas? Recuperação completa sem sequelas? Existiu perda de tónus postural?

Caso a resposta seja sempre positiva, o diagnóstico de síncope pode ser assumido.

Determinação de etiologia implica caracterizar:

- **Perda de consciência:** posição, atividade, fatores predisponentes e precipitantes;
- **Pródromos:** náusea, vómito, tontura, calor ou frio, hipersudorese, alterações da visão ou audição, dor torácica ou abdominal;
- **Antecedentes pessoais e familiares:** história de morte súbita cardíaca, patologia neurológica ou endócrina, medicação habitual.

Exame físico

- **Medição de sinais vitais:** na consulta devem ser feitas medidas com o doente em decúbito, sentado e deitado por um período de pelo menos 5 minutos, intervaladas um minuto entre cada medição e realizadas bilateralmente. À auscultação cardíaca, devem ser valorizados sopros de novo. O exame neurológico pode revelar diagnósticos diferenciais.

Eletrocardiograma

Alterações altamente sugestivas de causar síncope: bradicardia (<40 bpm); pausas sinusais (>3s); BAV Mobitz tipo II e BAV de alto grau; bloqueio alternante ramo esquerdo/direito; taquicardia supraventricular paroxística com resposta ventricular rápida; taquicardia ventricular; *pacing* mal-funcionante.

Desta forma, em muitos casos o diagnóstico pode ser feito com segurança recorrendo apenas à avaliação inicial:

Síncope vaso-vagal	*Stress* emocional ou ortostático + pródromos
Síncope situacional	Fatores predisponentes como tosse, estímulo gastrointestinal, pós-exercício, pós-prandial...
Síncope ortostática	Passagem para ortostatismo e documentada hipotensão ortostática
Síncope de causa arrítmica	Ver acima - ECG
Síncope por isquemia	Alterações de isquemia em ECG e contexto
Síncope cardiovascular	Alteraçoões ao exame físico e ecocardiograma TT com evidência de estenose aórtica, prolapso de mixoma aurícula, hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, dissecção aórtica

Estratificação de risco

Se a avaliação inicial não permitir o diagnóstico, o passo seguinte é definir o risco associado ao episódio de síncope e qual a atitude a tomar. **Os objetivos da estratificação são,** por ordem de importância, evitar situações de morte súbita cardíaca, evitar lesões secundárias a quedas, e, por fim, melhorar a qualidade de vida do doente.

Risco elevado

Admitir em internamento e iniciar terapêutica a todos os seguintes casos:

- Síncope arritmogénica sugerida pela clínica + ECG
  - Síncope durante o exercício; palpitações seguidas de síncope; história familiar de morte súbita cardíaca; ECG com bloqueio bifascicular ou QRS alargado; bradicardia sinusal sem resposta cronotrópica; padrão pré-excitação de QRS; síndrome de QT longo/curto; padrão de Brugada (bloqueio ramo direito e evelação ST v1-v3);
- Cardiopatia estrutural grave ou EAM;
- Comorbilidades importantes: anemia grave; distúrbios eletrolíticos graves.

Risco intermédio

Definição de estratégia caso a caso, excluídas causas graves:

- **Massagem do seio carotídeo:** indicada em doentes com mais de 40 anos e síncope de origem indeterminada após avaliação inicial (não realizar em doentes com AVC/AIT há menos de 3 meses ou sopro carotídeo). Permite diagnóstico de hipersensibilidade do seio carotídeo caso se verifique pausa sinusal >3 seg ou queda de PA sistólica >50 mmHg;
- **Ecocardiograma transtorácico:** suspeita de doença estrutural. Diagnostica síncope em caso de observação de estenose aórtica grave, tumores intracardíacos obstrutivos ou trombos, tamponamento pericárdico, dissecção aórtica, anomalias congénitas das artérias coronárias;
- **Monitorização eletrocardiográfica:** a frequência de sintomas determina a escolha do método de monitorização. **Holter 24h-48h:** sintomas diários; **ECG-** ***Loop recorder:*** sintomas semanais ou mensais; ***Loop recorder*** **implantável:** sintomas com periodicidade maior do que mensal;
- **Cateterismo cardíaco:** na suspeita de EAM ou síncope de causa isquémica;
- **Prova de esforço:** indicada em síncopes em contexto de exercício físico ou imediatamente após esforço. Diagnostica síncope em caso de repetição do evento ou se existir registo de BAV de 2º ou 3º grau, mesmo sem se acompanhar de síncope;
- **Teste de *Tilt* (provocação de síncope reflexa):** indicado em caso de episódio de síncope em contexto de risco (lesões graves, risco ocupacional, condução) ou episódios recorrentes na ausência de causa cardiogénica comprovada. Indicado ainda para diferenciar causa reflexa de causa ortostática, para avaliar doentes com quedas frequentes e para excluir epilepsia em síncope que tenha como pródromos movimentos anormais;
- **Estudos eletrofisiológicos:** especialmente úteis para doentes com cardiopatia estrutural e para confirmar síncope em contexto de alterações eletrocardiográficas suspeitas (bloqueio de ramo com suspeita de BAV de alto grau; suspeita de bradicardia grave intermitente ou de taquicardia);
- **Avaliação neurológica:** na suspeita de disautonomias (por exemplo S. Parkinsónica) ou epilepsia;
- **Avaliação psiquiátrica:** na suspeita de crises psicogénicas.

Risco baixo

Episódio de síncope isolado: manter vigilância clínica, apenas.

Tratamento

Síncope reflexa

Explicar o baixo risco deste tipo de síncope. Evitar fatores predisponentes. Ensino de medidas contrapressivas (cruzar pernas; cruzar e apertar braços) quando surgem pródromos; implantação de *pacemaker* em doentes com componente mais cardio-inibitória (*vs.* componente vasodepressor) ou com doença do seio carotídeo.

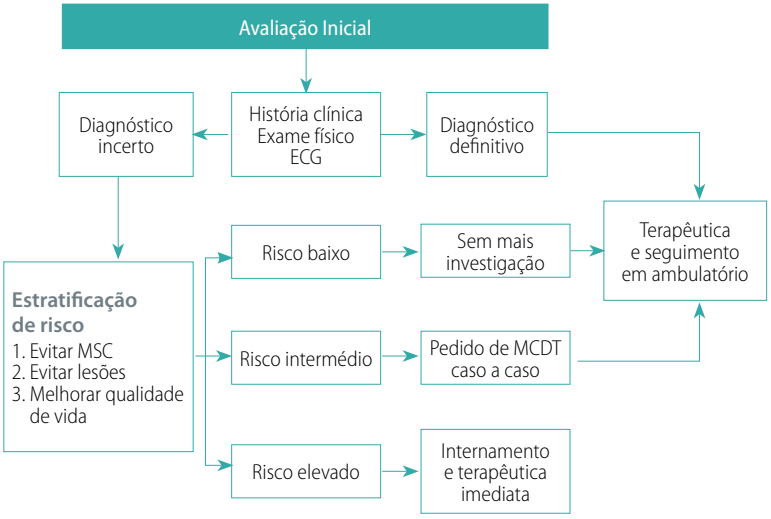
Síncope ortostática

Ingestão adequada de água e sal para elevar perfil tensional. Ensino de medidas contrapressivas. Considerar terapêutica adjuvante com midodrine.

Síncope cardiogénica

- **Implantação de *pacemaker*** em todos os doentes com doença do nódulo sinusal; em doentes com pausas sinusais >3 segundos; em doentes com BAC 2º grau Mobitz II ou BAV alto grau; em doentes com bloqueio de ramo e estudo eletrofisiológico confirmatório ou alta suspeição;
- **Ablação por cateter** em doentes com taquicardia supraventricular ou taquicardia ventricular sintomáticas (exceto FA controlada);
- **Implantação de cardiodesfibrilhador implantável:** taquicardia ventricular e cardiopatia estrutural; taquicardia ventricular sustentada induzida por estudo eletrofisiológico em doente com história de EAM ou em doente com cardiopatia congénita/canalopatias;
- **Terapêutica farmacológica:** controlo de frequência em doentes com períodos de FA de resposta ventricular rápida e em doentes com taquicardia supraventricular ou ventricular no caso de falha de ablação por cateter ou inelegibilidade.

Protocolo Avaliação Síncope na Consulta Externa



Critérios de risco elevado

1. Cardiopatia estrutural grave; doença coronária
2. Provável síncope arritmogénica: síncope em contexto de exercício, palpitações e síncope, história familiar MSC, TV não sustentada, bloqueio bifascicular e QRS longo, bradicardia sinsual inadequada ou bloqueio sino-atrial, padrões de Wolff-Parkinson, Brugada ou cardiopatia arritmogénica do VD
3. Comorbilidades relevantes: anemia grave; distúrbios eletrolíticos

Pacemakers e Terapêutica de Ressincronização Cardíaca

Petra Monteiro (CHVNGE)

Bradiarritmias

As bradiarritmias, quando sintomáticas, estão associadas a morbilidade importante. Na tabela 1 estão resumidos os sintomas associados a estas arritmias.

Tabela 1. Sintomas associados às bradiarritmias.	
Insuficiência cardíaca	Síncope
Fadiga	Irritabilidade
Diminuição da capacidade de exercício	Apatia
Tonturas	Défice de atenção
Lipotimia	Défice de memória

Diagnósticos

As bradiarritmias podem apresentar diversas etiologias e é fundamental a exclusão de causas reversíveis.

À admissão no Serviço de Urgência 21% das bradiarritmias eram secundárias a efeitos laterais de fármacos, 14% a enfartes agudos do miocárdio, 6% por intoxicação e 4% por distúrbios eletrolíticos.

Após a exclusão das causas reversíveis, uma bradiarritmia pode apresentar várias etiologias (Tabela 2) e pode ser permanente ou intermitente. Enquanto as formas permanentes são causadas por doença intrínseca do nó sinusal ou do sistema de condução auriculoventricular, a etiologia das formas intermitentes pode ser difícil de identificar.

Tabela 2. Diagnósticos.
Doença do nó sinusal
Bradicardia persistente ou intermitente
Bloqueio auriculoventricular
Fibrilhação ventricular com resposta ventricular lenta
Síncope reflexa com bradicardia ou assistolia intermitente
Bloqueio de ramo

Síncope reflexa

A síncope reflexa inclui a síndrome do seio carotídeo e a síncope vasovagal induzida pelo *Tilt-test*.

A síndrome do seio carotídeo é caracterizada por síncope após massagem do seio carotídeo com assistolia >6 segundos e/ou diminuição da pressão sistólica >50 mmHg. A massagem deverá ser efetuada com uma duração de pelo menos 10 segundos em decúbito e em ortostatismo.

A síncope vasovagal induzida pelo *Tilt-test* é caracterizada normalmente por hipotensão e bradicardia.

Bloqueio de ramo

Num doente com síncope, a presença de bloqueio de ramo poderá sugerir que a causa da síncope seja o bloqueio completo de condução. Apesar disso, menos de 50% têm diagnóstico de síncope de causa cardíaca, menos de 50% apresentam síncope reflexa, e cerca de 15% causa desconhecida.

A síncope, propriamente dita, não está associada a um aumento da mortalidade sobretudo se o doente apresentar função preservada. No entanto, a mortalidade está aumentada na presença de um bloqueio de ramo, especialmente nos doentes com insuficiência cardíaca (IC), enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio ou fração de ejeção (FE) deprimida. Esta mortalidade elevada parece estar relacionada com doença estrutural subjacente ou com taquiarritmias ventriculares.

Exames complementares de diagnóstico

Perante a sintomatologia referida acima e na suspeita de uma bradiarritmia podem ser efetuados os seguintes métodos de diagnóstico:

Eletrocardiograma (ECG)

Métodos de monitorização cardíaca prolongada

- Holter
- Telemetria
- *External loop recorder*
- *Implantable loop recorder*

Métodos de provocação

- Massagem carotídea
- *Tilt-test*
- Estudo eletrofisiológico
- Prova de esforço

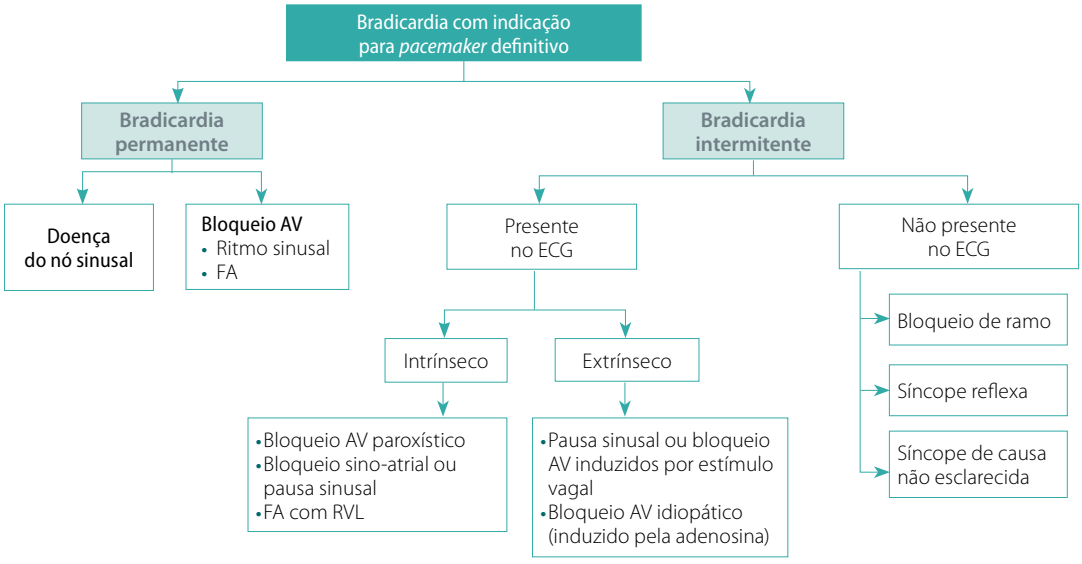
Indicações para *pacemaker*

A indicação para *pacemaker* definitivo é determinada pela severidade dos sintomas e não pela etiologia da bradiarritmia.

Na figura 1 estão representadas as indicações para *pacemaker* definitivo. As especificidades estão descritas abaixo.

- **Doença do nó sinusal**, incluindo a síndrome Bradi-taqui, quando sintomática;
- **Bloqueio auriculoventricular (AV) adquirido de 3º grau ou 2º grau tipo 2**;
- **Fibrilhação auricular com resposta ventricular lenta**;
- **Bloqueio de ramo (BCR) com síncope de causa indeterminada e estudo eletrofisiológico positivo** (intervalo HV ≥70ms ou bloqueio His-Purkinje de 2º ou 3º grau);

Figura 1. Indicações para *pacemaker* definitivo em doentes com bradicardia sintomática.



AV: auriculoventricular; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilhação auricular; RVL: resposta ventricular lenta.

Adaptado das *ECS Guidelines on cardic pacing and cardiac resynchronization therapy.*

- **Bloqueio de ramo alternante com ou sem sintomas** - caraterizado por evidência de bloqueio dos três fascículos em ECGs sucessivos. Estes progridem rapidamente para bloqueio AV;
- **Bloqueio AV permanente (>7 dias) após enfarte agudo do miocárdio (EAM), cirurgia cardíaca ou implantação da válvula aórtica transcateter (TAVI)**;
- **Doença do nó sinusal após cirurgia cardíaca ou transplante após um período de vigilância (5 dias a algumas semanas)**;
- **Incompetência cronotrópica após transplante cardíaco.**

Poderá ser considerado se:

- **Bloqueio AV adquirido 2º grau tipo 1** - se sintomáticos ou se bloqueio intra ou infra feixe de His no estudo eletrofisiológico;
- **Bloqueio AV 1º grau** - em doentes sintomáticos com PR >0,3 segundos;
- **Síncope reflexa -** se apresentar síncopes recorrentes com pausas sintomáticas decorrentes de pausa sinusal e/ou bloqueio AV em doentes com idade ≥40 anos;
- **Síndrome do seio carotídeo** - se pausa >6 segundos e síncope com o objetivo de prevenir traumatismos decorrentes da mesma;
- **Síncope vasovagal induzida pelo *Tilt-test*** - se reflexo cardioinibitório documentado no *Tilt-test* associado a síncopes recorrentes em doentes com idade ≥40 anos;
- **Pausas assintomáticas -** se síncope e pausas >6 segundos em doente com pausa sinusal, bloqueio AV ou bloqueio sino-atrial;
- **BCR e síncope com estudo não conclusivo**;
- Quando a correlação entre o ECG e os sintomas não está estabelecida, mas apresentam doença do nó sinusal, síncope e pausas assintomáticas;
- **Síncope de causa não esclarecida e teste da adenosina trifosfato positivo**;
- **Cardiomiopatia hipertrófica -** em casos selecionados na presença de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo ou sintomas refratários à terapêutica.

O *pacemaker* definitivo não está indicado se:

- **Bloqueio AV apresentar causa reversível**;
- **BCR em doentes assintomáticos**;
- **Síncope induzida pelo *Tilt-test* sem reflexo cardioinibitório**;
- **Síncope de causa não esclarecida sem evidência de bradicardia ou distúrbio da condução**;
- **Bloqueio AV transitório (<7 dias) após EAM.**

Modo

Os *pacemakers* dupla câmara (Exemplos: DDD, DDDR) demonstraram superioridade comparativamente aos monocamarais (exemplos: VVIR, VVI, AAI, AAIR) no que diz respeito à capacidade de exercício, risco inferior de fibrilhação auricular, embolismo, acidente vascular cerebral e síndrome do marcapasso. No entanto, estão associados a maior risco de complicações.

Pacemaker syndrome/Síndrome do marcapasso

Apesar dos *pacemakers* providenciarem uma melhoria da qualidade de vida e alívio sintomático em doentes com bradiarritmias podem apresentar como efeito secundário a síndrome do marcapasso, sobretudo se apresentarem *pacemaker* monocamaral. Esta síndrome caracteriza-se pela diminuição do débito cardíaco, pela perda da contribuição auricular para o enchimento ventricular, pela ausência de aumento das resistências periféricas para manter constante a pressão arterial e por ondas de pressão não fisiológicas. Os sintomas associados são inespecíficos e estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3. Sintomas

Tonturas	Edema	Cefaleias
Lipotimia	Hipotensão	Palpitações
Confusão	Choque	Dor torácica
Dispneia	Hipotensão ortostática	Dor cervical
Ortopneia	Diaforese	Letargia
Dispneia paroxística noturna	Alteração da consciência	Fadiga

O diagnóstico depende da correlação dos sintomas com a alteração do modo ou início de *pacing*. É fundamental a interrogação e a programação do *pacemaker* para estabelecer a relação causal com os sintomas.

Terapêutica de ressincronização cardíaca

A terapêutica de ressincronização cardíaca ajuda a restaurar a sincronia AV, inter ou intraventricular, melhorar a função ventricular esquerda (VE), reduzir a regurgitação mitral funcional e induzir a remodelação do VE.

Foi demonstrado que o dispositivo de ressincronização cardíaca (CRT) reduz a mortalidade e as hospitalizações. O CRT demonstrou superioridade comparativamente à terapêutica médica e ao cardioversor desfibrilhador implantável (CDI).

Indicações para dispositivo de ressincronização cardíaca (CRT)

Está indicado se:

- Bloqueio completo de ramo esquerdo ou Bloqueio completo de ramo direito com QRS ≥120ms se apresentarem IC crónica com FE ≤35% com classe II-IV de NYHA apesar da terapêutica médica adequada;
- Portadores de *pacemakers* ou CDI que apresentem as características acima descritas.

Pode ser considerado se:

- FA permanente em doentes com IC crónica, QRS intrínseco ≥120 ms e FE ≤35% com classe funcional III-IV de NYHA apesar da terapêutica médica adequada;
- FA com resposta ventricular rápida em pacientes com depressão da função que são candidatos à ablação do nó AV.

Não está indicado em doentes com QRS <120 ms.

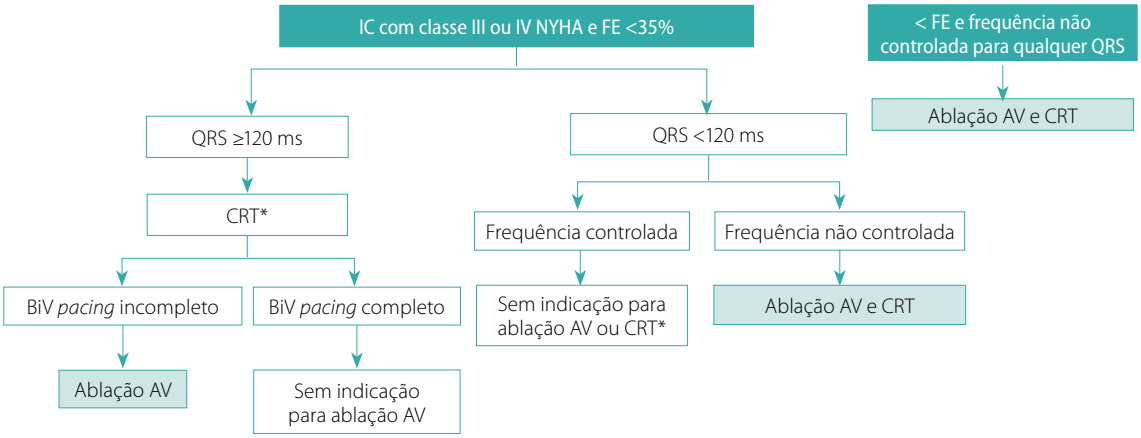
Modo a escolher

O *pacing* biventricular é o modo mais utilizado visto estar associado a um aumento da sobrevida e diminuição das hospitalizações.

Indicações para ablação do nó AV

Na figura 2 são resumidas as indicações para ablação do nó AV.

Figura 2. Indicações para ablação da junção auriculoventricular em doentes com fibrilhação auricular permanente.



AV: auriculoventricular; BiV: biventricular: CDI: cardioversor disfribilhador implantado; CRT: *cardiac resynchronization therapy*; FE: fração de ejeção; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association. Adaptado das ECS *Guidelines on cardic pacing and cardiac resynchronization therapy.*

Cardioversor disfibrilhador implantável (CDI)

Uma grande proporção dos óbitos nos doentes com insuficiência cardíaca (IC) e que apresentam sintomas subtis ocorre de forma súbita. Relativamente à etiologia destes eventos, a grande maioria deve-se a distúrbios elétricos, como arritmias ventriculares, bradicardia ou assistolia. Assim, para além dos tratamentos que melhoram ou evitam a progressão da doença, os CDIs são eficazes na prevenção da bradicardia e na resolução de arritmias ventriculares potencialmente letais.

Indicações para CDI

A tabela 4 resume as indicações para implantação de CDI.

Tabela 4. Indicações para cardioversor disfibrilhador implantável (adaptado da *ESC Guidelines acute and chronic heart failure).*

Prevenção primária
Com intuito de reduzir o risco de morte súbita ou mortalidade em doentes com IC sintomática (NYHA Classe II-III) e uma FE ≤35% apesar de ≥3 meses de terapêutica médica otimizada, desde que apresentem sobrevida estimada >1 ano com bom estado funcional e têm: • Cardiopatia isquémica (excluindo os que apresentam EAM nos últimos 40 dias) • Cardiopatia dilatada
Ponderar um CDI portátil em doentes com IC que estejam em risco de morte súbita cardíaca por um período limitado ou como ponte para um dispositivo implantado
Prevenção secundária
Com intuito de reduzir o risco de morte súbita ou mortalidade em doentes que apresentaram arritmia ventricular que causou instabilidade hemodinâmica, desde que apresentem sobrevida estimada >1 ano com bom estado funcional

- A implantação de um CDI não está recomendada se apresentarem NYHA Classe IV com sintomas graves refratário à terapia farmacológica a menos que sejam candidatos para CRT, um dispositivo de assistência ventricular, ou transplante cardíaco ou se o doente apresentar história de EAM nos últimos 40 dias.
- Os doentes com CDI devem ser orientados por um cardiologista experiente.

Tromboembolismo Pulmonar

Érico Costa (CHEDV)

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é a terceira doença cardiovascular com maior incidência. Gouveia M *et al* estimam, em Portugal, uma taxa de incidência de 2013 de 35/100 000 habitantes com uma mortalidade intra-hospitalar de 17% e demora média de internamento de 11,5 dias. Torna-se assim premente para o internista saber gerir esta patologia.

O seguinte texto reflete uma abordagem, não sendo a única possível e, como todo o conhecimento médico e científico, deve ser regularmente revisto e atualizado.

Abordagem aguda

Apesar do presente manual ser referente a seguimento no ambulatório, a abordagem aguda vai condicionar a abordagem posterior, motivo pelo qual é resumidamente apresentada.

Perante o diagnóstico de TEP, o mesmo deverá ser estratificado, de acordo com o risco de mortalidade a curto prazo, para melhor abordagem terapêutica e alocação a unidade de internamento.

Para tal sugere-se:

1. Identificar o TEP de alto risco (TA sistólica <90 mmHg ou queda de >40 mmHg em 15 minutos não causado por arritmia, sépsis ou hipovolemia) com indicação para trombólise (não será discutida aqui uma vez que se encontra fora de âmbito);
2. Calcular o **P**ulmonary **E**mbolism **S**everity **I**ndex (PESI) (Tabela 1).

Tabela 1. *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI)

Parâmetro	Pontuação
Idade	Idade em anos
Sexo masculino	+ 10 pontos
Neoplasia	+ 30 pontos
Insuficiência cardíaca	+ 10 pontos
DPOC	+ 10 pontos
FC ≥110 bpm	+ 20 pontos
TAS <100 mmHg	+ 30 pontos
FR >30 cpm	+ 20 pontos
Temperatura <36º C	+ 20 pontos
Alteração estado mental	+ 60 pontos
SatO2 <90%	+ 20 pontos
Estratificação de risco	

Parâmetro	Pontuação
Baixo risco • Classe I: ≤65 pontos • Mortalidade a 30 dias muito baixa (0-1,6%) • Classe II: 66-85 pontos • Mortalidade a 30 dias baixa (1,7-3,5%)	Elevado risco • Classe III: 86-105 pontos • Risco mortalidade moderado (3,2-7,1%) • Classe IV: 106-125 pontos • Risco mortalidade elevado (4,0-11,4%) • Classe V: >125 pontos • Risco mortalidade muito elevado (10,0-24,5%)

3. Pesquisar disfunção do ventrículo direito através de ecocardiograma transtorácico e/ou TC;
4. Pesquisar marcadores analíticos de disfunção do ventrículo direito (troponina e BNP);
5. Conjugar os dados utilizando a tabela 2:

Tabela 2. Estratificação de risco

Parâmetros de risco e *scores*					
Mortalidade a curto prazo		Choque ou hipotensão	PESI classe III-V	Sinais de disfunção VD em exame de imagem	Marcadores analíticos de sobrecarga direita (BNP e troponina)
Elevado		+	+[a]	+	+[a]
Intermédio	Intermédio-alto	-	+	Ambos positivos	
	Intermédio-baixo	-	+	Um dos dois (ou nenhum) positivo[b]	
Baixo		-	-	Não é necessário fazer determinação; se realizada, ambos negativos	

[a] Em doentes com choque ou hipotensão, não é necessário o cálculo do PESI ou exames laboratoriais
[a] Doentes com PESI classe I-II e elevação de marcadores de sobrecarga cardíaca ou sinais de disfunção VD em exame de imagem devem ser classificados como risco intermédio-baixo

Adaptado de *ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35(43):3033-69*

Os doentes de baixo risco poderão ser orientados para o ambulatório sem internamento (se forem garantidas as condições para o seguimento em ambulatório.

Iniciar hipocoagulação

A escolha do fármaco deve ser ponderada caso a caso, tendo em consideração o doente, as suas preferências, experiência do clínico, e deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Entre os fármacos mais frequentes (em doentes com função renal preservada) destaca-se:

Tabela 3. Fármacos hipocoagulantes

Fármaco	Posologia
Enoxaparina	1 mg/kg 12/12 horas ou 1,5 mg/kg por dia
Varfarina/Acenocumarol	Iniciar em conjunto com HBPM até INR ≥2
Rivaroxabano	15 mg 12/12 horas durante 21 dias, seguido de 20 mg por dia
Apixabano	10 mg 12/12 horas durante 7 dias, seguido de 5 mg 12/12 horas
Dabigatrano	150 mg 12/12 horas após 5 a 10 dias de HBPM
Edoxabano	60 mg 24/24 horas após 5 a 10 dias de HBPM

Critérios de alta da consulta

Não havendo necessidade de todos os TEP serem avaliados em consulta de Medicina Interna, sugere-se referenciação dos TEP de não baixo risco, despiste de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) e TEV idiopáticos ou recorrentes.

À data de alta hospitalar o doente deverá ter:

- Iniciado hipocoagulação com o esquema que manterá no ambulatório;
- Feito rastreio através de história clínica de fatores de risco (Tabela 4) categorizando-se o TEP como provocado ou não provocado (definido como existência de fatores de risco temporários ou reversíveis 6 semanas a 3 meses antes do diagnóstico).

Tabela 4. Fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV)

Elevado	Moderado	Ligeiro
• Fratura membro inferior • Internamento por insuficiência cardíaca ou fibrilação auricular nos últimos 3 meses • Prótese da anca ou do joelho • Trauma *major* • Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 3 meses • TEV prévio • Lesão medular	• Cirurgia artroscópica do joelho • Doenças autoimunes • Transfusão sanguínea • Cateter venoso central • Insuficiência cardíaca ou respiratória • Quimioterapia • Fatores estimuladores da eritropoiese • Terapêutica hormonal de substituição • Fertilização *in vitro* • Infeção (pneumonia, ITU, e VIH) • Doença inflamatória intestinal • Cancro (risco maior na cabeça metastática) • Anticoncecionantes orais • Pós-parto • Trombose venosa superficial • Trombofilia	• Alectuamento >3 dias • Diabetes *mellitus* • Hipertensão arterial • Cirurgia laparoscópica • Imobilidade durante viagem prolongada (carro ou avião) • Aumento da idade • Obesidade • Gravidez • Varizes

No ambulatório

O seguimento de ambulatório deverá servir para definir tempo de hipocoagulação, estudo etiológico e avaliação da necessidade de despiste de hipertensão pulmonar por TEP crónico.

Em cada consulta sugere-se avaliação analítica da função renal e hepática, já que poderá alterar a estratégia de hipocoagulação.

Definir tempo de hipocoagulação

A hipocoagulação deverá ser mantida durante o mínimo de 3 meses (idealmente 3 a 6 meses). O tempo de hipocoagulação superior a 3 meses tem como propósito diminuir a recidiva do TEP, uma vez que está reportada como sendo tão alta como 2,5% por ano no TEP provocado e 4,5% no não provocado. Algumas séries reportam-na como sendo de 10% no primeiro ano após suspensão de hipocoagulação. O tratamento além dos 6 meses deve ser considerado tendo em conta os fatores de risco associados ao evento inicial. Em caso de decisão clínica de extensão de tratamento, estão *recomendados o apixabano (2,5 mg bid) ou rivaroxabano (10 mg od) após os 6 meses de tratamento inicial.*

Situações particulares:

1. Doentes oncológicos: atendendo ao risco elevado de recidiva, estes doentes têm indicação para manter hipocoagulação durante tempo indeterminado ou enquanto se considerar a doença ativa. Os primeiros 6 meses deverão, idealmente, ser realizados com DOACs (em particular, Edoxabano e Rivaroxabano) ou com HBPM, segundo as mais recentes *guidelines*;
2. TEP provocado (*vide* acima): por norma, consideram-se 3 meses de hipocoagulação suficientes;
3. TEP não provocado: apesar de nestes casos ser recomendada a manutenção da terapêutica anticoagulante por tempo indefinido, o tempo de hipocoagulação pode ser ponderado tendo em conta a existência de trombose venosa prévia, situações pró-trombóticas (hereditárias e adquiridas), manutenção de disfunção do ventrículo direito a alta hospitalar e eventualmente o valor de D-dímeros ao fim de 1 mês de tratamento (valores negativos demonstraram correlacionar-se com redução de risco de recidiva);
4. Doentes com trombofilias: défice de proteína C ou S, homozigotia do fator V de Leiden, antitrombina, homozigotia do gene da protrombina (PTG20210A) são candidatos a hipocoagulação indefinida;
5. Doentes com 2 ou mais episódios de trombose venosa profunda ou TEP deverão ser considerados prolongar hipocoagulação indefinidamente, exceto se ambos os episódios prévios estiverem associados a fatores de risco transitório *major* (exemplo: cirurgia ortopédica *major*, trauma, etc.);
6. Doentes que não aceitem hipocoagulação prolongada: a antiagregação com aspirina reduz em 30-35% a recidiva, cerca de metade da proteção providenciada com hipocoagulação, mas menor risco hemorrágico.

A avaliação da duração da terapêutica deve ter em conta o risco hemorrágico do doente. Não há, de momento, *scores* validados para esse fim. Assim, assume-se como fatores hemorrágicos: idosos (particularmente acima dos 75 anos), história de hemorragia intestinal, AVC (isquémico ou hemorrágico), doença hepática ou renal crónica, uso de antiagregantes, doença grave, mau controlo de hipocoagulação ou monitorização insuficiente da terapêutica.

A indicação para hipocoagulação por tempo indefinido deve ser revista periodicamente e balanceada com o risco hemorrágico.

Estudo etiológico

O estudo etiológico deverá ser realizado no ambulatório e o mais precocemente possível, obrigatoriamente nos primeiros seis meses e idealmente no primeiro mês após a alta.

Pesquisa de neoplasias

Todos os doentes com TEP não provocado (e sem causa conhecida) devem realizar:

1. Rastreio oncológico adequado à idade;
2. Radiografia torácica (ou revisão de TC torácica);
3. Estudo analítico (hemograma, cálcio sérico, função renal, painel hepático e eletroforese de proteínas);
4. Estudo urinário sumário com sedimento;
5. Considerar estudo imagiológico abdominopélvico (ecografia ou TC) em doentes com mais de 40 anos se estudo prévio negativo.

A investigação etiológica exaustiva demonstrou maior capacidade de diagnosticar neoplasias ocultas, no entanto, isto não se traduziu em aumento da sobrevida do doente.

Estudo de trombofilias

Deve ser realizado caso o resultado mude a atitude terapêutica, ou seja, não há vantagem em realizar-se a um doente com indicação para hipocoagulação por tempo indefinido. Poderá, no entanto, ser eventualmente realizado para aconselhamento familiar.

Os resultados serão alterados tanto pelo episódio trombótico agudo como pela terapêutica hipocoagulante. Assim, quando possível, sugere-se que este estudo seja realizado 2 semanas após a suspensão da terapêutica.

Sugere-se pesquisa de trombofilias hereditárias (proteína C e S, antitrombina, mutação de fator V de Leiden e protrombina) em:

1. Doentes com familiar de 1º grau com TEV antes dos 45 anos

Sugere-se pesquisa de trombofilias hereditárias e síndrome antifosfolipídica em doentes com:

1. Idade inferior a 45 anos
2. Trombose recorrente
3. Trombose em múltiplas localizações ou territórios vasculares pouco frequentes (veia porta, hepáticas, mesentéricas ou cerebrais).
   NOTA: Doentes com trombose da veia porta e/ou hepáticas deverão fazer despiste de mutação JAK2 e hemoglobinúria paroxística noturna

Doentes com história pessoal de necrose epidérmica induzida por varfarina têm risco aumentado para deficiência de proteína C e doentes com trombose arterial para síndrome antifosfolipídica. Estes doentes deverão ter avaliação em consulta especializada.

Hipertensão pulmonar por TEP crónico

A sintomatologia da hipertensão pulmonar por TEP crónico (HPTEC) não é específica e os sinais de falência do ventrículo direito só aparecem em fases mais avançadas. Por este motivo, mesmo em centros de referência o diagnóstico é demorado.

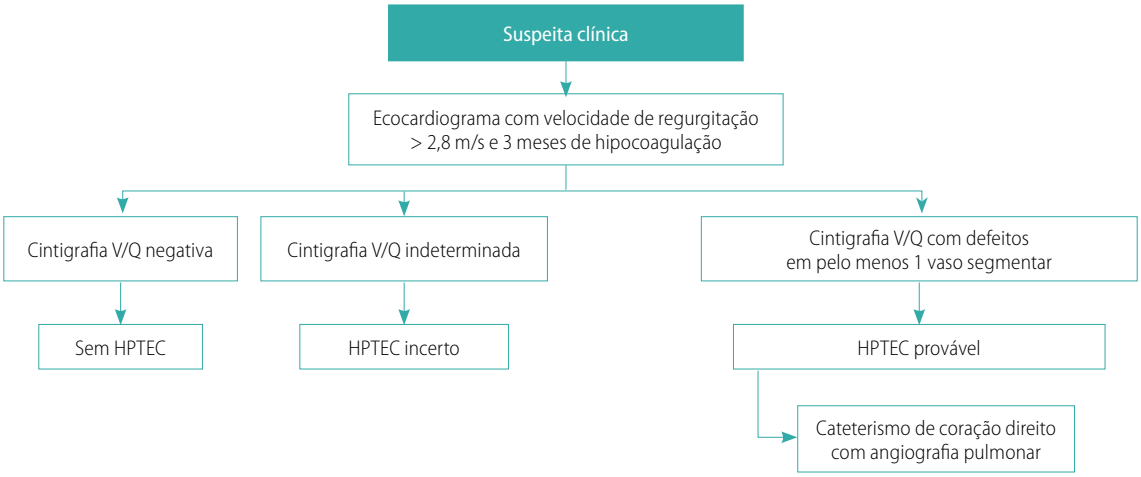
O rastreio inicial, realizado por ecocardiograma, não está recomendado em todos os doentes com TEP, mas apenas aqueles com suspeita clínica: dispneia progressiva, intolerância ao exercício e sinais de disfunção ventricular direita (edema periférico, toracalgia de esforço, síncope ou pré-síncope).

O diagnóstico é feito em doentes com pelo menos 3 meses de hipocoagulação eficaz com:

1. Cateterismo de coração direito com pressão na artéria pulmonar média ≥25 mmHg e pressão de encravamento na artéria pulmonar ≤15 mmHg;
2. Evidência de defeito(s) de perfusão em pelo menos um segmento da vasculatura pulmonar

Apesar da angiografia ser o *gold standard* para demonstrar defeitos de perfusão, a cintigrafia de ventilação/perfusão tem uma sensibilidade e especificidade de, respetivamente, 96 e 90-95%.

Sugere-se a seguinte abordagem:



Tratamento de HPTEC

Estes doentes devem manter hipocoagulação por tempo indeterminado, diuréticos, oxigenoterapia e devem ser referenciados para centros de referência para eventual endarterectomia e/ou terapêutica específica (ver capítulo de hipertensão pulmonar).

Critérios de alta da consulta

Os doentes poderão ter alta da consulta quando não carecerem de cuidados diferenciados, isto é:

- Hipocoagulação terminada ou com orientações acerca de quando terminar;
- Estudo etiológico completado (e sem motivos que careçam de seguimento) ou sem necessidade do mesmo;
- HPTEC descartado (clinicamente ou através de métodos complementares de diagnóstico).

Hipertensão Pulmonar

Tânia Afonso (ULSNE)

Resumo

A hipertensão pulmonar é uma patologia que pode envolver uma grande diversidade de condições clínicas e complicar a maioria das doenças cardiovasculares e respiratórias. Se não diagnosticada e tratada atempadamente é uma doença fatal. Este documento procura sistematizar a abordagem destes doentes.

Definição

A hipertensão pulmonar (HP) é definida como um aumento da pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥25 mmHg em repouso, aferida por cateterismo cardíaco direito (CCD).

Tabela 1. Valores de referência da pressão arterial pulmonar média.

PAPm	Valores de referência
Normal	14 ± 3 mmHg (LSN = 20 mmHg)
Significado clínico incerto	21-24 mmHg[a]
HP	>25 mmHg

LSN = limite superior do normal. [a]Doentes com PAPm neste intervalo e com risco de desenvolver HAP (doenças do tecido conjuntivo e/ou familiares de doentes com HAP hereditária) devem ser atentamente vigiados.

A HP pode dever-se a uma elevação primária da pressão limitada exclusivamente ao sistema arterial pulmonar (hipertensão arterial pulmonar, HP pré-capilar), ou secundária a aumentos de pressão nos sistemas venoso e capilar pulmonar (hipertensão pulmonar venosa, HP pós-capilar) (Tabela 2).

Tabela 2. Definições hemodinâmicas de hipertensão pulmonar.

Definição	Características[a]	Grupos clínicos[b]
HP	PAPm >25 mmHg	Todos
HP pré-capilar	PAPm >25 mmHg PECP ≤15 mmHg	1. Hipertensão arterial pulmonar 3. HP devida a doenças pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de causa desconhecida e/ou multifatorial
HP pós-capilar	PAPm ≥25 mmHg PECP >15 mmHg	2. HP devida a doença cardíaca esquerda 5. HP de causa desconhecida e/ou multifatorial
HP pós-capilar isolada	GPD <7 mmHg e/ou RVP ≤3 UWc	
HP pós-capilar e pré-capilar combinadas	GPD ≥7 mmHg e/ou RVP >3 UWc	

DC: débito cardíaco; GPD: gradiente da pressão diastólica (PAP diastólica - PECP média); HP: hipertensão pulmonar; PAPm: pressão arterial pulmonar média; PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; UW = unidades Wood.

[a]Todos os valores medidos em repouso. [b]De acordo com a Tabela 3. [c]As unidades Wood são preferíveis a dyne.s.cm-5.

O termo HAP (hipertensão arterial pulmonar, grupo 1 da tabela 3) descreve um grupo de doentes com HP, caracterizado sob o ponto de vista hemodinâmico pela presença de HP pré-capilar na ausência de outras causas de HP pré-capilar tais como a HP devida a doenças pulmonares, a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) ou a outras doenças raras.

Critérios de referenciação à consulta

1. Ecocardiograma sugestivo de HP.
2. Suspeita clínica de HP e presença de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento (cardiopatia congénita, história familiar de HAP idiopática, sobreviventes de tromboembolismo pulmonar com dispneia de esforço, doença pulmonar crónica, doença do tecido conjuntivo, hipertensão portal, infeção VIH, etc.).
3. Diagnóstico de HP de etiologia não esclarecida.

Avaliação inicial

A. Etiologia

Previamente, a HP classificava-se em primária (i.e. sem causa identificável) ou secundária (etiologia conhecida). A HP primária designa-se agora de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI, incluída no grupo 1 da classificação clínica de HP - tabela 3). O reconhecimento de que algumas formas de HP secundária se assemelhavam à HAPI levou a que esta classificação fosse revista tendo em conta a etiologia e os mecanismos de doença. As múltiplas entidades clínicas foram categorizadas em cinco grupos de acordo com a apresentação clínica semelhante, achados patológicos, características hemodinâmicas e estratégia terapêutica.

A designação hipertensão arterial pulmonar (HAP) aplica-se ao grupo clínico 1. O termo hipertensão pulmonar (HP) refere-se aos grupos 2 a 5, sendo também utilizado para designar coletivamente os 5 grupos.

Tabela 3. Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática (HAPI)
1.2 Hereditária (HAPH)
1.2.1 Mutação BMPR2
1.2.2 Outras: ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.3 Induzida por fármacos e toxinas (HAPF)
1.4 Associada a
1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo (DTC)
1.4.2 Infeção VIH
1.4.3 Hipertensão portal (HTPP)
1.4.4 Cardiopatias congénitas
1.4.5 Shistosomíase
1´. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar (DPVO/HCP)
1". Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda (HP-DCE)
2.1 Disfunção sistólica ventricular esquerda
2.2 Disfunção diastólica ventricular esquerda
2.3 Doença valvular
2.4 Obstrução do trato de entrada/saída do ventrículo esquerdo congénita/adquirida e miocardiopatias congénitas
2.5 Estenose das veias pulmonares congénita/adquirida
3. Hipertensão pulmonar devida a doenças pulmonares e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e osbtrutivo
3.4 Patologia respiratória associada ao sono
3.5 Perturbações com hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a alta altitude
3.7 Doenças do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEC) e outras obstruções da artéria pulmonar

5. Hipertensão pulmonar por mecanismos incertos e/ou multifatoriais
5.1 Perturbações hematológicas: anemia hemolítica crónica; doenças mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 Doenças sistémicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
5.3 Perturbações metabólicas: doenças do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, perturbações da tiroide
5.4 Outras: microangiopatia trombótica pulmonar tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica (com/sem diálise), hipertensão pulmonar segmentar

ALK1: *ativin receptor-like kinase type 1*; SMAD9: *mothers against decapentaplegic 9*; CAV1: *caveolin1*; KKCNK3: *potassium channel super family K member-3;* BMPR2: *bone morphogenetic protein receptor type 2*.

Adaptado de *Simonneau, G, Gatzoulis, M, Adiata, I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62:S34.*

B. História clínica

- Presença de fatores de risco (por exemplo consumo de anfetaminas ou anorexiantes) e/ou doenças associadas (Tabela 3);
- História familiar de HAP;
- Sintomas inespecíficos. Podem ser modificados pelas doenças que causam ou estão associadas à HP. Incluem dispneia, fadiga, astenia, angina, síncope, edema periférico, anorexia e/ou dor no hipocôndrio direito. Menos comuns: tosse, hemoptise e rouquidão.

C. Exame físico

- **Sinais de insuficiência cardíaca direita:** pressão venosa jugular elevada, hepatomegalia, pulsatilidade hepática, ascite e edema periférico;
- **Sinais auscultatórios de HP:** reforço do componente pulmonar de S2; S3 com origem no VD; sopro pansistólico de regurgitação tricúspide e sopro diastólico de regurgitação pulmonar;
- **Manifestações de doenças associadas:** alterações cutâneas e fenómeno de *Raynaud* na esclerose sistémica; baqueteamento digital (cardiopatia congénita, doença intersticial pulmonar); estigmas de doença hepática crónica, entre outras.

D. Exames complementares de diagnóstico

Objetivos da investigação

- Confirmar o diagnóstico;
- Determinar a etiologia;
- Estratificar a gravidade;
- Planear o tratamento.

Exames de diagnóstico

Ecocardiografia transtorácica

- Exame de 1ª linha para a deteção de HP;
- Permite estimar a PAP, identificar causas de HP e avaliar as suas consequências no coração;
- Permite classificar a probabilidade de HP como alta, intermédia ou baixa e, quando interpretado no contexto clínico, decidir a necessidade de realizar cateterismo cardíaco (Tabelas 4, 5).

Tabela 4. Probabilidade ecocardiográfica de HP em doentes sintomáticos e respetiva abordagem diagnóstica em função da presença/ausência de fatores de risco e/ou condições associadas a HAP e/ou HPTEC.

Velocidade máx. de regurgitação tricúspide (m/s)	Outros sinais EcoCG	Probabilidade EcoCG	Com fatores de risco	Sem fatores de risco[1]
≤2,8 ou não mensurável	Não	Baixa	*Follow-up* EcoCG	Outro Dx
≤2,8 ou não mensurável	Sim	Intermédia	Ponderar CCD[1]	Outro Dx *Follow-up* EcoCG CCD?[2]
2,9-3,4	Não			
2,9-3,4	Sim	Alta	CCD[2]	CCD[2]
≥3,4	Não necessários			

CCD: cateterismo cardíaco direito; Dx: diagnóstico; EcoCG: ecocardiograma; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.

[1]Estas recomendações não se aplicam a doentes com doença pulmonar parenquimatosa difusa ou doença cardíaca esquerda. [2]Dependendo da presença de fatores de risco para os Grupos 2, 3 ou 5 de HP. A estratégia de investigação adicional pode diferir dependendo do facto dos fatores de risco/condições associadas sugerirem uma probabilidade mais elevada de HAP ou de HPTEC – consultar algoritmo de diagnóstico.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

Tabela 5. Sinais ecocardiográficos sugestivos de hipertensão pulmonar.

A: Ventrículos	B: Artéria pulmonar	C: Veia cava inferior e AD
Rácio do diâmetro basal do VD/VE >1,0	Tempo de aceleração *doppler* no trato de saída do VD <105 m/s e/ou entalhe mesossistólico	Diâmetro da VCI >21 mm com colapso inspiratório diminuído (<50% com inalação ou <20% com inspiração silenciosa)
Aplanamento do septo interventricular (índice de excentricidade do VE >1,1 em sístole e/ou diástole)	Velocidade de regurgitação pulmonar diastólica precoce >2,2 m/s	Área da AD (telessístole) >18 cm^2
–	Diâmetro da AP > 25 mm	–

AD: aurícula direita; AP: artéria pulmonar; VCI: veia cava inferior; VD: ventrículo direito; VD: ventrículo esquerdo; Sinais ecocardiográficos de pelo menos duas categorias diferentes (A/B/C) da lista devem estar presentes para alterar o nível da probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

Cateterismo cardíaco direito (CCD)

- Necessário para confirmar o diagnóstico de HAP e de HPTEC e apoiar as decisões terapêuticas;
- Permite avaliar a gravidade do compromisso hemodinâmico;
- Permite efetuar o teste de vasorreatividade da circulação pulmonar em doentes selecionados (HAPI, HAPH e HAP associada à utilização de fármacos) e detetar os que possam ser tratados com doses elevadas de antagonista dos canais de cálcio (ACC);
- Deve ser considerado no seguimento da HAP (grupo 1) para avaliar o efeito terapêutico dos fármacos;
- Recomendado em doentes com *shunts* cardíacos congénitos para apoiar decisões sobre a correção;
- Deve ser considerado em doentes com suspeita de HP e doença cardíaca esquerda ou doença pulmonar para auxiliar o diagnóstico diferencial e apoiar decisões terapêuticas;
- O CCD é recomendado em doentes com HP-DCE (grupo 2) ou HP devida a doença pulmonar (grupo 3), caso seja considerada a transplantação dos órgãos.

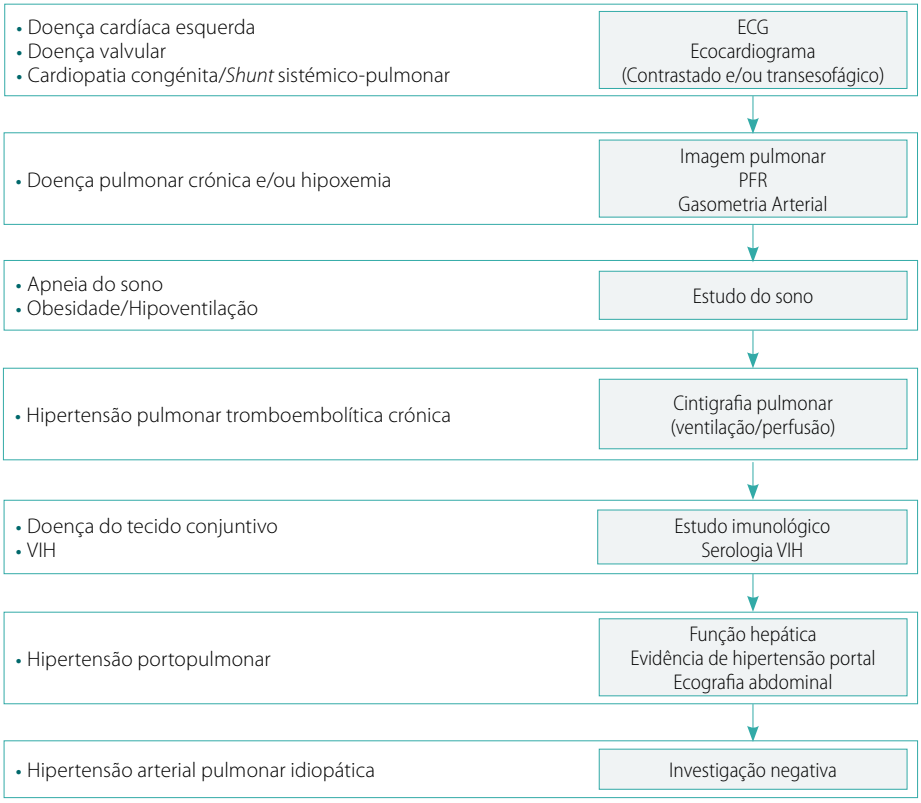
Deve ser realizado em centros de referência uma vez que é tecnicamente exigente e pode estar associado a complicações graves.

Outros

- **Estudo analítico:** hemograma, bioquímica, função tiroideia, estudo imunológico (complemento, auto-anticorpos - ANA's, anti-Scl70, anti-centrómero, U1-RNP e U3- RNP) e serologias para o VIH;
- **Eletrocardiograma:** pode ajudar ao diagnóstico ou revelar a etiologia (doença do coração esquerdo). Achados: padrão de sobrecarga do VD, desvio direito do eixo, BRD, HVE e/ou HEA, FA/FibA, BCRE;
- **Radiografia de tórax:** pode ajudar a determinar a etiologia quando mostra alterações sugestivas de doença pulmonar crónica (infiltrados intersticiais, hiperinsuflação). Sinais radiológicos mais comuns de HP: dilatação arterial pulmonar central, atenuação dos vasos sanguíneos periféricos, dilatação da AD e VD;

- **Provas de função respiratória e gasometria arterial:** fazem parte da avaliação inicial dos doentes com HP. Identificam a contribuição da doença respiratória/parenquimatosa pulmonar subjacente. Achados: ↓ DLCO; ↓ PaO^2 e $PaCO^2$ N ou ↑; critérios espirométricos de DPOC;
- **Polissonografia:** quando há suspeita clínica de HP associada a síndromes de hipoventilação alveolar (apneia do sono/obesidade com hipoventilação);
- **Cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão:** para excluir HPTEC em doentes com HP inexplicável;
- **TC de alta resolução/TC com contraste:** suspeita de doença pulmonar, diagnóstico de HPTEC;
- **Angiografia pulmonar;**
- **RMN cardíaca:** exame rigoroso e reprodutível na avaliação das dimensões, morfologia e função do ventrículo direito;
- **Ecografia abdominal:** rastreio de hipertensão portal;
- **Estudo genético**: pode estar indicado na HAPH, após aconselhamento genético, para determinação do risco individual e planeamento familiar.

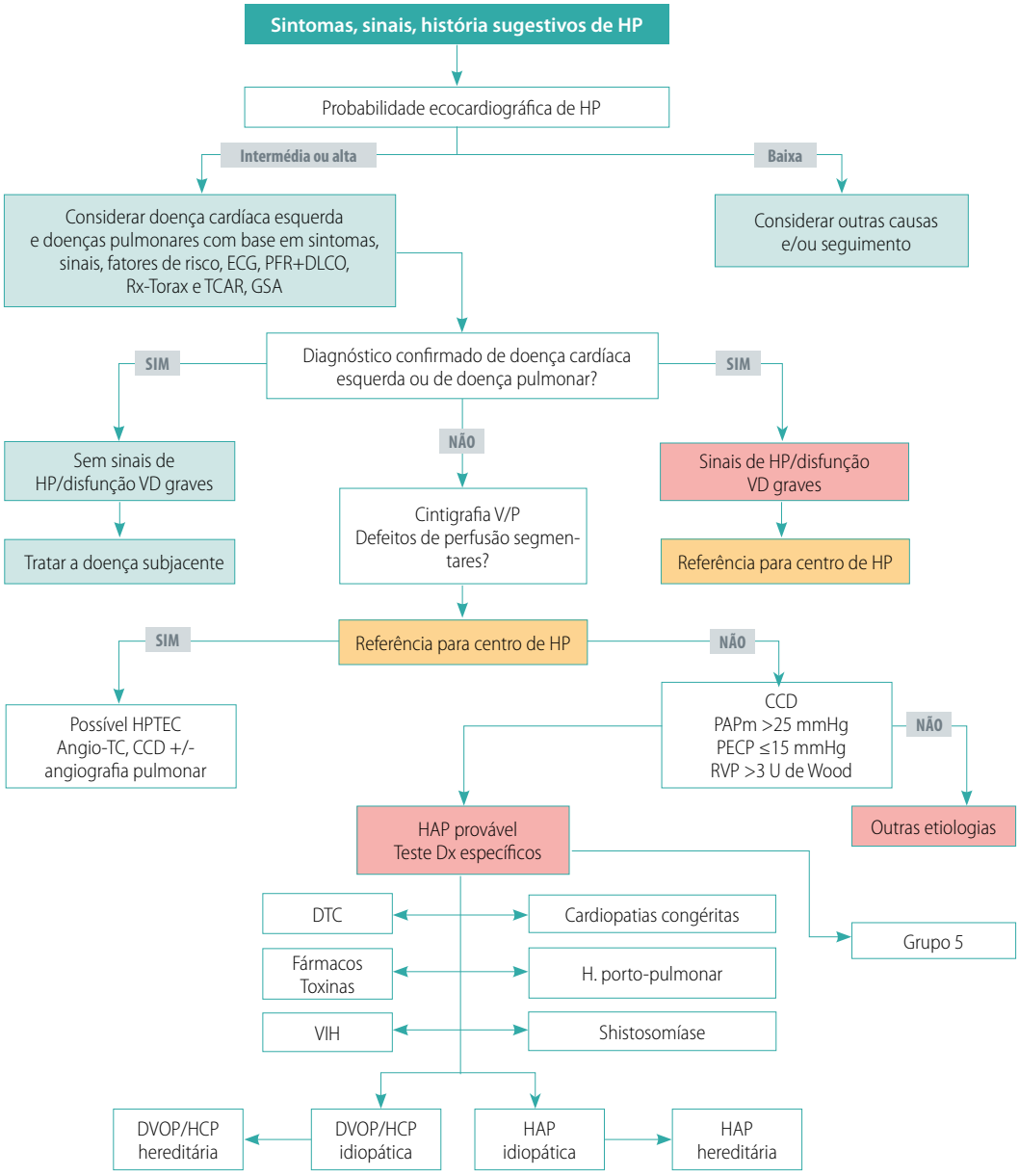
Figura 1. Algoritmo de investigação etiológica de HP.



A investigação etiológica da HP deve ter sempre em consideração o quadro clínico do doente, a frequência das patologias associadas, a disponibilidade dos exames recomendados e a experiência na sua execução e interpretação. Adaptado das Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar do NEDVP da SPMI.

E. Algoritmo diagnóstico

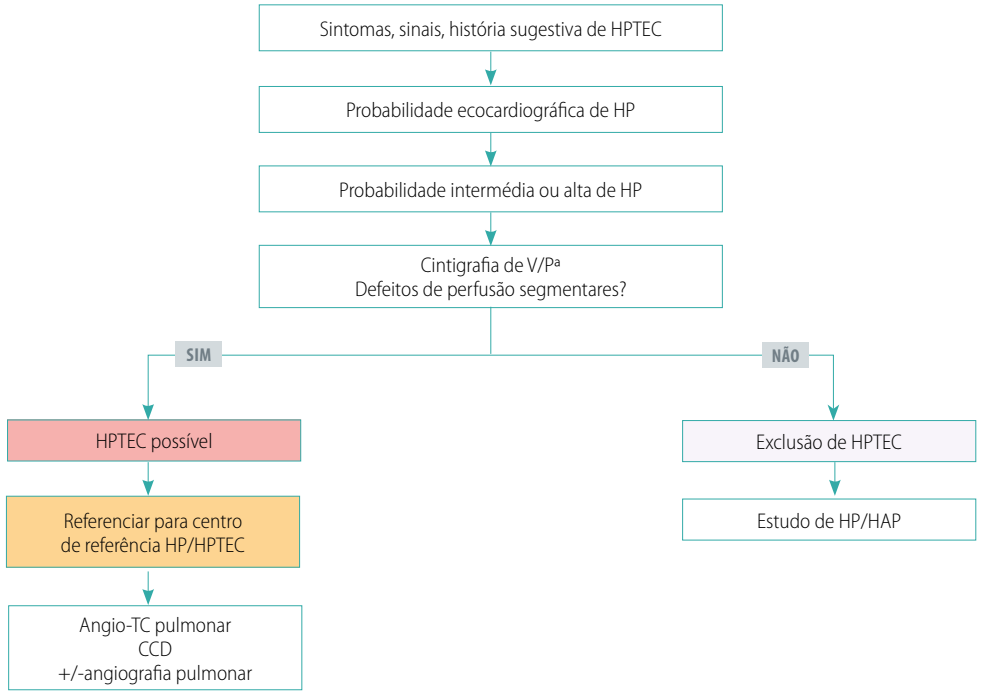
Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de HP.



AP: angiografia pulmonar; CCD: cateterismo cardíaco direito; DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono; DPVO/HCP: doença pulmonar veno-oclusiva ou hemangiomatose capilar pulmonar; DTC: doença do tecido conjuntivo; ECG: eletrocardiograma; GSA: gasometria arterial; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar; PFR: provas de função respiratória; RVP: resistência vascular pulmonar; TC: tomografia computorizada; TCAR: tomografia computorizada de alta resolução; VD: ventricular direita; VIH: vírus da imunodeficiência humana; V/P: ventilação/perfusão.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de HPTEC.



HAP: hipertensão arterial pulmonar, HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografia computorizada; V/P: Ventilação/perfusão.

[a]A angio-TC pulmonar isolada pode falhar o diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

Terapêutica

- Deve ser instituída precocemente uma vez que a doença avançada responde pior ao tratamento.
- Implica sempre a estratificação da gravidade da doença.
- Divide-se em terapêutica primária (dirigida à causa da HP) e terapêutica avançada (dirigida à HP).
- As opções terapêuticas incluem medidas gerais comuns aos cinco grupos clínicos de HP, medidas específicas para o tratamento da doença subjacente e, no caso da HAP, terapêutica avançada específica.

A. Estratificação de gravidade

- O prognóstico da HP difere em função do grupo clínico (sendo pior na HAPI e na HAP-DTCA) e de um conjunto de variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas;
- A HP deve ser caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional.
- A avaliação funcional, por estar diretamente relacionada com o prognóstico, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica.

Tabela 6. Classificação funcional da hipertensão pulmonar da OMS.

Classe I	Doentes com HP, mas sem limitação da atividade física. A atividade física habitual não provoca dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope
Classe II	Doentes com HP e limitação ligeira da atividade física. Confortáveis em repouso. A atividade física habitual causa dispneia, fadiga dor torácica ou pré-síncope
Classe III	Doentes com HP e limitação marcada da atividade física. Confortáveis em repouso. A mínima atividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope
Classe IV	Doentes com HP e incapazes de executar qualquer atividade física sem sintomas. Podem apresentar dispneia e/ou fadiga mesmo em repouso. O desconforto aumenta com a mínima atividade física. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita

Tabela 7. Estratificação de risco na HAP.

Determinantes de Px (mortalidade estimada a 1 ano)	Baixo risco <5%	Risco Intermédio 5-10%	Alto risco >10%
Sinais clínicos de IC direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lento	Rápido
Síncope	Não	Ocasional[1]	Recorrente[2]
Classe funcional da OMS	I, II	III	IV
T6MM	>440 m	165-440 m	<165 m
Prova de esforço cardiorrespiratória	Peak VO^2 >15 ml/min/kg (>65% prev.) Declive VE/VCO^2 <36	Pico VO^2 11-15 ml/min/kg (35-65% prev.) Declive VE/VCO^2 36-44,9	Pico VO^2 <11 ml/min/kg (<35% prev.) VE/CO^2 ≥45
Níveis plasmáticos de BNP/NT-pró-BNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imagiologia (EcoCG, RMC)	Área da AD <18c m^2 Sem derrame pericárdico	Área da AD 18-26 cm^2 Derrame pericárdico ausente ou mínimo	Área AD >26 cm^2 Derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD <8 mmHg IC >2,5 l/min/m^2 SvO^2 >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m^2 SvO^2 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2,0 l/min/m^2 SvO^2 <60%

AD: aurícula direita; BNP: peptídeo natriurético auricular tipo B; EcoCG: ecocardiografia; IC: índice cardíaco; NT-proBNP: terminal N da pró-forma do peptídeo natriurético cerebral tipo B; OMS: Organização Mundial de Saúde; PAD: pressão da aurícula direita; prev. = previsto; Px: prognóstico; RMC: ressonância magnética cardíaca; SvO2: saturação venosa mista de oxigénio; T6MM: teste de 6 min de marcha; VE/CO2 = equivalentes ventilatórios de monóxido de carbono; VO2: consumo de oxigénio.

NOTA: A maioria das variáveis e os valores de *cut-off* são baseados na opinião de peritos. Podem fornecer informação prognóstica e podem ser utilizados para conduzir decisões terapêuticas, mas a aplicação a pacientes individuais deverá ser feita com cuidado. A maioria destas variáveis foi validada principalmente para HAPI e os níveis de *cut-off* utilizados acima podem não ser necessariamente aplicados a outras formas de HAP. Além disso, a utilização das terapêuticas aprovadas e a sua influência nas variáveis deve ser considerada na avaliação do risco.

[1] Síncope ocasional durante exercício enérgico ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num doente normalmente estável.

[2] Episódios recorrentes de síncope, mesmo com atividade física limitada ou regular.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

O objetivo global do tratamento em doentes com HAP é a obtenção e manutenção do nível de "baixo risco".

As variáveis apresentadas na tabela 7 podem enquadrar-se em diferentes categorias de risco. É a avaliação global que deve determinar as decisões terapêuticas.

B. Medidas gerais e terapêutica de apoio

- Apoio psicossocial;
- Aconselhamento genético em casos selecionados;
- Evicção da gravidez/contraceção eficaz sem estrogénios;
- Na cirurgia eletiva, a **anestesia epidura**l deve ser utilizada em vez da anestesia geral sempre que possível;
- **Atividade física:** considerar exercício físico supervisionado em doentes com HP fisicamente descondicionados sob terapêutica médica. Deve ser evitada toda a atividade física ou outras situações que agravem a sintomatologia;
- **Vacinação**: a HP é considerada uma doença crónica pelo que os doentes devem ser vacinados contra o vírus influenza e infeções pneumocócicas;
- **Diuréticos:** recomendados em doentes com HP com sinais de insuficiência VD e de retenção de líquidos;
- **Oxigenioterapia:** a oxigenoterapia deve ser ponderada em doentes com HP e hipoxemia (PaO_2 <60 mmHg)
- **Anticoagulantes orais:** indicados na HPTEC (grupo 4). Podem ser considerados a terapêutica de anticoagulação oral em doentes com HAPI, HAPH e HAP devido à utilização de anorexígenos;
- **Digoxina:** melhora a fração de ejeção do VD em doentes com HP consequente a DPOC e disfunção biventricular. Ajuda no controlo de frequência nos doentes que apresentam taquicardias supraventriculares associadas a disfunção do VD;
- **Anemia/ferropenia:** dados preliminares sugerem que a ferropenia pode associar-se a diminuição da tolerância ao esforço e eventualmente a maior mortalidade independentemente da presença e/ou gravidade da anemia. A correção da anemia e/ou dos níveis de ferro deve ser considerada.

C. Abordagem terapêutica

Tabela 8. Classificação clínica da HP e respetiva abordagem terapêutica.

Grupo clínico	Estratégia terapêutica
HAP	HAPI, HAPH e HAPF • Doentes com HAPI, HAPH e HAPF que respondem ao teste de vasorreatividade aguda devem ser tratados com doses elevadas de ACC • A manutenção da monoterapia com doses elevadas de ACC é recomendada em doentes com HAPI, HAPH e HAPF das CF I ou II-OMS com melhoria hemodinâmica marcada (perto da normalização) • A terapêutica específica da HAP é recomendada em doentes das CF-OMS III ou IV ou naqueles sem melhoria hemodinâmica após terapêutica com ACC HAP-DTC • Mesmo algoritmo terapêutico que o proposto para os doentes com HAPI • Na esclerose sistémica está recomendado o rastreio anual de HAP com ecocardiografia, DLCO e biomarcadores • Pode ser considerada a anticoagulação oral numa base individual e na presença de predisposição trombofílica • HAP associada a infeção por VIH • Mesmo algoritmo terapêutico que o proposto para os doentes com HAPI, tendo em consideração as comorbilidades e as interações fármaco a fármaco • Não se recomenda o rastreio de HAP em doentes assintomáticos • A anticoagulação não é recomendada por falta de dados relativamente à relação entre eficácia e risco HTPP • Mesmo algoritmo terapêutico que o proposto para os doentes com HAPI, tendo em conta a gravidade da doença hepática • Rastreio ecocardiográfico de HAP em doentes sintomáticos com doença hepática ou hipertensão portal e em todos os candidatos a transplante hepático • Pode ser considerado o transplante hepático em doentes selecionados que respondam bem à terapêutica da HAP • A anticoagulação não é recomendada em doentes com hipertensão pulmonar associada a hipertensão portal HAP associada a cardiopatias congénitas • Oxigenioterapia nos casos em que a SpO_2 ↑ e os sintomas ↓ • Se hiperviscosidade (Htc >65%) → flebotomia com substituição isovolumétrica • Suplementação de ferro na ferropenia • Se trombose da AP ou sinais de insuficiência cardíaca pode considerar-se a anticoagulação oral (na ausência de hemoptises significativas) • O bosentan é recomendado em doentes da CF-OMS III com síndrome de Eisenmenger • Devem ser considerados outros AREs, FFD-5i e prostanoides assim como a terapêutica de combinação de fármacos em doentes com síndrome de Eisenmenger. A utilização de ACC não é recomendada nestes doentes DPVO/HCP • Tratamento exclusivamente em centros com grande experiência em HP devido ao risco de edema pulmonar após início de terapêutica para a HAP • A identificação de uma mutação bi-alélica EIF2AK4 confirma o diagnóstico • Os doentes elegíveis devem ser referenciados a centro de transplantação
HP-DCE	• Terapêutica médica da insuficiência cardíaca • Correção cirúrgica de doença valvular, coronária ou pericárdica
HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia	• Oxigénio, VNI, terapêutica dirigida à doença pulmonar (ex. broncodilatadores) • Terapêutica específica a ponderar quando HP desproporcional à esperada para a doença pulmonar

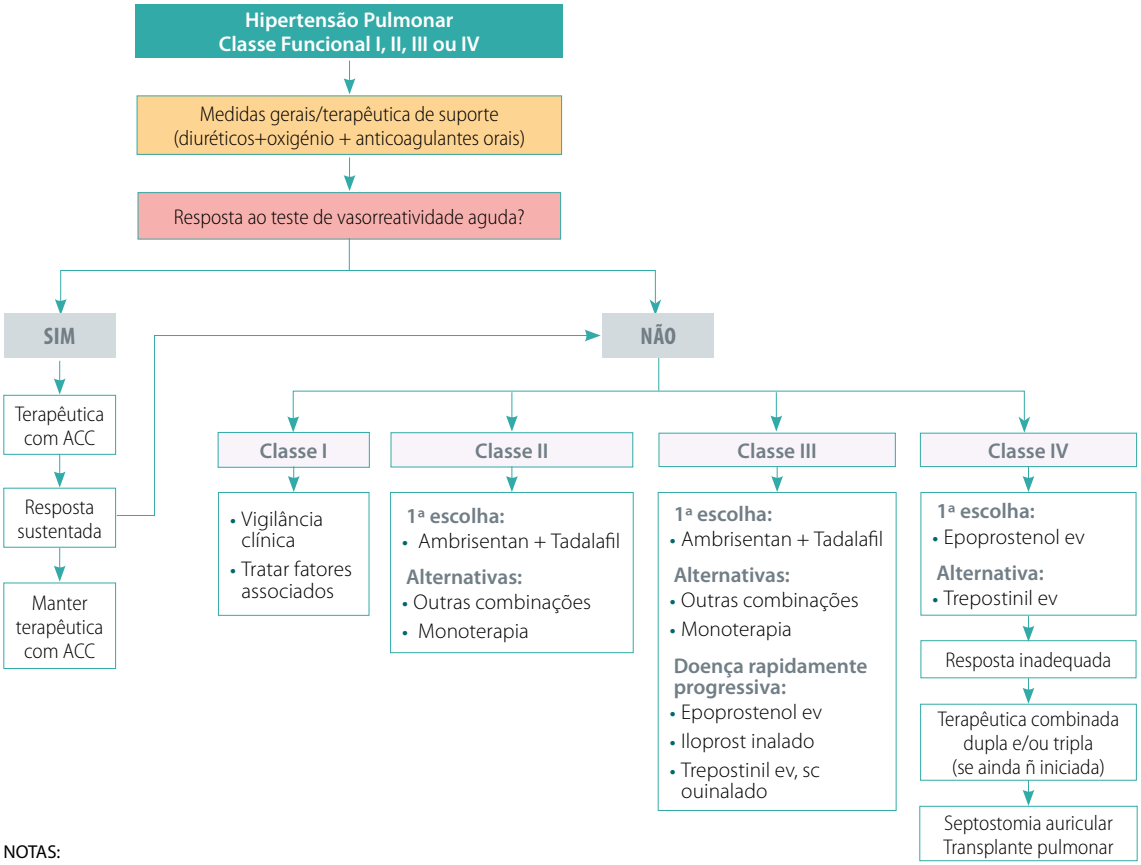
Grupo clínico	Estratégia terapêutica
HPTEC	• Endarterectomia pulmonar (EP) se exequível • Anticoagulação vitalícia • Terapêutica farmacológica específica na doença não operável ou persistência de HP pós-EP • O rastreio de HPTEC em sobreviventes de TEP assintomáticos não é recomendado
HP por mecanismo multifatorial ou desconhecido	• Terapêutica dirigida à doença de base

ACC: antagonista dos canais de cálcio; AP: artéria pulmonar; AREs: antagonistas do recetor da endotelina; CF–OMS: Classe Funcional da Organização Mundial de Saúde; DLCO: Capacidade de difusão do monóxido de carbono; EP: endarterectomia pulmonar; Htc: hematócrito; FFD-5i: inibidores da fosfodiesterase tipo 5; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Com base em *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

D. Algoritmo de tratamento

Figura 4. Algoritmo de tratamento da HAP.



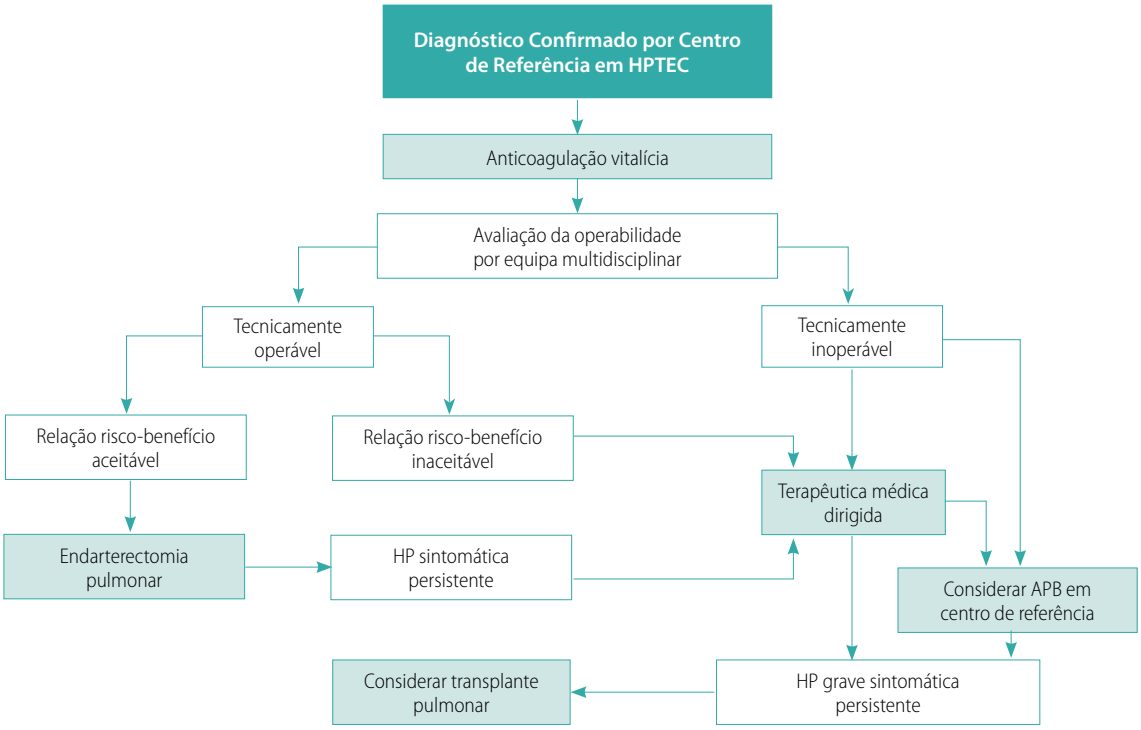
NOTAS:

1. A terapêutica de combinação inicial com ambrisentan + tadalafil provou ser superior à monoterapia inicial com ambrisentan ou com tadalafil ao retardar a falência clínica.
2. Nos doentes de alto risco sem tratamento prévio o epoprostenol ev deve ser prioritário uma vez que, mesmo em monoterapia, reduziu a taxa de mortalidade aos 3 meses.
3. Se resposta inadequada à terapêutica de combinação ou à monoterapia inicial, é recomendada terapêutica de combinação sequencial dupla ou tripla. A combinação do riociguat e dos FFD 5i está contraindicada.
4. Se resposta clínica inadequada à terapêutica médica máxima referenciar o doente para transplantação pulmonar.
5. A septostomia auricular deve ser considerada um procedimento paliativo ou transitório em doentes cujo estado se agrava apesar da terapêutica médica máxima.

APB: angioplastia pulmonar com balão.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

Figura 5. Algoritmo de tratamento da HPTEC.



E. Fármacos

Tabela 9. Características dos fármacos usados no tratamento da HAP.

Fármaco	Via de administração	Dose (adulto)	Semivida
Análogos da prostaciclina e agonistas do recetor da prostaciclina			
Epoprostenol	Perfusão contínua via CVC	1 a 12 ng/Kg/min Titulável a cada 1-2 semanas até resposta e/ou toxicidade	3-5 min (dose única) 15 min (perfusão contínua)
Iloprost	Inalatória	2,5 a 5 mcg, 6 a 9od	20-30 min (semivida do efeito de vasodilatação pulmonar)
Treprostinil	Perfusão contínua SC ou via CVC	0,625 a 1,25 ng/Kg/min Titulável a cada 1-2 semanas até resposta e/ou toxicidade	4 h
	Inalatória	1 a 3 inalações (6-18 mcg), 4od A dose de manuteção pode ser gradualmente titulada até 9 inalações (54 mcg) 4od	4h
Beraprost	Oral	60-180 mcg/dia 3od	35-40 min
Selexipag	Oral	200-1600 mcg, 2od Titulável a cada 1-2 semanas até resposta e/ou toxicidade	0,8-2,5h (selexipag) 6,2 a 13,5h (metabolito ativo)

Fármaco	Via de administração	Dose (adulto)	Semivida
Antagonistas do recetor da endotelina			
Ambrisentan	Oral	5-10 mg/dia	9h
Bosentan	Oral	62,5 a 125 mg 2od Ajustes de dose para baixo peso ou interações medicamentosas	5h
Macitentan	Oral	3-10 mg/dia	14-18h
Estimuladores da guanilato ciclase			
Riociguat	Oral	0,5-1 mg 3od Titulável de 0,5 mg 3od a cada 2 semanas até resposta/toxicidade **Dose máxima:** 2,5 mg 3od	12h
Inibidores da 5-fosfodiesterase			
Sildenafil	Oral	20 mg 3od	4h
	EV	10 mg 3od Ajuste de dose para interações medicamentosas	4h
Tadalafil	Oral	40 mg/dia Ajuste de dose para interações medicamentosas	35h
Vardenafil	Oral	5 mg 2od	4-6h
Antagonistas dos canais de cálcio*			
Amlodipina	Oral	2,5 mg 1id Titular de forma progressiva e cautelosa até dose máxima tolerada **Dose máxima:** 20 mg/dia	30-50h
Diltiazem libertação prolongada	Oral	60 mg 3od Titular de forma progressiva e cautelosa até dose máxima tolerada **Dose máxima:** 720 mg	6-9h
Nifedipina	Oral	30 mg 2od Titular de forma progressiva e cautelosa até dose máxima tolerada **Dose máxima:** 240 mg/dia	7h

* A escolha do antagonista dos canais de cálcio tem em conta a fequência cardíaca de base do doente. A bradicardia relativa favorece a escolha de nifedipina e amlodipina. A taquicardia relativa favorece a escolha do diltiazem.

Seguimento

Os doentes com HAP devem manter vigilância clínica apertada pela equipa de um centro de referência de hipertensão pulmonar e, sempre que se justifique, pelo internista e/ou equipa de saúde da sua área de residência.

A vigilância efetuada no centro de referência depende do tipo de HP, situação clínica do doente, do tipo de terapêutica instituída e da resposta à mesma. Tem como principais objetivos:

1. Avaliar a resposta ao tratamento;
2. Prevenir e tratar complicações da doença e da terapêutica;
3. Detetar precocemente o agravamento clínico;
4. Ajustar a terapêutica de acordo com a evolução.

Tabela 10. Avaliação e calendarização sugeridas para o seguimento de doentes com HAP.

	Basal	3 – 6 meses	6 – 12 meses	3 – 6 meses após alterações terapêuticas	Agravamento clínico
Avaliação médica e determinação da classe funcional	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
T6MM/*Score* de dispneia de *Borg*	+	+	+	+	+
Prova de esforço cardiorrespiratório	+		+		+

	Basal	3 – 6 meses	6 – 12 meses	3 – 6 meses após alterações terapêuticas	Agravamento clínico
Ecocardiografia	+		+	+	+
AL básica	+	+	+	+	+
AL alargada	+		+		+
Gasometria	+		+	+	+
CCD	+		+	+	+

AL: avaliação laboratorial; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AREs: antagonistas do recetor da endotelina; BNP: peptídeo natriurético auricular tipo B; CCD: cateterismo cardíaco direito; CF: classe funcional; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiografia; GM: gasometria; PECR: prova de esforço cardiorrespiratória; T6MM: teste de 6 minutos de marcha; TSH: hormona estimulante da tiroide; INR: international normalized ratio; NT-proBNP: terminal N da pró-forma do peptídeo natriurético cerebral tipo B.

[a]Intervalos a ajustar de acordo com as necessidades do doente. [b]A avaliação laboratorial básica inclui hemograma, INR (nos doentes submetidos a administraçãocom antagonistas da vitamina K), creatinina sérica, sódio, potássio, ALT/AST (em doentes submetidos a AREs), bilirrubina e BNP/NT-proBNP. [c]A AL alargada inclui a AL básica mais TSH, troponina, ácido úrico, níveis de ferro (ferro, ferritina, recetor solúvel da transferrina) e outras variáveis de acordo com as necessidades individuais do doente. [d]Do sangue arterial ou do sangue capilar arterial; podem ser substituídas por saturação periférica de oxigénio em doentes estáveis ou se a gasometria não estiver disponível. [e]Deve ser considerado. [f]Alguns centros fazem os CCDs em intervalos regulares durante o seguimento.

Adaptado de *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67.*

A vigilância pelo internista/equipa de saúde da área de residência tem como objetivos:

1. Garantir o cumprimento das medidas gerais recomendadas;
2. Assegurar cuidados e estabelecer a ligação com o centro de referência quando necessário e se por qualquer motivo o doente não o puder fazer.

Critérios de referenciação para centros de referência em hipertensão pulmonar

1. Todos os doentes com HAP;
2. Casos de HP-DCE com componente pré-capilar grave devem ser referenciados para avaliação diagnóstica completa e decisão terapêutica individual;
3. Na HP-DPOC a referenciação deve ser considerada para os doentes com sinais de HP grave/falência VD grave com o objetivo de uma terapêutica personalizada.

Critérios de alta da consulta

1. Após referenciação para centro de referência em hipertensão pulmonar se as comorbilidades/doença subjacente não implicarem seguimento conjunto.

Fármacos com Ação Cardiovascular Usados em Ambulatório

Paulo Almeida (CHBV)

Introdução

Dificilmente um fármaco não terá algum efeito cardiovascular. Dada a complexidade deste tema, o autor, baseando-se no prontuário terapêutico, optaram por abordar as principais classes de fármacos com ação primariamente cardiovascular de uma forma objetiva a fim de uma pesquisa rápida, na consulta, por um interno de Medicina Interna. Apesar disso, dadas as diferentes indicações terapêuticas e os vários mecanismos de ação, ressalva-se que a classificação de fármacos em grupos estanques reveste-se de grande dificuldade sendo, por vezes, discutível. Tendo em consideração a vertente de ambulatório deste manual, aborda-se apenas fármacos utilizados nesse contexto.

Ainda assim, tanto pelas características fundamentais da Medicina Interna como pelas peculiaridades do sistema cardiovascular, realça-se que a abordagem terapêutica deverá ser holística, integrada e particularizada. Para além disso, relembra-se que a recomendação sistemática de adoção de estilos de vida saudável é basilar em qualquer intervenção terapêutica. Com efeito, a terapêutica cardiovascular engloba, genericamente, a prevenção da situação patológica, a remoção da causa precipitante, a correção dos mecanismos de adaptação subjacentes e o controlo do estado clínico *per se*. Assim, recomenda-se a leitura dos capítulos específicos de cada patologia para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e subsequente melhor orientação terapêutica.

Tabela 1. Principais classes dos fármacos com ação cardiovascular.

1. Cardiotónicos	**1.1.** Digitálicos
	1.2. Simpaticomiméticos
2. Antiarrítmicos	**2.1.** Bloqueadores dos canais de sódio
	2.2. Bloqueadores adrenérgicos β
	2.3. Prolongadores da repolarização
	2.4. Bloqueadores dos canais de cálcio
3. Diuréticos	**3.1.** Tiazídicos e análogos
	3.2. De ansa
	3.3. Poupadores de potássio
4. Modificadores do eixo renina angiotensina	**4.1.** Inibidores da enzima de conversão da angiotensina I
	4.2. Antagonistas dos recetores da angiotensina II
	4.3. Inibidores da renina
	4.4. Inibidor da neprilisina e ARA
5. Bloqueadores dos canais de cálcio	
6. Depressores da atividade adrenérgica	**6.1.** Bloqueadores beta
	6.2. Agonistas alfa 2 centrais
7. Vasodilatadores/Antianginosos	

Cardiotónicos

Os **cardiotónicos** são substâncias com efeito inotrópico positivo, tais como as aminas simpaticomiméticas e os digitálicos. A **digoxina** e a **metildigoxina** são atualmente os digitálicos utilizados, sendo a sua excreção principalmente renal. As aminas simpaticomiméticas, como a dopamina e a dobutamina, apenas são utilizadas por via endovenosa, em meio hospitalar e exigem monitorização, não sendo abordadas neste capítulo. Por outro lado, a **etilefrina** e a **midodrina** são simpaticomiméticos que podem ser utilizados por via oral em certos casos de hipotensão sintomática, em regime de ambulatório.

Digoxina e metildigoxina

Mecanismo de ação e características

Inibem a ATPase Na^+/K^+ ao nível do miócito cardíaco, fibras de Purkinje e outros tecidos. Exercem múltiplas ações diretas e indiretas no sistema cardiovascular com consequências terapêuticas (ionotrópicas e antiarrítmicas) e toxicológicas (arritmogenicidade) no sistema nervoso, gastrointestinal e renal.

Indicações

Fibrilação e flutter auriculares, sobretudo se associadas a insuficiência cardíaca de predomínio sistólico.

Contraindicações e precauções

Síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular, bloqueios auriculoventriculares de 2º e 3º grau, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e situações de hipercalcemia e hipocaliemia significativas.

Reações adversas

Efeitos gastrointestinais: náuseas, vómitos, anorexia e diarreia (estes dois últimos são sintomas precoces num contexto de intoxicação digitálica).

Efeitos no sistema nervoso: nevralgias, cefaleias, tonturas, sonolência, desorientação e alucinações. Ginecomastia e diminuição da síntese de gonadotrofinas. Diplopia, escotomas, discromatopsia (sugestiva de intoxicação).

Efeitos cardiovasculares: bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares (1º, 2º ou 3º grau), extrassístoles supraventriculares e ventriculares (muitas vezes em bigeminismo).

A **intoxicação digitálica** é um diagnóstico sobretudo clínico e é uma situação de risco, tanto maior quanto mais comprometido estiver o equilíbrio hidroeletrolítico, devendo-se corrigir a desidratação e a hipocaliemia se presentes. Pode haver necessidade de utilização de fenitoína ou de bloqueadores beta (no tratamento das extrassístoles e taquicardias), da lidocaína (em situações de taquicardia ventricular), da atropina (na ocorrência de bloqueios auriculoventriculares) ou de Fab *(fragments anti-binding)*.

Interações

Substâncias que diminuem a excreção renal (como verapamilo, diltiazem, quinidina, propafenona e amiodarona), com potencial bradicardizante (diltiazem e bloqueadores beta), que aumentem a probabilidade de reações adversas (fármacos depletores de potássio e de magnésio - diuréticos), com possibilidade de gravar as perturbações de ritmo induzidas pelos digitálicos (antidepressores tricíclicos, os simpaticomiméticos e os antiarrítmicos) ou que diminuam a sua absorção (antiácidos, colestiramina e a metoclopramida).

Posologia

Digoxina:

- Dose de digitalização: 0,75-1,25 mg/dia
- Dose de manutenção: 0,125-0,5 mg/dia

Na insuficiência renal, a dose deve ser reduzida em função da *clearance* da creatinina.

Metildigoxina:

- Dose de digitalização: 0,3 a 0,6 mg/dia, durante três dias
- Dose de manutenção: 0,1 a 0,2 mg/dia

Etilefrina e midodrina

Mecanismo de ação e características

Agonistas adrenérgicos.

Indicações

Hipotensão arterial sintomática.

Contraindicações e precauções

Doença coronária, hipertiroidismo, hipertensão arterial (HTA), cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmias, glaucoma, hipertrofia prostática com retenção urinária, feocromocitoma.

Reações adversas

Arritmia cardíaca (particularmente taquicárdica), palpitações, pré-cordialgia, subida da tensão arterial para valores indesejáveis, ansiedade, angústia, insónias, tremores e sudação.

Interações

Potenciação de efeito se for administrada simultaneamente com outras substâncias simpaticomiméticas, antidepressores tricíclicos ou mineralocorticoides.

Posologia

- **Etilefrina**: 5 a 10 mg, 3 vezes/dia (10 gotas = 5 mg)
- **Midodrina**: 2,5 a 5 mg/dia em duas frações

Antiarrítmicos

A classificação de Vaughan-Williams (Tabela 3) divide os antiarrítmicos segundo critérios eletrofisiológicos, apesar de algumas limitações (fármacos com ações que abrangem mais do que um grupo da classificação ou outros que não são considerados). Realçam-se duas importantes características comuns aos antiarrítmicos: o efeito potencial pró-arrítmico e a possibilidade de interação com outros fármacos, aumentado a possibilidade de efeitos laterais. Tendo em consideração a sua elevada utilização, os autores abordarão apenas a propafenona e a amiodarona.

Tabela 2. Classificação dos antiarrítmicos segundo mecanismo de ação.

2.1. Classe I - Bloqueadores dos canais de sódio	Classe Ia (tipo quinidina)	
	Classe Ib (tipo lidocaína)	
	Classe Ic (tipo flecainida)	Flecainida **Propafenona**
2.2. Classe II - Bloqueadores adrenérgicos β		Sotalol
2.3. Classe III - Prolongadores da repolarização		**Amiodarona**
2.4. Classe IV - Bloqueadores dos canais de cálcio		Diltiazem Verapamilo

Propafenona

Mecanismo de ação e características

Diminuição da velocidade de condução em todas as regiões do coração e também nas vias "acessórias" (síndrome de Wolff-Parkinson-White) através da diminuição da corrente rápida de iões sódio e da corrente lenta de iões cálcio. Com efeito ionotrópico negativo, causa bloqueio beta significativo. A eliminação faz-se por via hepática e renal (1%).

Indicações

Taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White e disritmias ventriculares não sustentadas em doentes com função ventricular esquerda conservada.

Contraindicações e precauções

Síndrome de QT longo, insuficiência cardíaca (IC) descompensada, bloqueios auriculoventriculares de 2º e 3º graus, bloqueios intraventriculares e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Evitar na gravidez e no aleitamento.

Reações adversas

Agravamento de IC e efeito pró-arrítmico. Náuseas, vómitos, alterações do paladar, rubor facial, prurido, tonturas, tremor, visão turva, secura de boca, hipotensão postural e obstipação.

Interações

Aumenta as concentrações séricas e os efeitos dos bloqueadores beta, da digoxina, da teofilina e da varfarina.

Os antidepressores tricíclicos, o ritonavir e a terfenadina aumentam o risco de arritmias ventriculares, se usados concomitantemente.

Posologia

- Via oral: 450 a 600 mg/dia (150 mg 3 vezes/dia, ou 300 mg 2 vezes/dia)
- Ajuste da dose se prolongamento do QRS ou do QT, insuficiência hepática (IH) ou renal (IR). Controlo eletrocardiográfico pode ser importante

Amiodarona

Mecanismo de ação e características

Prolonga a repolarização, aumentando a duração do potencial de ação e do período refratário em todo o tecido de condução. Tem efeito inotrópico negativo ligeiro e vasodilatação periférica. Acumula-se no fígado, tecido adiposo, pulmão e pele.

Indicações

Fibrilação e flutter auriculares; taquicardia supraventricular; síndrome de Wolff-Parkinson- White; prevenção da recorrência da taquicardia e fibrilação ventriculares.

Contraindicações e precauções

Bloqueios auriculoventricular e sinoauricular, bradicardia sinusal, disfunção tiroideia, hipotensão arterial marcada, IC e insuficiência respiratória graves. Gravidez e lactação.

Reações adversas

Infiltrados e fibrose pulmonares; disfunção tiroideia (hipotiroidismo e hipertiroidismo); alterações oftalmológicas (depósitos na córnea, nevrite ótica, fotofobia, turvação da visão, fotossensibilidade); neuropatia periférica; bloqueios auriculoventriculares e intraventriculares; alterações hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica, raramente anemia aplástica); vasculite; epididimite.

Interações

Cimetidina, propafenona e outros antiarrítmicos aumentam os efeitos da amiodarona, enquanto que a colestiramina os reduz. A amiodarona aumenta os efeitos da ciclosporina, digoxina, fenitoína, teofilina e varfarina. Os antidepressivos tricíclicos, cloroquina, fenotiazinas, haloperidol, ritonavir e terfenadina podem favorecer a ocorrência de arritmias ventriculares, se utilizados concomitantemente.

Posologia

- Via oral - Dose inicial: 200 mg 3 vezes/dia (cerca de uma semana)
- Dose de manutenção: 100 a 400 mg/dia. Em média: 200 mg 1 vez/dia

Dado a longa semivida plasmática, demora a atingir efeito antiarrítmico máximo e existe o risco de excessivas concentrações plasmáticas e tecidulares com inerente potencial tóxico. Assim, a dose deverá ser ajustada regularmente.

Diuréticos

Os diuréticos promovem a excreção renal de água e eletrólitos e estão indicados no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e na remoção de edemas. São geralmente eficazes, capazes de reduzir a morbimortalidade cardiovascular, de baixo custo relativo, de fácil manuseamento e bem tolerados, mesmo no doente idoso. Os diuréticos mais vulgarmente utilizados no ambulatório são as **tiazidas** e seus análogos, os diuréticos da **ansa** e os **poupadores de potássio**. Quando utilizados em associação com

outros anti-hipertensores, os diuréticos tiazídicos e homólogos, bem como os diuréticos da ansa, exibem efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos, pelo que alguns integram numerosas associações em dose fixa.

Tabela 3. Classificação dos diuréticos.

3.1. Tiazidas e análogos	• Clorotalidona • Indapamida • Metolazona • Xipamida
3.2. Diuréticos de ansa	• Furosemida • Torasemida
3.3. Diuréticos poupadores de potássio	• Eplerenona • Espironolactona

Tiazidas e análogos

Grupo de diuréticos de potência moderada onde estão incluídos um conjunto de fármacos de estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, politiazida) e outros fármacos (clorotalidona, indapamida, metolazona e xipamida). Atualmente não existe no mercado nenhuma tiazida isolada. Ainda assim, a hidroclorotiazida surge em muitas associações em dose fixa, juntamente com outro anti-hipertensor ou diurético.

Mecanismo de ação e características

Inibição da reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal.

A ação anti-hipertensora resulta da redução do volume extracelular e do efeito vasodilatador direto. Para além disso, inibem a excreção do cálcio e podem reduzir o risco de osteoporose. O efeito diurético inicia-se 1 a 2 horas após a administração, mantendo-se por 12 a 24 horas. Os diferentes fármacos do grupo têm eficácia e segurança semelhantes, distinguindo-se pela sua semivida e pelo efeito vasodilatador.

Indicações

HTA, IC ligeira a moderada, nefrolitíase causada por hipercalciúria idiopática e na diabetes insípida nefrogénica. A indapamida apenas está indicada na HTA.

Contraindicações e precauções

Precaução em doentes com hipercalcemia, história de gota, cirrose hepática (risco aumentado de hipocaliemia), IR (risco de agravamento da função renal), diabéticos e em casos de hiperaldosteronismo.

Contraindicados quando a função hepática está muito comprometida e na gravidez. Perdem eficácia com a deterioração da função renal (taxa de filtração glomerular <30 ml/min), exceto no caso da metolazona, cuja eficácia parece manter-se.

Reações adversas

São dependentes da dose (habitualmente têm incidência e gravidade modestas).

Alterações metabólicas: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, alterações do perfil lipídico.

Desequilíbrios eletrolíticos: alcalose hipoclorémica, Hiponatrémia,hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia.

Outras: alterações hematológicas, gastrointestinais (anorexia) ou neurológicas (cefaleias, tonturas, reações de fotossensibilidade, alterações da visão, parestesias); hipotensão postural e impotência.

Metolazona: também pode causar palpitações, dores torácicas e calafrios.

Interações

Digitálicos (devido a hipocaliemia), antiarrítmicos (aumento da toxicidade cardíaca dos antiarrítmicos das classes IA, IC e III e diminuição de eficácia dos antiarrítmicos da classe IB), sais de lítio (aumento dos níveis plasmáticos de lítio e risco de toxicidade), terfenadina (aumento da incidência de arritmias ventriculares) e moduladores do eixo renina- angiotensina (aumento do efeito hipotensor).

Posologia

São administrados de preferência de manhã, para a diurese não interferir com o sono.

Clorotalidona	• Edema: 50 a 100 mg/dia conforme a gravidade (tratamento inicial); • 50 a 100 mg 3 vezes/semana (tratamento de manutenção) – é possível a administração em dias alternados devido ao longo t½ • HTA: 25 a 50 mg/dia
Indapamida	• Edema: 2,5 mg/dia até 5 mg/dia após 1 semana de tratamento • HTA: 1,25 a 2,5 mg/dia
Metolazona	Por via oral, apresenta uma biodisponibilidade entre 40 a 65% • Edema: 5 a 10 mg/dia até 20 mg/dia após 1 semana de tratamento • HTA: 2,5 a 5 mg/dia. Ao fim de 3 semanas, a dose de manutenção poderá ser de 5 mg em dias alternados
Xipamida	• Edema: 40 mg/dia (tratamento inicial); 20 mg/dia até 80 mg/dia (tratamento de manutenção) • HTA: 10 a 20 mg/dia

Diuréticos de ansa

Mecanismo de ação e características

Diuréticos de potência elevada que inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle. Exercem, também, efeitos vasculares (venodilatação e redução da resistência vascular renal).

Indicações

Estados edematosos por doença cardíaca, hepática ou renal, inclusive refratários ao tratamento com tiazidas; IC congestiva; situações de oligúria (em caso de IR aguda ou crónica); tratamento urgente de hipercalcemia; HTA.

Contraindicações e precauções

Precaução em doentes com hiperplasia da próstata (risco de retenção urinária aguda) e durante a gravidez (pelo aumento da excreção de cálcio e riscos de descalcificação).

Contraindicados na falência renal causada por fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos e em casos de IR associada a coma hepático.

Reações adversas

Desequilíbrios eletrolíticos (mais comuns): hipocaliémia, aumento da excreção de cálcio e alcalose hipoclorémica;

Outras: cefaleias, hipotensão, sede, fadiga, oligúria, arritmias, perturbações gastrintestinais, cãibras, hiperglicemia/glicosúria e hiperuricemia.

Menos comum: *rash* cutâneo, reações de fotossensibilidade, ototoxicidade e, em doses altas, pancreatite e icterícia colestática.

Interações

Cefalosporinas (aumento da nefrotoxicidade), aminoglicosídeos e outros fármacos ototóxicos (aumento da ototoxicidade), antiepiléticos (redução de efeito antiepilético) e anti-inflamatórios não esteroides (diminuição do efeito diurético).

Posologia

Furosemida	• Edema: 20 e 120 mg/dia ou em dias alternados, de acordo com a resposta; para efeitos durante 24 horas é necessária administração em várias (2-3) tomas diárias (devido à curta semivida plasmática) • HTA: 40 a 80 mg/dia
Torasemida	• Edema, insuficiência cardíaca, renal ou hepática: dose inicial e de manutenção de 5 mg/dia em toma única até 10 mg/dia

Diuréticos poupadores de potássio

Mecanismo de ação e características

Diuréticos fracos que funcionam como antagonistas competitivos do recetor da aldosterona ao nível do citoplasma da célula principal (inibindo a reabsorção de sódio e a excreção de potássio) no túbulo coletor.

Indicações

Espironolactona: edemas refratários em doentes com IC, síndrome nefrótica ou cirrose hepática; hiperaldosteronismo; HTA resistente ou refratária; prevenção da hipocaliemia resultante da utilização prolongada de diuréticos (tiazidas e diuréticos da ansa).

Eplerenona: insuficiência cardíaca e hiperaldosteronismo sobretudo em doentes com intolerância (ex. por ginecomastia) à espironolactona.

Contraindicações e precauções

Contraindicados em situações de hipercaliemia e insuficiência renal (ClCr <50 ml/min).

Espironolactona: evitar na gravidez.

Eplerenona: insuficiência hepática grave (classe C de *Child-Pugh*).

Reações adversas

Hipercaliemia (mais frequente em idosos, diabéticos ou insuficientes renais ou hepáticos), tonturas, alterações gastrointestinais (náuseas, diarreia), *rash* cutâneo, hipotensão.

Espironolactona: Hiponatrémia, parestesias, prurido, cefaleias, ataxia e confusão mental; efeitos antiandrogénicos (risco de ginecomastia) justificando a substituição pela eplerenona (menos eficaz).

Interações

Precaução com os antagonistas do eixo renina-angiotensina e suplementos de potássio.

Espironolactona: digitálicos (aumento da toxicidade).

Eplerenona: itraconazol, cetoconazol, claritromicina, ritonavir, nalfinavir. Evitar o uso com lítio, ciclosporina e tacrolímus.

Posologia

Espironolactona	• Edema, insuficiência cardíaca, HTA resistente: 12,5 a 50 mg/dia, com vigilância da calemia e da função renal, ajustada de acordo com a gravidade e com a razão sódio/potássio urinários (doses maiores quando a razão for inferior à unidade) • Hiperaldosteronismo: 100 a 400 mg/dia
Eplerenona	• Iniciar com 25 mg/dia. Posteriormente (cerca de 4 semanas depois), passar a 50 mg/dia, se necessário

Modificadores do eixo renina-angiotensina

Existem várias possibilidades de intervenção farmacológica com o objetivo de reduzir a atividade do sistema renina-angiotensina (SRA). As três classes farmacológicas mais conhecidas são: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs), os bloqueadores seletivos dos recetores AT[1] da angiotensina II (ARAs) e os inibidores da renina. Todos estes fármacos, para além dos efeitos anti-hipertensores, têm um perfil metabólico seguro e são capazes de exercer efeitos benéficos sistémicos, nomeadamente na resistência à insulina, albuminúria e hipertrofia ventricular esquerda. Mais recentemente foi introduzida uma nova classe de fármacos que associa um inibidor da neprilisina com um bloqueador dos recetores AT1 da angiotensina II (INRA).

Tabela 4. Mecanismos de ação dos fármacos modificadores do eixo renina-angiotensina.

4.1. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs)	• Captopril • Cilazapril • Enalapril • Fosinopril • Imidapril • Lisinopril • Perindopril • Quinapril • Ramipril • Trandolapril • Zofenopril
4.2. Antagonistas dos recetores AT[1] da angiotensina II (ARAs)	• Azilsartan • Candesartan • Eprosartan • Irbesartan • Losartan • Olmesartan • Telmisartan • Valsartan
4.3. Inibidores da renina	• Aliscireno
4.4. Inibidor da neprilisina e ARA (INRA)	• Sacubitril/valsartan

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Mecanismo de ação e características

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina I. Com exceção do captopril e do lisinopril, todos os IECAs disponíveis são pró-fármacos, que são hidrolisados no fígado e convertidos nos respetivos produtos ativos. Todos exibem uma boa absorção oral. A maioria é excretada pelo rim (embora alguns, como o fosinopril, apresentem também excreção hepática).

Indicações

HTA (1ª linha); IC; disfunção ventricular pós-enfarte; prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas.

Contraindicações e precauções

Contraindicados: estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único); gravidez; hipersensibilidade (ex: antecedentes de angioedema a qualquer IECA).

Precaução: IH (especialmente os pró-fármacos) e na IR (sendo que o imidapril deverá ser evitada em situação com ClCr <30ml/min). O seu uso deve ser evitado na lactação.

Nos doentes com IR, recomenda-se monitorização periódica da função renal e do potássio sérico e ajuste da dose se necessário.

Reações adversas

Hipotensão arterial (especialmente com a primeira dose), palpitações, taquicardia, tosse e disgeusia (principalmente com captopril). Estão descritas alterações hematológicas (neutropenia, anemia e trombocitopenia), manifestações cutâneas e reações alérgicas, (como angioedema). Em doentes com IC descompensada, estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral com rim único) ou hipotensão marcada, pode ocorrer proteinúria (por vezes com características nefróticas), hipercaliemia e aumento dos valores da ureia e da creatinina, devido à hipoperfusão renal grave.

Interações

AINEs (reduzem efeito anti-hipertensor e podem causar lesão renal aguda); diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e outros inibidores do SRA (podem aumentar o risco de hipercaliemia e de agravamento da função renal); lítio (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas); neurolépticos e antidepressores (risco acrescido de hipotensão ortostática); insulina e antidiabéticos orais (possibilidade de diminuição dos valores de glicemia).

Imidapril: rifampicina pode diminuir a concentração sérica. O uso concomitante de alopurinol, citostáticos e corticosteroides favorece a ocorrência de leucopenia.

Lisinopril: digoxina pode aumentar a concentração plasmática do lisinopril.

Ramipril: corticosteroides, imunossupressores e alopurinol aumentam o risco de alterações hematológicas.

Posologia

Captopril	• 12,5 a 150 mg/dia, em doses repartidas • HTA: 50 a 100 mg/dia • Nefropatia diabética: 75 a 100 mg/dia • IC: 75 a 150 mg/dia (dose inicial: 6,25 ou 12,5 mg, 3 vezes/dia) • Administrado fora das refeições (alimentos reduzem biodisponibilidade)
Cilazapril	• 2,5 a 5 mg 1 vez/dia (dose inicial: 1,25 mg)
Enalapril	• 10 a 40 mg, 1 vez/dia (dose inicial 20 mg/dia na HTA; 2,5 mg/dia na IC)
Fosinopril	• 10 a 40 mg, 1 vez/dia (dose inicial 20 mg/dia; 10 mg/dia na IC) • A IR ou IH não implica ajuste de dose (dupla via de excreção)
Imidapril	• 5 a 20 mg/dia - se resposta inadequada subir para 10 mg após 3 semanas • Nos idosos e na IH a dose inicial deverá ser 2,5 mg/dia
Lisinopril	• 10 a 60 mg/dia (dose inicial 10 mg/dia na HTA; 2,5 a 5 mg/dia na IC)
Perindopril	• 2 a 10 mg, 1 vez/dia (dose inicial no idoso com HTA e na IC 2 mg/dia)
Quinapril	• 10 a 80 mg/dia (dose inicial 10 mg/dia; 5 mg, 2 vezes/dia na IC)
Ramipril	• 1,25 a 10 mg, 1 vez/dia (dose inicial 2,5 mg/dia ou 1,25 mg/dia se concomitantemente com diuréticos)
Trandolapril	• 0,5 a 4 mg/dia (dose inicial 0,5 mg na IC)
Zofenopril	• HTA: 30 mg/dia (dose inicial 7,5 mg a 15 mg/dia; dose máxima 60 mg/dia) • Enfarte de miocárdio: dose inicial 7,5 mg/dia, 2 vezes/dia – aumentar até 30 mg, 2 vezes/dia (por volta do 5º dia)

Antagonistas dos recetores AT1 da angiotensina II (ARAS)

Mecanismo de ação e características

Bloqueio dos recetores AT_1 da angiotensina II. Contrariamente aos IECAs, não interferem na biotransformação da bradicinina, pelo que não parecem provocar tosse ou edema angioneurótico. Produzem um bloqueio potencialmente mais completo do SRA do que os IECAs, uma vez que existem, a nível tecidular, vias enzimáticas alternativas de síntese de angiotensina II que não são sensíveis ao bloqueio pelos IECAs. As moléculas de angiotensina deslocam-se assim dos recetores AT1 para os AT2, levando à libertação de óxido nítrico e a ações vasodilatadoras e antiproliferativas que poderão reforçar os benefícios cardiovasculares. Todos os antagonistas são muito semelhantes entre si: boa absorção oral, excelente tolerabilidade, comodidade posológica (1 toma diária), eficácia, excreção dupla renal e hepática e intensa ligação às proteínas plasmáticas.

Indicações

HTA (1ª linha); IC; disfunção ventricular pós-enfarte (especialmente quando há intolerância aos IECAs); prevenção da nefropatia diabética.

Contraindicações e precauções

Evitar na gravidez, no aleitamento e em doentes que apresentem depleção de volume. Precaução nos casos de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose aórtica, estenose mitral (devido ao efeito vasodilatador); estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único) e na IR.

Nos doentes com IR, recomenda-se monitorização periódica da função renal e do potássio sérico e ajuste da dose se necessário.

Reações adversas

Geralmente bem tolerados. Porém pode ocorrer cefaleias, tonturas, astenia, mialgias e hipercaliemia.

Interações

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e outros inibidores do SRA (podem aumentar o risco de hipercaliemia e de agravamento da função renal); AINEs (reduzem efeito anti-hipertensor e podem causar lesão renal aguda); lítio (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas).

Posologia

Azilsartan	• HTA: 40 a 80 mg/dia • Se IR ligeira a moderada não é necessário ajustamento da dose
Candesartan	• HTA: 4 a 16 mg/dia (em média 8 mg/dia) • IC: dose inicial de 4 mg/dia (subida progressiva) • Se IR ou IH, a dose inicial é de 2 mg/dia
Eprosartan	• 600 mg/dia, em dose única • Reduzir a dose para metade na IR e IH moderada; evitar na IH grave
Irbesartan	• 150 a 300 mg/dia • Se IR em hemodiálise, a dose inicial deve ser mais baixa (75 mg/dia)
Lorsartan	• HTA: 25 a 100 mg/dia • Se depleção de volume, IR (classe III ou IV) ou IH recomenda-se 25 mg/dia • IC: a dose inicial é de 12,5 mg/dia (subida progressiva)
Olmesartan	• Dose inicial de 10 mg/dia (podendo-se aumentar até 40 mg/dia)
Telmisartan	• 20 a 80 mg/dia (dose média: 40 mg/dia)
Valsartan	• HTA: 80 mg/dia (até 160 mg/dia) • Se IR ligeira a moderada iniciar com 40 mg/dia • IC: iniciar com 20 mg duas vezes por dia

Inibidores da renina - aliscireno

Mecanismo de ação e características

Inibe a renina, bloqueando o SRA.

Indicações

HTA.

Contraindicações e precauções

Gravidez e lactação; antecedentes de angioedema.

Reações adversas

Hipercaliemia, hiperuricemia, gota, litíase renal, diarreia, angioedema e reações alérgicas (tais como edema da face e dos lábios, exantema).

Interações

Reduz as concentrações plasmáticas de furosemida. Possível interação com ciclosporina, atorvastatina, verapamilo e cetoconazol. A biodisponibilidade do aliscireno pode diminuir na presença de hipericão e rifampicina (indutores da glicoproteína P).

Não deve ser usado concomitantemente com IECAs ou ARAs em doentes com *Diabetes mellitus* e/ou IR moderada a grave.

Posologia

- 150 mg/dia; se necessário, aumentar a dose para 300 mg/dia.

Inibidor da neprilisina e ARA (INRA) – sacubitril/valsartan

Mecanismo de ação e características

Inibidor da neprilisina (via LBQ657, o metabolito ativo do pró-fármaco sacubitril) e do recetor AT_1 da angiotensina II (via valsartan). Os benefícios cardiovasculares são atribuídos ao aumento de péptidos que são degradados pela neprisilina, tais como péptidos na-

triuréticos (com subsequente vasodilatação, natriurese, diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina, redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertróficos e anti-fibróticos) e pela inibição simultânea dos efeitos da angiotensina II.

Indicações

IC crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.

Contraindicações e precauções

Precauções: estenose da artéria renal; doentes com classificação funcional IV de NYHA; IR moderada ou grave (TFGe 15-60 ml/min/1,73 m^2); IH moderada (*Child-Pugh* B).

BNP não é biomarcador adequado de IC (substrato da neprilisina, devendo ser substituído pelo NT-proBNP).

Contraindicação: potássio sérico >5,4 mmol/L; pressão arterial sistólica <100 mmHg; IR terminal (TFGe <15 ml/min/1,73 m^2); IH grave, cirrose biliar ou colestase (*Child-Pugh* C); administração concomitante de IECA ou ARA (não deverá ser iniciado até 36h após descontinuação da terapêutica com IECA devido ao risco de angioedema); angioedema hereditário ou idiopático; história de angioedema a IECA ou ARA; uso concomitante de aliscireno se DM ou IR; 2º e 3º trimestre da gravidez.

Reações adversas

Hipotensão, agravamento da função renal, hipercaliemia, angioedema.

Interações

Substratos OATP1B1 e OATP1B3 (estatinas), inibidores PDE5 (sildenafil), diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas dos mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, AINEs (idosos, depleção de volume, função renal comprometida), lítio, furosemida, nitratos e metformina.

Posologia

- **Dose inicial** 49 mg/51 mg duas vezes por dia; a dose deverá ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose de 97 mg/103 mg duas vezes por dia, de acordo com tolerabilidade do doente;
- Existe experiência limitada nos doentes não medicados previamente com IECAs ou ARAs (ou medicados apenas com doses baixas), pelo que, nestes casos, a dose inicial deverá ser 24 mg/26 mg duas vezes por dia com titulação lenta da dose (3-4 semanas);
- **Se pressão arterial sistólica entre 100 e 110 mmHg:** dose inicial deverá ser 24 mg/26 mg;
- **Se IR moderada ou grave (TFGe 15-60 ml/min/1,73 m^2)**: 24 mg/26 mg duas vezes por dia;
- **Se IH moderada (*Child-Pugh* B):** 24 mg/26 mg duas vezes por dia.

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Os bloqueadores da entrada de cálcio são anti-hipertensores de primeira linha. Genericamente, todos os BCC são suscetíveis de fazer regredir a hipertrofia ventricular e vascular e exibem também uma ação renoprotetora. Para além disso, devido à sua segurança metabólica, são particularmente usados em doentes com insuficiência renal, diabetes, dislipidemia e hiperuricemia.

Podem ser classificados em fenilalquilaminas (ou tipo I, sendo o fármaco padrão o verapamil), di-hidropiridinas (ou tipo II, sendo o fármaco padrão a nifedipina) e benzotiazepinas (ou tipo III, sendo o fármaco padrão o diltiazem). Em modelos animais as dihidropiridinas exibem efeito antiaterogénico que, de acordo com alguns trabalhos clínicos efetuados, parece ser extensivo ao ser humano.

Atualmente, só devem ser usadas no tratamento crónica da HTA as formulações de BCC que permitam uma única toma diária (t½ longo [ex: amlodipina, felodipina] ou t½ curto, mas em preparações de absorção retardada [como a nifedipina]).

Mecanismo de ação e características

Bloqueio reversível dos canais L, preferencialmente os que se encontram na forma inativa. Impedem a contração vascular dependente do cálcio extracelular (que é mais frequente nos vasos de menor calibre [vasos de resistência] sendo estes os mais sensíveis aos BCC).

Indicações

HTA (1ª linha); Hipertensão sistólica isolada (muito frequente no idoso); HTA da grávida (sobretudo as dihidropiridinas); angina de peito (de esforço e espástica).

Diltiazem: taquiarritmia supraventricular

Verapamilo: taquicardia paroxística supraventricular; Fibrilação e flutter auriculares

Nimodipina: parece possuir grande afinidade para os vasos cerebrais pelo que tem sido indicada no tratamento do vasoespasmo associado à hemorragia subaracnoideia

Contraindicações e precauções

Contraindicados no choque, enfarte agudo do miocárdio e estenose aórtica grave. O uso de dihidropiridinas e diltiazem na gravidez exige precaução. A nifedipina e o verapamilo podem ser usados (com cuidado) no aleitamento.

- *Diltiazem:* bloqueios auriculoventricular e sinoauricular; IC descompensada; reduzir dose na IH
- *Lacidipina:* bloqueios sinoauricular e auriculoventricular; presença de QT prolongado congénito ou induzido por fármacos; angina instável; IH
- *Lercanidipina:* precaução com os doentes com disfunções hepáticas e renais. Não deverá ser usada na gravidez e durante o aleitamento

Reações adversas

Especialmente com as dihidropiridinas: cefaleias, tonturas, edemas, rubor, astenia, náuseas, taquicardia e hiperplasia gengival (raramente).

- *Amlodipina:* alterações da função hepática ou da visão, mialgias, artralgias e prurido
- *Diltiazem:* bloqueios sinoauricular e auriculoventricular, vertigens e perturbações digestivas, urticária, raramente eritemas descamativos, por vezes febris
- *Verapamilo:* bradicardia, obstipação, reações alérgicas, mialgias, artralgias, ginecomastia, hiperplasia gengival e aumento das transamínases
- *Felodipina:* alterações da função hepática, hiperplasia gengival, palpitações, taquicardia e vómitos; raramente urticária e angioedema; muito raramente alterações hematológicas, exacerbação da psoríase e necrólise epidérmica
- *Isradipina:* distensão abdominal, erupções cutâneas e raramente elevação das transaminases e dor anginosa

Lacidipina: Cefaleias, tonturas, edemas dos membros inferiores, astenia, náuseas, erupções cutâneas, perturbações gástricas, poliúria, hiperplasia gengival, palpitações e possível agravamento da angina

- *Nifedipina:* hiperplasia gengival, alterações da função hepática, pré-cordialgia, palpitações, parestesias e prurido
- *Nilvadipina:* alterações da função hepática, aumento do peso e perturbações circulatórias. Raramente prurido, aumento da pressão intraocular, alterações dos parâmetros hematológicos, dor anginosa, ginecomastia e hiperplasia gengival
- *Nimodipina:* raramente trombocitopenia e diminuição marcada do peristaltismo intestinal

Interações

O seu efeito hipotensor é potenciado pela ação de outros anti-hipertensores.

- *Diltiazem:* bloqueadores beta e outros antiarrítmicos. Aumenta as concentrações plasmáticas dos antidepressores tricíclicos, da ciclosporina, do midazolam e da teofilina
- *Verapamilo:* potencia os efeitos da carbamazepina, ciclosporina, teofilina, digoxina e lítio; os seus efeitos são reduzidos pelo fenobarbital, fenitoína e rifampicina
- *Felodipina:* pode aumentar as concentrações plasmáticas da digoxina. A eritromicina e a cimetidina aumentam a sua concentração e a fenitoína e a carbamazepina diminuem-na
- *Isradipina:* a rifampicina reduz a sua concentração e a cimetidina aumenta-a
- *Lacidipina:* opõe-se à diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular induzida pela ciclosporina. Cimetidina pode aumentar as suas concentrações plasmáticas
- *Lercanidipina:* inibidores da CYP3A4 (ex.: eritromicina, itraconazol, ritonavir) podem aumentar a sua concentração. Biodisponibilidade aumentada com o sumo de toranja e diminuída com metoprolol. A utilização conjunta da ciclosporina é acompanhada de um aumento das concentrações de ambas as substâncias
- *Nifedipina:* aumenta as concentrações plasmáticas da digoxina. A cimetidina e a ranitidina podem aumentar as concentrações plasmáticas da nifedipina;
- *Nilvadipina:* a cimetidina pode causar aumento da concentração de nilvadipina
- *Nimodipina:* valproato e cimetidina aumentam a sua concentração plasmática

Posologia

Amlodipina	• 2,5 a 10 mg/dia, em dose única; usualmente 5 mg/dia
Diltiazem	• 120-360 mg/dia (preparações de ação retardada)
Verapamilo	• 120-480 mg/dia (em frações)
Felodipina	• 2,5 a 10 mg/dia (reduzir a dose na IH)
Isradipina	• 2,5 a 10 mg/dia
Lacidipina	• 4 mg/dia
Lercanidipina	• 10 mg/dia, de uma só vez, 15 minutos antes da refeição • Se necessário, a dose pode ser aumentada para 20 mg/dia
Nifedipina	• 30 a 120 mg/dia (preparações de absorção lenta, reduzir a dose na IH)
Nilvadipina	• 8 ou 16 mg/dia, em toma única • Na cirrose hepática a dose não deverá ultrapassar 8 mg/dia
Nimodipina	• 90 a 180 mg/dia, geralmente 3 vezes/dia (reduzir a dose na IH)
Nitrendipina	• 10 a 40 mg/dia, em média 20 mg/dia (reduzir a dose na IH) • Doentes idosos ou insuficientes hepáticos: 10 mg/dia

Depressores da atividade adrenérgica

Tabela 5. Tipos de depressores da atividade adrenérgica.

5.1. Bloqueadores beta	**5.1.1. Seletivos cardíacos sem atividade simpaticomimética**	• Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol
	5.1.2. Não seletivos cardíacos sem atividade simpaticomimética	• Propranolol, Tertatolol
	5.1.3. Bloqueadores beta e alfa	• Carvedilol
5.2. Agonistas alfa 2 centrais		• Clonidina, Metildopa, Moxonidina, Rilmenidina

Bloqueadores beta (BB)

Mecanismo de ação e características

Antagonizam competitivamente as ações das catecolaminas sobres os adrenorecetores beta. As diferenças que exibem entre si devem-se à diferente seletividade para os recetores, à existência ou não de características lipofílicas e à atividade simpaticomimética intrínseca de alguns BB. Possuem perfil adequado para uso crónico. O atenolol, bisoprolol, atenolol, carvedilol são fármacos lipofílicos. O Nebivolol é vasodilatador periférico (pela via L- arginina/monóxido de azoto (NO)).

Indicações

HTA (1ª linha), HTA da grávida (com precaução – possível atraso no crescimento intrauterino), angina de peito, IC, certas perturbações do ritmo cardíaco, hipertiroidismo, cardiomiopatia hipertrófica, certas formas de trémulo e, em alguns casos, na prevenção da enxaqueca. No período pós-enfarte de miocárdio (por princípio não antes do 5º dia), poderão limitar a área de enfarte e da tensão de parede e ter efeito antiarrítmico.

Contraindicações e precauções

Bradicardia sinusal clinicamente relevante, bloqueios auriculoventriculares, doença do nó sinusal, perturbações graves da circulação periférica, choque, acidose metabólica, IC descompensada, hipersensibilidade ao fármaco ou asma brônquica.

Na gravidez e na DPOC deverão ser evitados ou usados com precaução. Na lactação deverão ser usados com cuidado.

Reações adversas

Bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, tonturas (eventualmente síncope), possível agravamento de IC, náuseas, vómitos, alterações do trânsito intestinal, dores abdominais, depressão, insónia, alucinações. Podem provocar broncospasmo (mesmo os

cardioseletivos), especialmente em doentes com antecedentes de asma brônquica. Alguns BB podem provocar também alterações metabólicas tais como hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL (exceto para os que têm atividade simpaticomimética intrínseca), hiperglicemia, aumento do cálcio ionizado (após alguns meses de tratamento) e hipercaliemia. Podem provocar impotência e mascarar crises hipoglicémicas. Outros efeitos laterais a considerar são astenia, alterações visuais, parestesias, agravamento da síndrome de *Raynaud*, das crises hipoglicémicas e da psoríase.

- *Atenolol:* dispepsia, pieira, tonturas;
- *Bisoprolol:* perturbações oníricas, raramente alucinações, conjuntivite, redução da secreção lacrimal, aumento das transaminases, rubor, prurido e hiperhidrose;
- *Metoprolol:* fotossensibilidade, alterações dos parâmetros da função hepática, diminuição da secreção lacrimal, xerostomia e trombocitopenia;
- *Nebivolol:* secura das mucosas e síndrome de tipo lúpico;
- *Carvedilol*: aumento das transaminases, leucopenia, trombocitopenia e diminuição da secreção lacrimal.

Interações

Antiarrítmicos (potenciam o efeito bradicardizante, devendo-se evitar o uso concomitante com diltiazem e verapamilo); insulina e antidiabéticos orais (os BB podem potenciar os seus efeitos); AINEs (contrariam o efeito anti-hipertensor); antidepressores tricíclicos e fenotiazinas (potenciam o seu efeito).

- *Atenolol:* a amoxicilina pode reduzir as suas concentrações séricas e os sais de alumínio e de magnésio reduzem a biodisponibilidade. Deve evitar-se o seu uso com BCC, cardiodepressores e antiarrítmicos da classe I;
- *Bisoprolol:* rifampicina pode reduzir o seu t½; se usado com derivados da ergotamina pode agravar a circulação periférica;
- *Carvedilol:* elevada afinidade para as proteínas plasmáticas, pelo que pode interagir com fármacos que apresentem também grande ligação às mesmas, tais como: anticoagulantes orais, digitálicos e alguns antiepiléticos. A rifampicina pode reduzir as suas concentrações séricas; a cimetidina pode aumentá-las.

Posologia

Atenolol	• 25 a 100 mg/dia (reduzir a dose para metade na IR)
Bisoprolol	• 2,5 a 10 mg/dia (reduzir a dose para metade na IR)
Metoprolol	• 50 a 200 mg/dia (reduzir a dose na IR)
Nebivolol	• 5 mg/dia (nos idosos a dose inicial não deverá exceder 2,5 mg/dia)
Propranolol	• HTA: 40 a 320 mg/dia • Tremor essencial e enxaqueca: 40 mg, 2 ou 3 vezes/dia (até 240 mg/dia) • Disritmias, tireotoxicose e cardiomiopatia: 10 a 40 mg, 3 ou 4 vezes/dia • Angina de peito: 40 mg, 2 ou 3 vezes/dia (até 240 mg/dia) • Pós-enfarte: 40 mg, 3 ou 4 vezes/dia • Existem preparações de absorção lenta • Reduzir a dose na IH
Tertatolol	• 5 mg/dia (reduzir a dose para metade na IH)
Carvedilol	• HTA: 12,5 a 50 mg/dia • IC: 6,25 mg/dia em 2 frações (até 50 mg/dia) • Doença coronária: 25 mg/dia, em 2 frações (até 100 mg/dia) • Na IR deve ser ponderada redução de dose

Agonistas alfa 2 centrais

Mecanismo de ação e características

Estimulam a nível central adrenoceptores pós-sinápticos alfa-2, desencadeando uma atenuação da atividade simpática eferente com diminuição das catecolaminas plasmáticas, da renina plasmática, das resistências vasculares periféricas e do débito cardíaco, mantendo presentes os barorreflexos simpáticos, embora com atividade diminuída.

Indicações

HTA.

- *Clonidina:* Abstinência de opiáceos;
- *Metildopa:* HTA da grávida.

Contraindicações e precauções

- *Clonidina:* doença do nó sinusal, bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º grau, diminuição de perfusão cerebral e periférica, hipersensibilidade aos constituintes. Deve evitar-se a suspensão brusca. Na IR deverá ser feito ajustamento de dose;
- *Metildopa:* IH;
- *Moxonidina:* IC grave, cardiopatia isquémica, IH, perturbações da condução (bloqueios sino-auricular e aurículoventricular), doença do nó sinusal, frequência cardíaca inferior a 50/min, epilepsia, depressão, gravidez, aleitamento, hipersensibilidade à substância ou excipientes e história de edema angioneurótico. Deve evitar-se a suspensão brusca, especialmente se houver tratamento concomitante com um BB (suspender 1º);
- *Rilmenidina:* depressão, IR grave, gravidez; aleitamento.

Reações adversas

- *Clonidina:* tonturas, pesadelos, depressão, retenção hidrossalina, hipotensão ortostática, bradicardia sinusal e bloqueio auriculoventricular;
- *Metildopa:* sonolência, sedação, depressão, fadiga, secura de boca, congestão nasal, cefaleias, bradicardia, retenção hidrossalina, disfunção hepática, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, positividade do teste de Coombs e síndrome semelhante a lúpus eritematoso disseminado. Raramente pode provocar miocardite, pancreatite e fibrose retroperitoneal;
- *Moxonidina:* astenia, náuseas, secura de boca, cefaleias, tonturas, sonolência;
- *Rilmenidina:* epigastralgias, secura de boca, náuseas, ansiedade, depressão, insónias, astenia, prurido, exantema, edemas, palpitações e hipotensão ortostática.

Interações

- *Clonidina:* com os bloqueadores beta ou com os digitálicos há risco de ocorrência aumentada de bradicardia sintomática e de bloqueio aurículo-ventricular. Os AINEs podem facilitar o agravamento de retenção hidrossalina. Os tranquilizantes podem aumentar a sedação;
- *Metildopa:* favorece a toxicidade do lítio;
- *Moxonidina:* com benzodiazepinas há aumento do efeito sedativo;
- *Rilmenidina:* antidepressores tricíclicos reduzem a sua atividade anti-hipertensora.

Posologia

Clonidina	• HTA ligeira a moderada: 0,075 mg a 0,15 mg, 2 vezes/dia. Na HTA grave esta dose pode ser aumentada até o máximo de 0,3 mg, 3 vezes/dia
Metildopa	• 250 mg, 2 ou 3 vezes/dia, nos primeiros dias. As doses podem ser aumentadas até ao máximo de 3 g/dia

Moxonidina	• 0,2 mg/dia (aumentar para 0,4 mg/dia e depois para 0,6 mg/dia com intervalos de 3 semanas)
Rilmenidina	• 1 mg/dia, em toma única (até 2 mg/dia)

Vasodilatadores/ Antianginosos

Os fármacos utilizados no tratamento sintomático da angina atuam através da redução da necessidade de oxigénio pelo miocárdio, de um aumento do débito sanguíneo nas áreas isquemiadas e pela eventual melhoria da utilização metabólica do substrato energético pelas células isquémicas. De entre os fármacos utilizados, assumem particular relevância os BB, os BCC (nomeadamente amlodipina, diltiazem, felodipina e nifedipina), a ivabradina e os nitratos.

Nitratos

Mecanismo de ação e características

Vasodilatadores que reduzem o retorno venoso, podendo adicionalmente dilatar os vasos coronários. Não há diferenças significativas entre eles, além de aspetos farmacocinéticos.

Indicações

Angina de peito, IC (como adjuvante).

- Dinitrato de isossorbida: edema agudo do pulmão.

Contraindicações e precauções

Contraindicados no choque. Deve evitar-se a suspensão brusca se tratamento prolongado.

Reações adversas

Cefaleias, tontur transdérmica podas, hipotensão postural, exantema. As preparações de libertação em provocar irritação local. A administração crónica provoca tolerância.

Interações

O sildenafil aumenta o risco de hipotensão arterial grave e não deve em caso algum ser utilizado por doentes em tratamento com nitratos.

- *Dinitrato de isossorbida:* o etanol aumenta o seu efeito; o fenobarbital e a indometacina reduzem as suas ações;
- *Mononitrato de isossorbida:* álcool (diminuição da capacidade vigil);
- *Nitroglicerina:* vasodilatadores podem aumentar os seus efeitos; AINEs podem reduzi-los.

Posologia

Dinitrato de isossorbida	• Via oral: 20 a 120 mg/dia • Via SL: 5 a 10 mg, com repetição ao fim de alguns minutos se houver persistência de sintomas
Mononitrato de isossorbida	• Via oral: 20 a 120 mg/dia
Nitroglicerina	• Via SL: 0,5 mg no início da crise • Via transdérmica: 5 a 15 mg/dia

Ivabradina

Mecanismo de ação e características

Ação bradicardizante direta (atua sobre o nódulo sinusal, através da inibição da corrente I*f*), sem depressão da contractilidade, melhorando o balanço entre necessidade e aporte ao miocárdio de oxigénio e nutrientes.

Indicações

Angina de peito (crónica estável), de doentes em ritmo sinusal, que não toleram BB ou como primeira escolha. Possível uso na IC (para correção da taquicardia compensatória).

Contraindicações e precauções

Hipersensibilidade à ivabradina, bradicardia, hipotensão arterial, arritmia cardíaca, uso de "pacemaker", angina instável, insuficiência hepática, gravidez e amamentação.

Reações adversas

Fosfenos, turvação visual, bradicardia, cefaleias, tonturas.

Interações

Rifampicina, fenitoína, macrólidos, antifúngicos azóis, antimaláricos, fármacos bradicardizantes.

Posologia

- 5 mg 2 vezes/dia. Ao fim de 4 semanas (se necessário), 7,5 mg, 2 vezes/dia. Nos doentes com mais de 75 anos pode haver necessidade de iniciar com metade da dose.

Nicorandilo

Mecanismo de ação e características

Ativador dos canais de potássio.

Indicações

Angina de peito.

Contraindicações e precauções

Choque, IC. Evitar no aleitamento.

Reações adversas

Cefaleias, tonturas, rubor facial. Náuseas, vómitos, astenia. Hipotensão arterial, taquicardia.

Interações

Outros vasodilatadores podem potenciar o seu efeito hipotensor, especialmente se combinados com bebidas alcoólicas. O sildenafil aumenta o risco de hipotensão arterial grave e não deve ser usado concomitantemente.

Posologia

- 10 a 20 mg, 2 vezes/dia.

Ranolazina

Mecanismo de ação e características

Poderá exercer os seus efeitos antianginosos melhorando a utilização metabólica do substrato energético pelas células isquémicas.

Indicações

Crise anginosa como terapêutica coadjuvante em doentes não adequadamente controlados com os fármacos de primeira linha para profilaxia das crises de angina de peito ou quando estes não são tolerados.

Contraindicações, precauções e interações

Desconhecidas.

Reações adversas

Raros casos de cefaleias, tonturas, náuseas e muito raros casos de sintomas extrapiramidais.

Posologia

- 375 mg 2 vezes/dia, (até 500 mg ou 750 mg 2 vezes/dia de acordo com a resposta do doente).

Trimetazidina

Mecanismo de ação e indicações

Embora não esteja indicada em monoterapia no tratamento da crise anginosa, poderá ter utilidade como coadjuvante na profilaxia das crises de angina de peito.

Contraindicações, precauções e interações

Desconhecidas.

Reações adversas

Raros casos de cefaleias, tonturas e muito raros casos de sintomas extrapiramidais.

Posologia

- 40 a 60 mg/dia, em frações.

PNEUMOLOGIA

Asma

Maria Maia (HBA)

Definição

Doença heterogénea, caracterizada por inflamação crónica da via aérea. Definida pela história dos sintomas respiratórios (pieira, dispneia, aperto torácico e tosse) de intensidade variável ao longo do tempo e limitação do fluxo expiratório.

Critérios de referenciação à consulta

- Dificuldade no controlo de asma e exacerbações frequentes.
- Doentes com múltiplas comorbilidades.

Avaliação inicial

A. Etiologia

Doença heterogénea, com diferentes fenótipos.

1. Asma alérgica; **2.** Asma não alérgica; 3**.** Asma de início tardio; **4.** Asma com limitação fixa do fluxo aéreo, asma com obesidade.

B. História clínica

- Queixas de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse;
- Sintomas respiratórios que começam na infância;
- História pessoal de rinite alérgica; eczema; alergias;
- História familiar de asma.

C. Exame físico

- Muitas vezes normal;
- **Achado mais frequente:** pieira expiratória (roncos) à auscultação pulmonar. (Pode estar ausente ou estar presente apenas na expiração forçada; pieira também pode estar ausente nas crises asmáticas graves);
- **Não característicos da asma no exame pulmonar:** crepitações e pieira inspiratória;
- **Exame físico do nariz:** sinais de rinite alérgica e polipose nasal.

D. Exames complementares de diagnóstico

Testes respiratórios

Para documentar limitações variáveis do fluxo expiratório via aérea.

Limitação do fluxo aéreo (Obstrução): redução do ratio FEV1/FVC (Normal: >0,75-0,80).

O FEV1 *(forced expiratory volume in 1 second)* é mais fiável que o PEF *(Peak expiratory flow)*. As variações do fluxo são dadas pelo Fev1 ou PEF.

E. Diagnóstico inicial

A evidência para o diagnóstico definitivo deve ser feita na primeira apresentação do doente, pois após o início do tratamento pode ser mais difícil confirmar o diagnóstico.

Padrão característico de sintomas respiratórios

(pieira, dispneia, aperto torácico ou tosse)

+

Limitação do fluxo de ar variável

1. Padrões de sintomas respiratórios típicos da asma

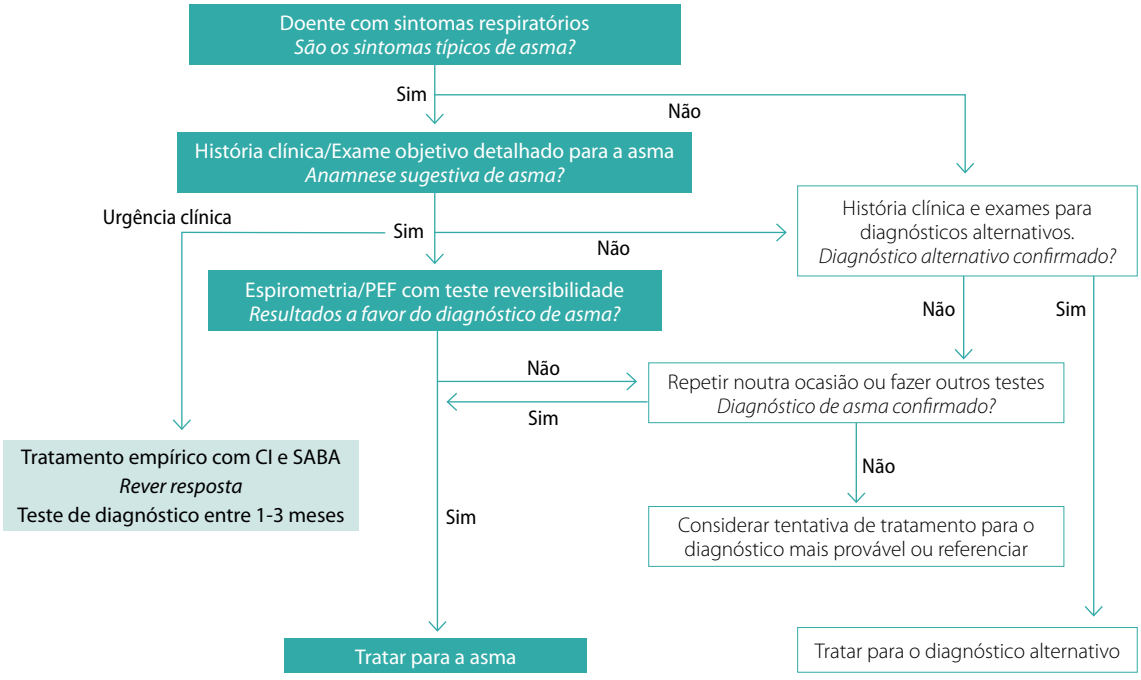
- Mais do que um sintoma (pieira, dispneia, tosse, aperto torácico);
- Sintomas que agravam à noite ou de madrugada;
- Sintomas que variam ao longo do tempo e de intensidade;
- Sintomas despoletados por infeções virais, exercício, exposição a alergénios, mudanças climáticas, riso, substâncias irritativas.

Características que tornam asma menos provável: tosse isolada sem outros sintomas, expetoração crónica, dispneia com tonturas, dor no peito, dispneia induzida pelo exercício com inspiração ruidosa.

2. Documentação de variabilidade função pulmonar e limitação do fluxo de ar

- Teste positivo da reversibilidade dos broncodilatadores: rápida melhoria do FEV1 medida após poucos minutos após inalação de broncodilatadores de ação rápida (200-400 mcg de salbutamol);
- Variabilidade excessiva no PEF duas vezes por dia durante 2 semanas;
- Aumento significativo da função pulmonar após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório;
- Teste do exercício positivo;
- Teste brônquico positivo (só adultos);
- Variação excessiva da função pulmonar entre visitas.

Quadro – Marcha diagnóstica asma.



Diagnóstico diferencial de asma

- Disfunção cordas vocais
- Hiperventilação
- Bronquiectasias
- Fibrose quística
- Doença congénita cardíaca
- Défice de alfa1 antitripsina
- Inalação de corpo estranho
- DPOC
- Insuficiência cardíaca
- Medicamentos
- Doença pulmonar parenquimatosa
- Embolia pulmonar
- Obstrução via aérea central

Asma em populações especiais

Tosse como sintoma respiratório principal	Induzida por IECA, RGE, síndrome de tosse crónica das vias aéreas altas, sinusite crónica, disfunção cordas vocais. Mais comum em crianças, mais sintomas à noite. Testes respiratórios podem ser normais
Asma ocupacional	Agravada pelo trabalho
Atletas	Confirmada por testes de provocação brônquica
Mulheres grávidas	–
Idosos	Subdiagnosticada Diagnóstico diferencial com patologia cardíaca, IC esquerda História+ECG+RxTórax. NT-proBNP
Fumadores e ex-fumadores	–
Obesos	–

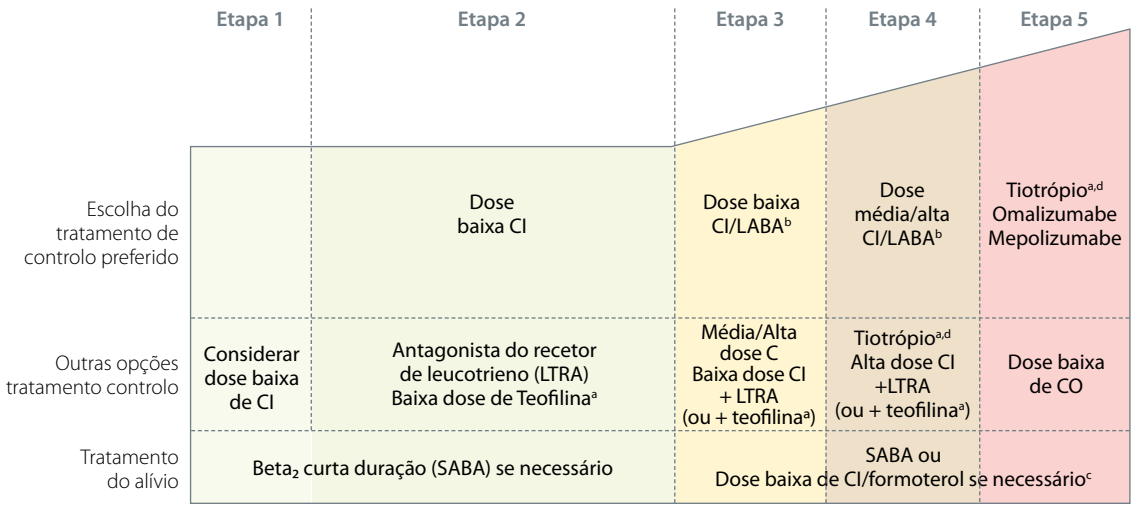
Terapêutica

Objetivos

- Bom controlo de sintomas, mantendo níveis de atividade normais;
- Minimizar risco de exacerbações futuras, limitações da via aérea fixas e efeitos adversos.

3 tipos de tratamento farmacológico

- **Medicação de controlo** – para manutenção regular; diminuição da inflamação da via aérea, controlo dos sintomas e redução do risco de eventos adversos e exacerbações;
- **Medicação de resgate** (SOS) – exacerbações; previne broncoconstrição a curto prazo;
- **Terapêutica complementar** (para doentes com asma grave) – sintomas persistentes e/ou exacerbações apesar de tratamento otimizado com doses elevadas de medicação.



LABA: Beta-agonistas de longa ação; **SABA:** Beta-agonistas de curta ação; **CI:** Corticoides inalados; **CO:** Corticoides orais; **LTRA:** Antagonistas dos recetores de leucotrienos

Sintomas de apresentação	Terapêutica inicial preferencial
• Sintomas de asma ou necessidade de SABA menos de 2x/mês • Não acordar durante a noite pela asma no último mês • Sem exacerbações no último ano	Sem medicação de controlo necessária
• Sintomas de asma pouco frequentes, mas 1 ou mais fatores de risco de exacerbação (baixa função pulmonar; exacerbações com necessidade de corticoides orais no último ano; internamentos anteriores em cuidados intensivos)	Baixa dose de CI. (etapa 2)
• Sintomas de asma ou necessidade de SABA entre 2x/mês a 2x/semana • Acordar a meio da noite pela asma pelo menos 1x/mês	Baixa dose de CI. (etapa 2)
• Sintomas de asma ou necessidade de SABA mais de 2x/semana	• Baixa dose de CI. (etapa 2) • Antagonista dos recetores de leucotrienos ou Teofilina
• Sintomas de asma problemáticos na maioria dos dias • Acordar pela asma 1x/semana ou mais	• Dose média a alta de CI (etapa 3) ou • Baixa dose de CI+LABA (etapa 3)
• Apresentação inicial de asma com sintomas descontrolados ou com uma exacerbação aguda	• **Período curto de CO e começar tratamento de controlo:** • Alta dose de CI ou • Dose moderada de CI/LABA

Doses de corticoides inalados

Corticoide	Dose diária (mcg)		
	Baixa	Média	Alta
Beclometasona HFA	100-200	>500-1000	>1000
Budesonida DPI	200-400	>400-800	>800
Fluticasona propionate	100-250	>250-500	>500
Mometasona	110-220	>220-440	>440

Outras terapêuticas

Imunoterapia para alergias; Vacinação (Influenza); Termoplastia brônquica; Vitamina D.

Medidas não farmacológicas

- Cessação tabágica e exposição a fumos
- Atividade física
- Evitar exposição ocupacional
- Evitar medicamentos que possam agravar os sintomas de asma (AINEs, aspirina, beta-bloqueantes)
- Dieta saudável
- Evitar alérgenos
- Redução de peso
- Exercícios respiratórios
- Evitar poluição do ar
- Vacinação
- Lidar com *stress* emocional
- Evitar poluentes do ar exterior e condições meteorológicas (muito frio, baixa humidade)

Lembrar de

- Educação para a autogestão – monitorização dos sintomas, medicação SOS
- Modificar os fatores de risco modificáveis e comorbilidades
- Conselho sobre medidas não farmacológicas

Seguimento

A. Controlo da asma

Controlo da sintomatologia + risco de eventos adversos futuros.

1. Controlo dos sintomas

Padrão e variabilidade dos sintomas nas 4 semanas anteriores (existem ferramentas para avaliar). Identificar risco de exacerbações.

2. Adesão ao tratamento

Técnica de inalação, adesão e efeitos secundários.

3. Controlo das comorbilidades

4. Risco futuro de eventos adversos

Exacerbações, limitação fluxo via aérea fixo, efeitos secundários medicação.
Função pulmonar: importante no cálculo do risco futuro. Deve ser medida no início do tratamento e 3-6 meses depois.

B. Regularidade

Doentes devem ser revistos regularmente.

Inicialmente 1-3 meses depois de começar o tratamento. Depois a cada 3-12 meses.

Após um episódio de exacerbação – 1 semana.

C. Seguimento

1. Avaliar necessidade de aumento/diminuição da terapêutica.

- Considerar escalar terapêutica se sintomas não controlados, exacerbações ou risco de exacerbações;
- Considerar descalar terapêutica se sintomas de asma bem controlados por mais de 3 meses e baixo risco de exacerbações. Se risco elevado de exacerbações ou limitação fixa do fluxo da via aérea, não descalar. Parar CI não é aconselhado.

2. Verificar: má técnica de utilização de inalador. Má adesão terapêutica. Diagnóstico incorreto de asma. Comorbilidades não controladas. Exposição mantida a agentes sensibilizadores.

Estratificação da gravidade

Nível de tratamento necessário para controlar os sintomas + exacerbações:

- **Asma ligeira** – Bem controlada com etapas 1 e 2 do tratamento. Medicado com SOS ou tratamento de controlo ligeiro.
- **Asma moderada** – Bem controlada com etapa 3 do tratamento.
- **Asma grave** – Precisa de etapas 4 ou 5.

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Dificuldades na confirmação do diagnóstico de asma.
- Suspeita de asma ocupacional.
- Asma de difícil controlo ou com exacerbações frequentes.
- Fatores de risco para morte relacionada com asma.
- Risco e/ou evidência de efeitos secundários do tratamento.
- Sintomas sugestivos de complicações ou de subtipos de asma.

Critérios de alta da consulta

- Bom controlo da sintomatologia e baixo número de exacerbações no último ano.
- Capacidade do doente de realização da medicação e de controlo dos sintomas.
- Comorbilidades e fatores de risco controlados.

Pneumonites de Hipersensibilidade

Isabel Araújo (HBA)

Definição

Pneumonite de Hipersensibilidade (PH) ou Alveolite Alérgica Extrínseca – **doença inflamatória do interstício pulmonar,** associada à **inalação de vários agentes orgânicos ou inorgânicos em indivíduos suscetíveis.**

Síndrome complexa - apresentação e evolução da doença variam com a intensidade, frequência e tipo de exposição.

Etiologia

Múltiplos agentes desencadeantes foram identificados, sendo na maioria das vezes:

1. **Poeiras orgânicas;**
2. **Aerossóis biológicos;**
3. **Microrganismos** (bactérias, fungos e protozoários);
4. **Certas espécies químicas** reativas de baixo peso molecular.

As duas formas de PH mais comuns em Portugal são:

- **Suberose;**
- **Pulmão do Criador de Aves.**

Tabela 1. Exemplos de PH e etiologias associadas.

Doença	Antigénio	Fonte do antigénio
Suberose	*Penicillium glabrum* e *Chrysonilia sitophila*	Pó da cortiça **(mais comum em Portugal, ++ Norte)**
Pulmão do criador de aves	Antigénios presentes nos excrementos e nas penas	Aves **(mais comum em Portugal)**
Pulmão do fazendeiro	*Thermophilic actinomycetes*	Poeiras de feno
Pulmão dos queijeiros	*Penicilium casei*	Queijo com bolor
Pulmão do químico	Isocianatos	Vernizes, lacas, espumas de poliuretano, tintas **(forma mais comum nos EUA)**
Hot Tub Lung	*Cladosporium spp., Mycobacterium avium complex*	Bolor nos tetos, água contaminada
Pulmão do Ar-condicionado	*Aureobasidium pullulans, Candida albicans, Thermophilic actinomycetes, mycobacterium, …*	Água contaminada nos humidificadores ou aparelhos de ar condicionado
PH do verão *(summer-type)*	*Trichosporon cutaneum, T. asahii, T. mucoides*	Poeiras das casas **(forma mais comum no Japão)**
Pulmão do trabalhador com cogumelos	*Thermophilic actinomycetes, Hypsizigus marmoreus, Bunashimeji* spp.	Cogumelos
Pulmão do tabaqueiro	*Aspergillus* spp.	Bolor em tabaco
Pulmão do vinicultor	*Botrytis cinérea*	Bolor nas uvas
Pulmão do trabalhador de madeiras	*Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Penicilium* spp., *Alternariam*	Poeiras de madeiras
PH medicamentosa	Amiodarona, bleomicina, efavirenz, gentamicina, hidralazina, hidroxiureia, isoniazida, metotrexato, paclitaxel, penicilina, procarbazina, propranolol, riluzol, sirolimus, sulfasalina	Fármacos

Patofisiologia

A **inalação repetida e/ou intensa dos antigénios** desencadeia uma **reação de hipersensibilidade** em indivíduos **imunologicamente suscetíveis**, resultando em lesão inflamatória das paredes alveolares e vias aéreas terminais.

Avaliação em consulta

A. História clínica

A correta colheita da história clínica e de extrema importância nas PH, uma vez que o seu diagnóstico exige um elevado índice de suspeição.

Aspetos importantes averiguar na colheita da história **clínica**:

História pessoal de **pneumonias atípicas recorrentes**, com **padrões regulares de aparecimento** (só aparece numa estação do **anos** ou após determinados eventos).

Caracterização da relação temporal: início dos sintomas após mudança de casa ou de trabalho, melhoria de sintomas quando se afasta da fonte (por exemplo, em situação de férias).

Existência de **animais,** principalmente aves, na casa do doente ou de familiares.

- Existência de danos causados pela água em casa, no trabalho ou em locais que frequenta habitualmente.

Uso de saunas, *jacuzzis*, piscinas; tipo de **hobbies** que tem; proximidade a fábricas ou minas.

- Sintomas semelhantes nos envolventes (família próxima, colegas de trabalho).
- **Condições de trabalho** – contaminantes utilizados, tipo de proteções para as vias respiratórias utilizadas, ventilação dos espaços de trabalho.

B. Apresentação clínica e classificação

PH podem ser divididas consoante a evolução da doença e dos sintomas em:

- **PH Aguda** – Forma clássica e mais facilmente reconhecida de PH.
  1. **História clínica:** exposição intensa a um agente desencadeante, com aparecimento abrupto **(4 a 8 horas após exposição)** de sintomas;
  2. **Apresentação clínica:** febre, arrepios, mal-estar geral, náuseas, tosse, dor torácica e dispneia, sem pieira;
  3. **Exame físico:** taquipneia e crepitações podem estar presentes.
- **PH Subaguda** – Aparecimento gradual de sintomas no decurso de semanas.
  1. **História clínica:** pode surgir **após múltiplos casos de PH agudos** ou então, pode **persistir após um quadro de PH aguda**;
  2. **Apresentação clínica:** tosse produtiva, dispneia, fadiga e anorexia, com perda ponderal;
  3. **Exame físico:** taquipneia e crepitações à AP. Cianose e hipoxemia com necessidade de hospitalização em certos casos.
- **PH crónica** – Pode ser praticamente **indistinguível de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).** Associado a aumento da mortalidade, principalmente quando presente fibrose pulmonar.
  1. **História clínica**: a progressão para a forma crónica pode ocorrer em doentes com exposição continua, mas a frequência de tal progressão é desconhecida;
  2. **Apresentação clínica:** aparecimento insidioso de tosse, dispneia, fadiga e perda ponderal;
  3. **Exame físico:** hipocratismo digital. Caracteristicamente, surgem achados laboratoriais e imagiológicos irreversíveis, com consequências incapacitantes para a função pulmonar.

C. Exames complementares de diagnóstico

Tabela 2. Achados característicos dos diferentes tipos de PH.

	PH Aguda	PH Subaguda	PH Crónica
Achados laboratoriais	• Uso limitado • ↑ proteínas de fase aguda • ↑ imunoglobulinas séricas	• Uso limitado • ↑ proteínas de fase aguda • ↑ imunoglobulinas séricas	• Uso limitado • ↑ proteínas de fase aguda • ↑ imunoglobulinas séricas
Exames de Imagem			
Radiografia	• Normal • Sem achados específicos • Padrão transitório, micronodular, intersticial nas zonas médio-inferiores	• Normal • Sem achados específicos • Padrão nodular ou reticular nas zonas médio-superiores	• Normal (-comum) • Espelha alterações de FPI • Fibrose pulmonar, com perda de volume pulmonar • Alterações nas regiões superiores
TC	• Normal • Sinais de pneumonite • **Padrão vidro-fosco**	• Micronódulos difusos • **Padrão vidro-fosco** • **Enfisema** • Discreta fibrose	• Espelha alterações de **FPI** • Nódulos parenquimatosos • **Padrão vidro-fosco** • **Enfisema** • **Padrão Favo de Mel**
Lavado Broncoalveolar (LBA)	• Linfocitose • Neutrofilia pode estar presente	• Linfocitose	• Linfocitose • Neutrofilia e Eosinofilia podem estar presentes
Histopatologia	• Granulomas não-caseados, mal formados • Infiltrados de células mononucleares numa distribuição peribrônquica • Células gigantes	• Granulomas não-caseados, bem formados • Bronquiolite com ou sem pneumonia organizada • Fibrose intersticial	• Pneumonite granulomatosa • Pneumonite intersticial difusa • Bronquiolite obliterante • Padrão Favo de Mel • Fibrose densa

1. Precipitinas séricas

- Ferramenta diagnóstica **importante**;
- Se presente, indica exposição suficiente ao agente desencadeante para se gerar resposta inflamatória;
- **Baixa sensibilidade e baixa especificidade.**

2. Radiografia do tórax

- Pode ser normal ou apresentar alterações características, mas **não patognomónicas.**

3. TC-Tórax

- **Exame de imagem de escolha** na PH;
- Alterações típicas da doença e das suas diferentes formas, com predominância nas regiões medio-superiores do pulmão;
- Padrão vidro-fosco, opacidades nodulares centrilobares, com sinais de aprisionamento de ar.

4. Provas funcionais respiratórias (PFR)

- Padrão restritivo, misto (restritivo-obstrutivo) ou até obstrutivo, em todas as formas de PH;
- ↓ volumes pulmonares, ↓ capacidade de difusão, ↓ compliance pulmonar, hipoxemia induzida por exercício ou em repouso.

5. Lavado broncoalveolar

- Ferramenta mais sensível na deteção de alveolite em doentes com suspeita de PH;
- **Marcada linfocitose** (>20%, na maioria das vezes >50%) – embora inespecífico, ajuda no diagnóstico;
- Rácio **CD4+/CD8+ diminuído** (<1);
- Presença de **neutrofilia** (>5%) nos casos de exposição recente ou de doença avançada e de **eosinofilia** (>5%) nos casos de doença avançada;

- Mastocitose (>1%) se associada a linfocitose é um marcador específico de PH. Útil na monitorização da exposição ao agente;
- Níveis de ácido hialurónico e de procolagénio 3-N-peptídio terminal estão presentes quase exclusivamente nos doentes com Pulmão do Fazendeiro sintomáticos.

6. Histopatologia

- Pode-se obter tecido pulmonar através de broncofibroscopia ou de toracoscopia;
- Necessidade de se informar o Anatomopatologista da suspeita de PH – achados de PH podem ser subtis e só relevantes se interpretados no contexto da doença;
- Alterações características, mas **não patognomónicas**;
- **Tríade sugestiva**, mas não especifica, de PH: **(1)** bronquiolite mononuclear + **(2)** infiltrados intersticiais de linfócitos e plasmócitos + **(3)** granulomas, não-caseados, únicos, parenquimatosos e sem parede vascular envolvente.

Diagnóstico

- Principal ferramenta diagnóstica - **elevado índice de suspeição.**
- Diagnóstico conseguido através: **(1)** sintomas, exame físico, PFR e exames de imagem consistentes + **(2)** história de exposição a um agente desencadeante + **(3)** idealmente, a identificação do anticorpo para esse antigénio.
- Pode ser necessário **LBA e/ou biópsia pulmonar** para complementar o diagnóstico.

A. Diagnóstico diferencial

A PH pode ter características sobreponíveis a outras pulmonares:

- Febre de inalação;
- Síndrome Tóxica da Poeira Orgânica;
- Bronquite crónica;
- Pulmão por Aspiração de Fogo (*Fire-eater's lung*);
- **Doenças Pulmonares Intersticiais** – principalmente a PH crónica;
- Sarcoidose;
- Aspergilose.

Terapêutica

O **correto e rápido diagnóstico de PH** e a **identificação do agente** desencadeante é essencial, uma vez que o tratamento passa essencialmente por evitar nova exposição a este antigénio.

A. Evicção da exposição

Deve-se ter atenção à **dificuldade** em se conseguir tal evicção, pois pode trazer repercussões difíceis de gerir na vida do doente (mudança de emprego, habitação, …).

Em situações em que não se consegue mudar a exposição ambiental (mudança de emprego, p.ex.), **medidas preventivas** devem ser tomadas (máscaras de proteção, sistemas de ventilação, etc).

De facto, na PH aguda e subaguda, a cessação da exposição pode resultar em **recuperação completa**. Já na PH crónica, a total extinção da exposição ambiental pode traduzir-se numa **recuperação gradual** da função pulmonar, mas nos casos mais avançados, as alterações observadas podem já ser **irreversíveis**.

B. Tratamento farmacológico

Tratamento com **corticoides** pode ser necessário em casos mais graves, sendo particularmente útil nas PH sub-agudas e crónicas.

Com corticoterapia observa-se uma **recuperação inicial mais acelerada**. No entanto, sem benefício no tratamento a longo termo e sem indicação após evicção ambiental.

Prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia (máx. 60 mg/dia) ou seu equivalente

- **PH Sub-aguda:** 1-2 semanas de tratamento continuo, com desmame nas 2-6 semanas seguintes;
- **PH Crónica:** 2-4 semanas de tratamento continuo, com desmame nas semanas seguintes até à dose mínima que mantenha o estado funcional do doente.

C. Outras abordagens terapêuticas

Outras **terapêuticas imunomodeladoras** têm sido estudadas em PH refratárias ao tratamento, mas sem sucesso.

O **transplante pulmonar** pode ser uma opção em doentes com PH crónica avançada, com boa sobrevivência a médio-prazo.

Evolução da doença e prognóstico

Na maioria dos casos, há **reversão** dos sinais e sintomas da PH após suspensão completa do contacto ambiental.

Com a progressão da doença, as alterações pulmonares tornam-se **irreversíveis**, mesmo ao tratamento farmacológico.

Tabela 3. Fatores que influenciam o prognóstico das PH.

Duração e intensidade da exposição	**Apresentação inicial** como PH aguda, sub-aguda ou crónica
Idade ao diagnóstico	Existência de **fibrose** e **hipocratismo digital** ao diagnóstico (pior prognóstico)
Tipo de antigénio desencadeante	LBA com **elevada** concentração de **CD8+** (menor probabilidade de evolução para fibrose)
Doente fumador (menor probabilidade de evolução para fibrose)	

Nem o tipo nem o grau de alterações da função pulmonar, nem as radiografias de tórax no momento do diagnóstico se correlacionam com o *outcome* final.

Já as alterações presentes na **TC de Tórax** tem valor prognóstico – a presença de **bronquiectasias de tração de elevada gravidade e grande extensão do padrão favo de mel** está associado a mortalidade aumentada.

Doenças pulmonares ambientais

A exposição ambiental a poeiras orgânicas e inorgânicas pode causar uma quantidade imensa de doenças pulmonares.

Nas PH, existe uma reação imunológica do individuo ao antigénio.

Existem agentes que causam outro tipo de doenças pulmonares, não por suscetibilidade imunológica do individuo, mas resultado do seu **efeito** ou da sua **deposição** no pulmão.

A identificação do fator desencadeante é muito importante para o controlo da exposição.

Exposição ocupacional	Resposta pulmonar	Comentários
Poeiras Inorgânicas		
Asbestos	Asbestose (fibrose pulmonar) Doença pleurítica Neoplasia do pulmão Mesotelioma	Não se limita a trabalhadores com asbestos **Asbestose** – diretamente relacionado com grau de exposição (exposição 10 anos antes); **Neoplasia do Pulmão** – cancro mais frequente, latência de 15-19 anos, diretamente relacionado com grau de exposição; **Mesotelioma** – não associados ao tabaco, exposição de 1-2 anos, latência de 40 anos
Sílica	Silicose (fibrose pulmonar) Fibrose pulmonar progressiva (FPM) Neoplasias Sílico-tuberculose DPOC	Se ↑exposição, doença em 10 meses com clínica e patologia semelhantes à **PAP** Evolução normal: **silicose simples → silicose complicada → FPM** Pela citotoxicidade aos macrófagos alveolares - **↑tuberculose** Associado a DAI do tecido conectivo **(AR e escleroderma)**
Berílio	Pneumonite aguda Doença granulomatosa crónica Neoplasia pulmonar	Semelhante a sarcoidose - **↑índice de suspeição** Doença imunomediada Interação gene-ambiente
Poeira de Carvão	Pneumoconiose do mineiro (fibrose pulmonar) FPM DPOC	**Pneumoconiose do mineiro** - **↑prevalência nos mineiros** (exposição >20 anos) Evolução semelhante a silicose Efeito **aditivo** ao tabaco **Síndrome de Caplan** – FR (+) com nódulos pneumoconióticos
Outros metais (alumínio, crómio, cobalto, níquel, …)	Apresentações variadas desde pneumonite aguda até neoplasia pulmonar e asma	–––––

Exposição ocupacional	Resposta pulmonar	Comentários
Poeiras Orgânicas		
Poeira de algodão	Bissinose (síndrome semelhante a asma) Bronquite crónica DPOC	Risco associado à **poeira** e às **endotoxinas** presentes
Poeira granulosa (padaria, moagem, …)	Asma Bronquite crónica DPOC	Clínica semelhante à dos fumadores, tendo efeito **aditivo** ao tabaco
Poeiras presentes na agricultura	PH (pulmão do fazendeiro) Asma Bronquite crónica	–––––
Produtos químicos tóxicos	PH Bronquite crónica DPOC Pneumoconiose Neoplasias	–––––
Outros agentes ambientais respiratórios (fumo do tabaco passivo, biomassa, hidrocarbonetos cíclicos, etc.)	Neoplasia pulmonar Bronquite crónica DPOC	Estima-se que sejam responsáveis por quase **3-10%** de **todas as neoplasias pulmonares**

Critérios de referenciação à consulta

A. Pneumonites de hipersensibilidade

1. Pneumonias atípicas recorrentes;
2. Doença pulmonar intersticial + identificação de fator ambiental desencadeante.

B. Doenças pulmonares ambientais

1. Presença de doença pulmonar intersticial;
2. Presença de doença pulmonar + Identificação de fator ambiental desencadeante.

Seguimento

1. Em casos de doença aguda, deve-se manter seguimento até desaparecimento dos sintomas e sinais de doença pulmonar + cessação completa da exposição ao agente desencadeante.
2. Em casos de doença crónica, deve-se manter seguimento durante todo o tratamento quer seja curativo ou sintomático. Muitas vezes, o seguimento será vitalício em casos de fibrose pulmonar.

Critérios para referenciação para outras especialidades

1. Consulta de Medicina no Trabalho – para investigação do agente desencadeante + integração de medidas protetoras.
2. Consulta de Pneumologia assim que o diagnóstico esteja estabelecido.

Critérios de alta da consulta

Pode-se dar alta da consulta de Medicina Interna, caso **não haja doença multissistémica** concomitante e desde que **acompanhado em consulta de pneumologia**.

Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS)

Ana Teresa Padrão (HBA)

Definição

O SAHOS é caracterizado por episódios transitórios de colapso da via aérea ao nível da faringe durante o sono, reduzindo (hipopneia) ou cessando o fluxo (apneia) apesar do esforço respiratório. Assim, geram-se distúrbios na troca de gases (hipercapnia e hipoxemia) e sono fragmentado com importantes repercussões na saúde do doente. É definido com base nos sintomas, noturnos e diurnos, e nos achados do estudo do sono.

Critérios de referenciação à consulta

Sintomas de SAHOS + ≥1 fator de risco para SAHOS

OU

Sintomas de SAHOS + alto risco de morbilidades relacionadas com SAHOS (ex. HTA, DM, DCV)

Avaliação inicial

A. Fatores de risco

1. Obesidade (IMC >30 kg/m^2)
2. Género masculino
3. Retrognatismo e micrognatia mandibular
4. História familiar de SAHOS
5. Síndrome de Down
6. Síndrome de Treacher-Collins
7. Hipertrofia adenoamigdalina
8. Pós-menopausa nas mulheres
9. Acromegália
10. Hipotiroidismo

B. Condições médicas com prevalência aumentada de SAHOS

1. Gravidez
2. Insuficiência cardíaca
3. Diabetes *mellitus*
4. Doença renal terminal
5. Doenca pulmonar crnica (asma, DPOC, fibrose pulmonar idiopática)
6. Acidentes vasculares cerebrais
7. Síndrome do ovário poliquístico

C. História clínica

A história clínica deve ser colhida na presença do companheiro/a de casa.

Sintomas/sinais: ressonar, "snorting", acordar frequente, sonolência diurna, boca seca, pirose noturna, diaforese do peito e do pescoço, noctúria, cefaleias matinais, problemas na concentração, irritabilidade, distúrbios do humor.

D. Exame físico

Obesidade, circunferência cervical aumentada, amígdalas e adenoides hipertrofiadas, úvula volumosa, palato arqueado, micro/retrognatia, hipertensão arterial e edema dos membros inferiores. Cavidade nasal deve ser inspecionada para pólipos, desvio do septo e outros sinais de obstrução, uma vez que a obstrução nasal pode aumentar a colapsibilidade faríngea. Exame neurológico necessário para avaliar doenças neuromusculares e cerebrovasculares.

E. Exames complementares de diagnóstico

1. **Polissonografia noturna** - *gold standard* - **monitoriza:**

- Respiração: alterações no fluxo de ar, excursão respiratória;
- Saturação de oxigénio;
- Eletroencefalografia;
- Eletrocardiograma;
- Eletro-oculografia;
- Posição do corpo.

Definição dos eventos respiratórios:

- **Apneia:** cessação do fluxo do ar ≥10s durante o sono, acompanhado por:
  - Esforço respiratório persistente (apneias obstrutivas) ou
  - Ausência de esforço respiratório (apneias centrais).
- **Hipopneia:** redução ≥30% do fluxo de ar durante ≥ 10s durante o sono, acompanhado de:
  - Dessaturação de O_2 ≥3% ou
  - Despertar.
- **Despertar relacionado com esforço respiratório (DRER):** respirar parcialmente obstruído que não preenche critérios de hipopneia mas tem evidência de aumentar o esforço inspiratório causando despertar;
- **Respirar com fluxo limitado:** respirar parcialmente obstruído, tipicamente dentro de uma hipopneia ou DRER, identificado por uma curva inspiratória achatada ou "escavada";

IAH = nº de apneias + hipopneias por hora sono;
Índice de distúrbio respiratório (IDR) = nº de apneias + hipopneias + DRER por hora sono.

Quantificação e escala de gravidade:

- **SAHOS ligeiro :** IAH - 5-14 eventos/hora;
- **SAHOS moderado:** IAH – 15-29 eventos/hora;
- **SAHOS grave:** IAH ≥30 eventos/hora.

2. **Testes do sono domiciliários** frequentemente usados como forma custo-eficaz no diagnóstico nos doentes **sem** co-morbilidades significativas que têm elevada probabilidade de SAHOS;
3. **Testes imagiológicos** (radiografia cefalométrica, RM, TC, endoscopia por fibra ótica) podem ser usados para identificar fatores de risco anatómico para SAHOS;
4. **Testes cardíacos** podem revelar disfunção sistólica ou diastólica ou estrutura cardíaca normal;
5. Monitorização da **tensão arterial durante a noite** frequentemente revela um "padrão sem descida" (ausência da típica queda de 10 mmHg durante o sono);
6. **Gasimetria** feita enquanto acordado: geralmente normal. Hipoxemia ou hipercapnia enquanto acordado sugere doença pulmonar coexistente ou síndrome hipoventilatória;
7. Doentes com hipoxemia noturna grave podem ter valores de **hemoglobina** elevados;
8. **Testes de latência do sono** ou **teste de manutenção acordado** (quantificar sonolência e ajudar a distinguir SAHOS de narcolepsia).

Diagnóstico diferencial

Outras causas de sonolência que devem ser excluídas:

1. Sono insuficiente;
2. Trabalho por turnos;
3. Causas psiquiátricas (ex. depressão);
4. Fármacos: sedativos, hipnóticos;
5. Narcolepsia: muito menos comum, geralmente presente desde a infância ou adolescência e associada a cataplexia;
6. Hipersonolência idiopática;
7. Síndromes de fases de sono alteradas (tipo fase de sono atrasado ou avançado);
8. Apneia central do sono
   - Não existe esforço respiratório durante apneia
   - Pode ocorrer
     - Isoladamente
     - Em conjunto com apneias obstrutivas: "apneias mistas"
   - Clínica: insónia e sonolência diurna
   - Causas:
     1. Aumento da sensibilidade à pCO_2 (hiperventilação alternado com apneias)
     2. Atraso circulatório prolongado entre os capilares pulmonares e os quimioRecetores carotídeos
     - IC congestiva
     - Respiração de Cheyne-Stokes
     3. Opiáceos
     4. Hipoxia (ex: elevadas altitudes)
     5. CPAP (particularmente a altas pressões) – apneia do sono complexa
     6. Bloqueio da quimiosensibilidade (doenças congénitas, fatores adquiridos)
   - Diagnóstico
     IAH ≥ 5 e **ausência** de esforço respiratório
   - Tratamento depende de causa subjacente:
     - CPAP geralmente não eficaz
     - **Respiração de Cheyne-stokes** – otimização da terapêutica para IC
     - Oxigenoterapia pode reduzir a frequência de apneias centrais, particularmente em doentes com hipoxemia
     - **Servo-ventilação adaptativa** – Suporte ventilatório que altera dinamicamente os níveis de suporte inspiratório durante períodos de apneia e hipoxemia. Pode minimizar grandes flutuações na pCO_2.

Diagnóstico

1. **Sintomas de distúrbio da respiração noturna** ou **sonolência diurna** ou **fadiga** que ocorre apesar de oportunidade suficiente para dormir e é inexplicável por outra doença médica

   +

   IAH ≥ 5

2. Se **IAH ≥15**, SAHOS pode ser diagnosticado na ausência de sintomas

Complicações e comorbilidades

1. Hipertensão arterial.
2. Aterosclerose e doença arterial coronária.
3. Insuficiência cardíaca com ou sem ↓ fração de ejeção.
4. Arritmias auriculares e ventriculares.
5. Acidentes vasculares cerebrais.
6. Diabetes *mellitus*.
7. Sonolência e acidentes relacionados.
8. Depressão.

Tratamento

1. Identificar e corrigir **fatores de estilo de vida e comportamentais**, bem como co-morbilidades que possam estar a agravar SAHOS:
   - Redução de peso;
   - Otimizar a duração (7-9h) e horários de sono;
   - Evitar dormir em decúbito dorsal;
   - Tratar alergias nasais;
   - Aumentar atividade física;
   - Eliminar a ingestão de álcool < 3h antes de dormir;
   - Minimizar uso de sedativos;
   - Evitar conduzir com sonolência.

2. **CPAP** (*Continuous Positive Airway Pressure*) – tratamento médico *standard*, com o maior nível de evidência de eficácia

- Máscara nasal ou orofaríngea;
- Mantém via aérea (VA) aberta durante o sono;
- Monitorizar uma noite com o CPAP
  - Em laboratório ou em casa;
  - Determinar a pressão ideal que:
    - Reduz o nº de apneias/hipopneias durante o sono;
    - Melhora as trocas gasosas;
    - Reduz os despertares.
- Benefícios
  - TA;
  - Estado de alerta;
  - Humor;
  - Sensibilidade à insulina;
  - Prognóstico CV;
  - FE cardíaca;
  - Recorrência da FA;
  - Mortalidade.

3. Aplicativos orais

- Abrem a via aérea mediante avanço da mandíbula;
- Efeitos adversos: dor na articulação temporomandibular e mobilidade dos dentes;
- Usados em
  - SAHOS **ligeiro** (5-10 eventos/hora);
  - Doentes intolerantes ao CPAP.

4. Cirurgia

- Menos eficaz que CPAP;
- Taxa de sucesso semelhante ou ligeiramente inferior à dos aplicativos orais;
- Menos eficaz no SAHOS **grave** (>30 eventos/hora) e em obesos;
- 1ª linha em doentes em que o SAHOS é causado por uma lesão obstrutiva passível de correção cirúrgica;
- Reservado para
  - Doentes que recusam ou são intolerantes ao CPAP;
- Uvulofaringoplastia – cirurgia mais comum.

5. Cirurgia bariátrica

- Opção em obesos;
- Melhora outras doenças associadas à obesidade.

6. Oxigenoterapia

- Melhora saturação de O_2, mas pouca evidência que melhore os sintomas de SAHOS ou IAH.

Seguimento

Reavaliação de 3 em 3 meses para monitorizar:

1. Adesão a terapêutica instituída - mudança de estilo de vida, adaptação a CPAP;
2. Resposta sintomática (regressão ou agravamento) à terapêutica;
3. Diagnóstico / tratamento de comorbilidades (doença cardiovascular, cerebrovascular, metabólica ou psíquica).

Critérios de referenciação para outras especialidades

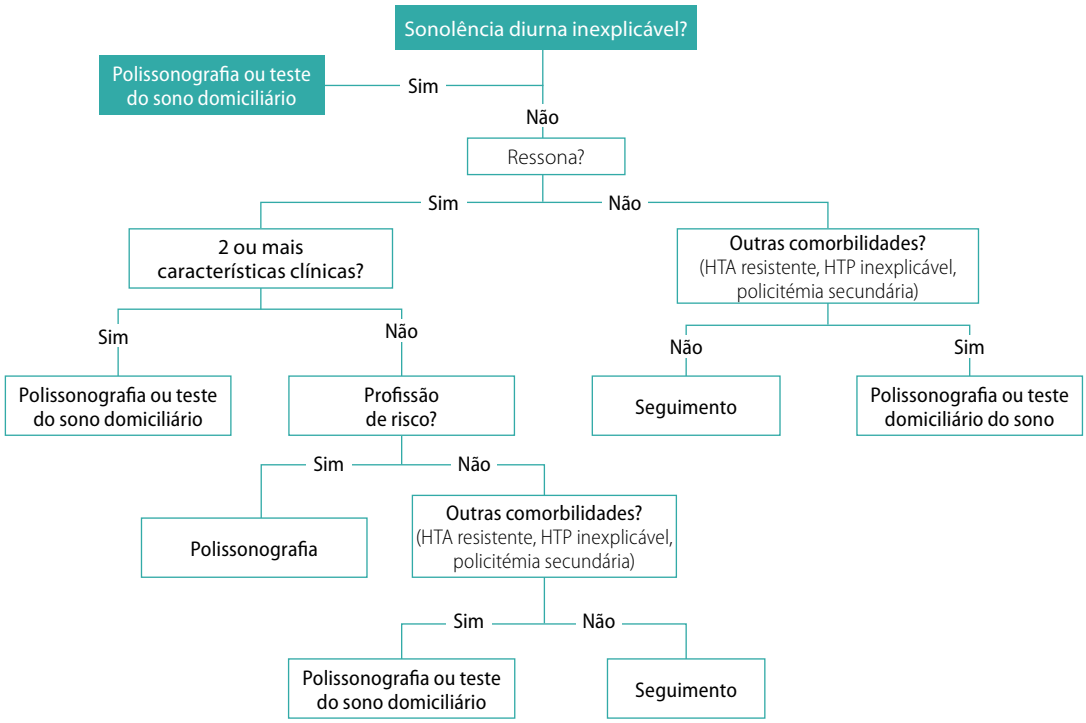
Referenciação

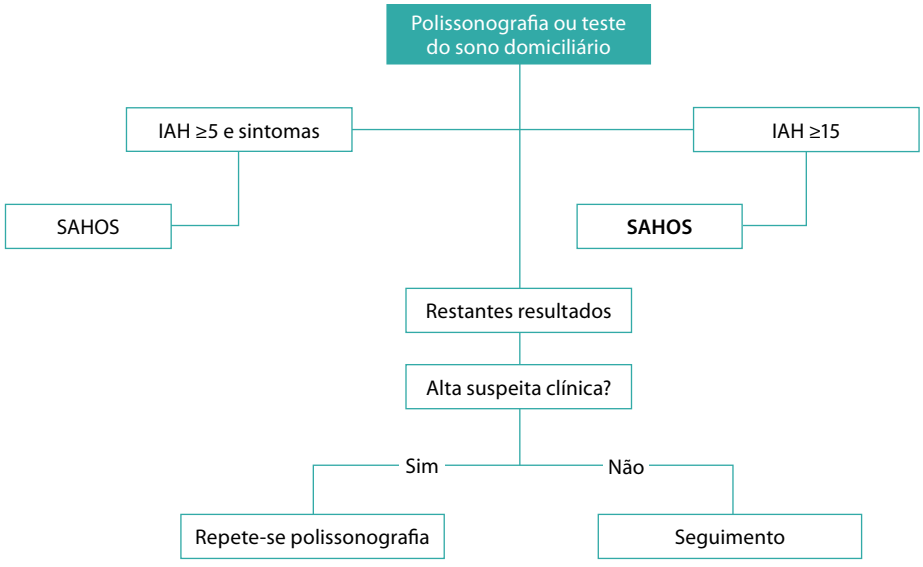
1. Psiquiatria, se suspeita de síndrome depressiva, ou síndromes de fases de sono alteradas;
2. Otorrinolaringologia, se necessidade de intervenção cirúrgica.

Critérios de alta da consulta

1. Controlo dos vários fatores de risco cardiovascular.
2. Motivação para continuação das medidas instituídas.

Algoritmo de abordagem de SAHOS





Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Rodolfo Gomes (HBA)

Definição

A DPOC é uma doença comum, prevenível e tratável que é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, que se deve a anormalidades da via área e/ou alveolares usualmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. A limitação do fluxo aéreo crónica que é característica da DPOC é causada por doença das pequenas vias aéreas (ex: bronquiolite obstrutiva) e destruição parenquimatosa (enfisema), sendo que as suas contribuições relativas variam de pessoa a pessoa.

Fatores de risco

- **Tabagismo** – todos os tipos de tabaco **(fator de risco mais comum**).
- **Poluição *indoor*** – ex: biomassa.
- **Exposições ocupacionais** – poeiras orgânicas e inorgânicas, agentes químicos e fumos.
- **Poluição do ar** (efeito reduzido na DPOC).
- **Fatores genéticos** – ex: deficiência de alfa-1-antitripsina (OMS recomenda que seja feita em todos os doentes com diagnóstico de DPOC, especialmente em áreas com elevada prevalência; baixa concentração (<20% do normal) é altamente sugestivo de défice homozigótico; familiares também deverão ser rastreados).
- **Idade e género** – envelhecimento e sexo feminino aumentam risco de DPOC.
- **Desenvolvimento pulmonar** – qualquer fator que afete gestação ou infância pode aumentar o risco de DPOC (ex: baixo peso à nascença; infecções respiratórias; ...).
- ***Status* socioeconómico** – risco de desenvolver DPOC relaciona-se inversamente com o *status* socioeconómico (pouco claro se relacionado com exposições, má nutrição, mais infecções ou outro).
- **Asma e hiperreatividade das vias aéreas.**
- **Bronquite crónica** – aumenta o risco de exacerbações.
- **Infeções respiratórias.**

Quando suspeitar do diagnóstico?

Qualquer doente com:

- Dispneia (persistente, progressiva e que agrava com exercício);
- Tosse crónica (pode ser intermitente e não produtiva; pieira recorrente);
- Produção de expetoração crónica;
- Redução da tolerância ao esforço;
- Sinais de dificuldade respiratória (dispneia de esforço, taquipneia, utilização de músculos acessórios em repouso, cianose, diaforese, ...);
- História de exposição a fatores de risco;
- História familiar de DPOC.

DPOC

Diagnóstico

- História clínica detalhada, especialmente direcionada para a sintomatologia e os fatores de risco;
  - **Espirometria** – instrumento mais reprodutível e objetivo para medir a limitação do fluxo aéreo; não invasivo e facilmente disponível; boa sensibilidade, mas baixa especificidade; NÃO válida numa exacerbação;
  - **FEV_1/FVC<0,70 após broncodilatador** confirma a presença de limitação persistente do fluxo aéreo.

Comorbilidades

Outras doenças crónicas concomitantes ocorrem frequentemente, incluindo doença cardiovascular, disfunção músculo-esquelética, síndrome metabólica, osteoporose, depressão, ansiedade e cancro do pulmão. Estas comorbilidades devem ser ativamente geridas visto que podem influenciar a mortalidade e hospitalizações independentemente.

Diagnóstico diferencial

- **DPOC:** início na vida adulta; sintomas progressivos; história de tabagismo ou exposição a fumos;
- **Asma:** início precoce; sintomas variáveis dia-a-dia; sintomas agravam à noite e ao início da manhã; alergias, rinite e/ou eczema podem estar presentes; história familiar de asma; obesidade;
- **Insuficiência cardíaca congestiva**: radiografia de tórax com aumento do índice cardiotorácico e/ou edema pulmonar; provas de função respiratória indicam alterações restritivas;
- **Bronquiectasias:** grandes volumes de expetoração purulenta; comummente associadas a infecção bacteriana; radiografia/TC de tórax com dilatação brônquica e espessamento da parede brônquica;
- **Tuberculose:** início em qualquer altura da vida; radiografia de tórax com infiltrado pulmonar; confirmação microbiológica; alta prevalência local de tuberculose;
- **Bronquiolite obliterante:** início precoce; não fumadores; podem ter história de artrite reumatoide ou exposição aguda a fumos; observada após transplante de pulmão ou medula óssea;
- **Panbronquiolite difusa:** maioria são descendentes de asiáticos, homens e não fumadores.

Avaliação

Objetivos da avaliação: determinar gravidade da limitação do fluxo aéreo, o seu impacto na vida do doente e o risco de futuros eventos (exacerbações, hospitalizações ou morte).

Classificação da gravidade da obstrução do fluxo aéreo

GOLD 1	Ligeira	FEV_1 ≥80% do valor previsto
GOLD 2	Moderada	50% ≤FEV_1 <80% do valor previsto
GOLD 3	Severa	30% ≤FEV_1 <50% do valor previsto
GOLD 4	Muito severa	FEV_1 <30% do valor previsto

Avaliação dos sintomas

Há uma fraca correlação entre o FEV_1, sintomas e prejuízo da saúde, logo é necessária avaliação dos sintomas. Usa-se o mMRC (*modified Medical Research Council*), visto que prediz risco de mortalidade futura.

mMRC 0	Tenho falta de ar apenas com exercício intenso
mMRC 1	Tenho falta de ar com subida de escadas e/ou de inclinação
mMRC 2	Ando mais devagar que as outras pessoas da mesma idade por causa da falta de ar
mMRC 3	Tenho de parar para respirar após andar 100 metros ou após alguns minutos
mMRC 4	Tenho demasiada falta de ar para sair de casa ou ao vestir/despir

Visto que o impacto da DPOC na vida dos doentes vai para além da dispneia, recomenda-se ainda o CAT (*COPD Assessment Test*).

Nunca tusso	0-5	Estou sempre a tossir
Nunca tenho expetoração	0-5	Tenho muita expetoração
Não sinto aperto no peito	0-5	Sinto aperto no peito
Quando subo uma inclinação ou um andar de escadas, não tenho falta de ar	0-5	Quando subo uma inclinação ou um andar de escadas, fico com muita falta de ar
Não tenho limitação nas atividades em casa	0-5	Estou muito limitado nas atividades em casa
Tenho confiança em sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0-5	Não tenho confiança em sair de casa, por causa da minha doença pulmonar
Durmo silenciosamente	0-5	Não durmo silenciosamente por causa da minha doença pulmonar
Tenho muita energia	0-5	Não tenho energia
Soma de todos os valores → CAT; se <10 – baixo impacto; ≥10 - médio a alto impacto		

Avaliação combinada

É utilizada a ferramenta "ABCD", que ajuda a facilitar individualização terapêutica (prevenção de exacerbações *vs* alívio dos sintomas) e a escalar ou de-escalar estratégias terapêuticas.

		Sintomas	
Exacerbações	≥2 ou 1 (levando a hospitalização)	C	D
	0 ou 1 (que não leva a hospitalização)	A	B
		mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

Investigação adicional

Imagiologia

Radiografia tórax NÃO está recomendada para estabelecer o diagnóstico de DPOC, **mas** útil para excluir diagnósticos alternativos e estabelecer comorbilidades.

TC torácica NÃO é rotineiramente recomendada, exceto para a deteção de bronquiectasias, avaliação da neoplasia do pulmão ou se indicação para transplantação.

Volumes pulmonares e capacidade de difusão

Os doentes com DPOC têm aumento do volume residual desde estadios precoces da doença. Tal pode ser documentado por pletismografia ou por diluição com hélio, o que ajuda a caracterizar a gravidade da DPOC, mas NÃO é essencial.

Oximetria de pulso e gasimetria

Devem ser feitas em todos os doentes com sinais clínicos de insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca direita. Se a saturação periférica de oxigénio <92%, a gasimetria deve ser efetuada.

Terapêutica

Cessação tabágica

É a medida com maior capacidade para influenciar a história natural da DPOC. Deve ser sugerida a **todos** os doentes (grupos A, B, C ou D). Há uma forte relação dose-resposta entre intensidade do aconselhamento (com envolvimento do doente, da família e dos amigos) para a cessação tabágica e a sua eficácia.

Farmacoterapia de 1ª linha é eficaz e deve ser prescrita na ausência de contraindicações (ex: vareniclina; bupropion de libertação prolongada; pastilha de nicotina; inalador de nicotina; *spray* nasal de nicotina; pensos de nicotina). Cigarros eletrónicos NÃO têm estudos que afiram segurança e eficácia.

Vacinação

Vacina anti-Influenza

Pode reduzir doença grave (como infecção do trato respiratório inferior requerendo hospitalização) e morte nos doentes com DPOC – indicada a **todos** os doentes.

Vacina antipneumocócica

A Prevenar-13 e a Pneumo-23 são recomendadas a todos os doentes com ≥65 anos.

A Pneumo-23 também é recomendada em doentes com <65 anos se FEV_1<40% ou comorbilidades importantes (especialmente cardíacas), visto que reduz a incidência de pneumonia adquirida na comunidade.

Terapêutica farmacológica na DPOC estável

Objetivos: reduzir sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações e melhorar a tolerância ao exercício. NÃO há nenhuma terapêutica da DPOC que modifique o declínio da função pulmonar a longo prazo.

Broncodilatadores (BD) inalados

Terapêutica mais utilizada para prevenir ou reduzir sintomas – aumentam o FEV_1.

Uso de BD de ação curta NÃO recomendada – reservado para situações de exacerbação.

- **Agonistas beta-2 de ação longa (LABA) e sugestão de dose inicial**
  - Formoterol (12 µg) e salmeterol (50 µg) são LABA 2x/dia; indacaterol (150 µg ou 300 µg), oladaterol (2,5 µg) e vilanterol são LABA 1x/dia;
  - Efeitos adversos: taquicardia sinusal; tremor em idosos.
- **Antimuscarínicos de ação longa (LAMA) e sugestão de dose inicial**
  - Brometos de tiotrópio (18 µg no Handihaler® ou 2,5 µg no Respimat®), glicopirrónio (44 µg) e umeclinídio (62,5 µg) são LAMA 1x/dia; brometo de aclidínio (322 µg) é LAMA 2x/dia;
  - Ensaios clínicos mostraram maior efeito nas taxas de exacerbações e hospitalização dos LAMA em relação ao LABA;
  - Efeitos adversos: xerostomia.
- **Metilxantinas**
  - Controversas – usar apenas se alternativas indisponíveis ou incomportáveis;
  - Teofilina (100-600 mg) + salmeterol mais eficaz que salmeterol isoladamente;
  - Efeitos adversos: toxicidade relacionada com a dose (metabolização P450).
- Combinar broncodilatadores com diferentes mecanismos e durações de ação podem aumentar o grau de broncodilatação com menor risco de efeitos adversos face a aumentar a dose de um único broncodilatador
  - Formoterol/brometo de aclidínio (340 µg/12 µg), indacaterol/brometo de glicopirrónio (85 µg/43 µg) e vilanterol/brometo de umeclidínio (22 µg/55 µg) são associações LABA/LABA 1x/dia.

Agentes anti-inflamatórios

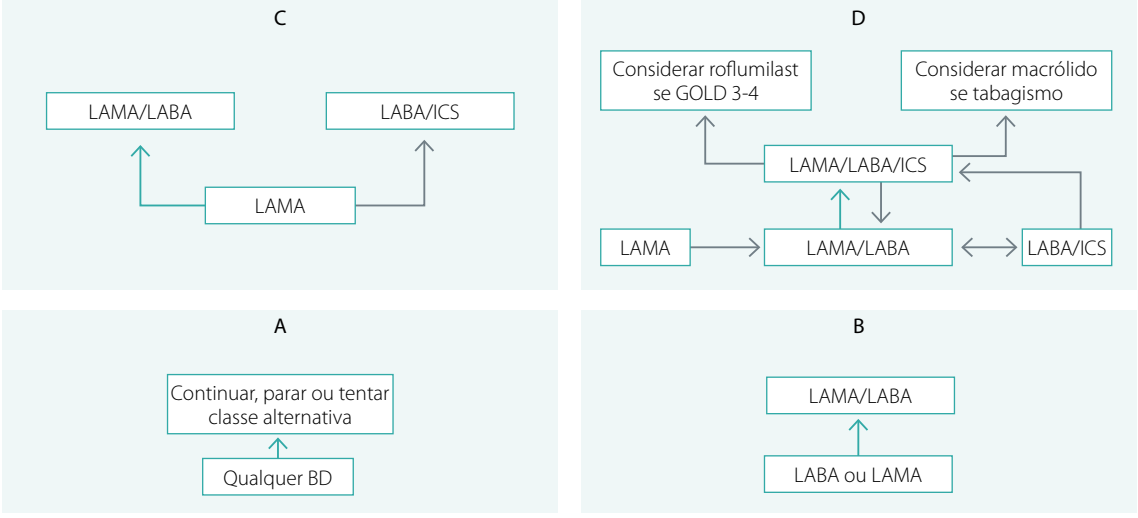
- **Corticoterapia inalada (ICS)**
  - Em monoterapia NÃO está recomendada;
  - ICS e LABA é mais eficaz do que cada componente individualmente;
  - ICS aumenta risco de pneumonia, especialmente se DPOC grave;
  - Terapêutica tripla melhora função pulmonar, sintomas e reduz exacerbações face a ICS/LABA ou LAMA em monoterapia (NÃO se LABA/LAMA).
- **Corticoterapia sistémica**
  - NÃO tem evidência de benefício e tem muitos efeitos adversos.
- **Inibidores da PDE4**
  - Rofumilast (500µg 1x/dia) melhora função pulmonar e reduz exacerbações moderadas a severas em doentes que fazem LABA/ICS;
  - Efeitos adversos (++ que outros fármacos): náuseas; diminuição apetite; perda de peso; dor abdominal; diarreia; distúrbios do sono; cefaleia,
- **Antibióticos**
  - Macrólidos (azitromicina 250 mg/dia ou 500 mg 3x/semana, ou eritromicina 500 mg 2x/dia) a longo prazo reduzem taxa de exacerbações – considerar se doentes fumadores com exacerbações apesar de terapêutica apropriada;
  - Azitromicina está associada a maior incidência de resistências bacterianas e disfunção auditiva.

- **Mucolíticos/anti-oxidantes**
  - Uso regular de N-acetilcisteína (600 mg 1x/dia) reduz o risco de exacerbações em doentes que não estejam a fazer ICS.
- **Outros agentes**
  - Sinvastatina NÃO previne exacerbações em doentes sem indicação para terapêutica com estatina; no entanto, estudos observacionais mostraram melhores outcomes cardiovasculares e metabólicos;
  - Modificadores dos leucotrienos NÃO foram adequadamente testados na DPOC;
  - Anticorpo anti-TNF-α (infliximab) NÃO tem benefício na DPOC moderada a severa.

Outros tratamentos farmacológicos

- Análogo alfa-1-antitripsina (EV): pode reduzir a progressão do enfisema (se défice hereditário);
- Antitússicos: NÃO há evidência de papel benéfico;
- Vasodilatadores: NÃO melhoram *outcomes* e podem PIORAR oxigenação; NÃO estão recomendados em doentes com hipertensão pulmonar secundária a DPOC.

Esquema escolha terapêutica



Tratamento preferencial ⟶

Problemas dos inaladores

Determinantes de má técnica inalatória: idade avançada; uso de vários dispositivos; falta de ensino.

A escolha do dispositivo tem de ser feita individualmente e depende de acesso, custo, prescrito e, mais importante, da capacidade e preferência do doente.

Tipos de dispositivos **(dificuldade da preparação crescente e da inalação decrescente).**

- **Pressurizados (MDIs)**
  - Autohaler®: fluticasona; beclometasona; budesonida; salmeterol; salbutamol; brometo de ipratrópio;
  - Pressurizados de 2ª geração: budesonido/formoterol; fluticasona/salmeterol; fluticasona/formoterol;
  - **Técnica:** inalação lenta e profunda;
  - **Vantagens:** pequeno; económico; doses precisas; administração rápida;
  - **Desvantagens:** necessita boa coordenação mão-pulmão; elevada deposição na orofaringe (10% no pulmão); efeito *cold-freon;*
  - Associar câmara expansora contorna alguns problemas (não necessita coordenação mão-pulmão; maior deposição pulmonar 15-35%; ideal para crianças e idosos), mas são volumosas e dispendiosas.

- Pó seco (DPIs)
  - Turbohaler®: terbutalina; formoterol; budesonida; formoterol/budesonida;
  - Spiromax®: formoterol/budesonida;
  - Novolizer®: salbutamol; formoterol; budesonida; aclidínio; formoterol/aclidínio;
  - Diskus®: salmeterol; fluticasona; fluticasona/salmeterol;
  - Ellipta®: brometo de umeclidínio; vilanterol/brometo de umeclidínio; vilanterol/fluticasona;
  - Handihaler® (monodose): brometo de tiotrópio;
  - Aerolizer® (monodose): formoterol; budesonida;
  - Breezhaler® (monodose): indacaterol; brometo de glicopirrónio; indacaterol/brometo de glicopirrónio;
  - **Técnica** (multidose ou monodose): inalação rápida e profunda;
  - **Vantagens:** administração rápida; pequeno; coordenação mão-pulmão não é importante;
  - **Desvantagens:** custo elevado; perigo de contaminação; dependente do débito inspiratório.
- *Soft Mist* (SMIs)
  - Respimat®: brometo de tiotrópio; olodaterol; brometo de tiotrópio/olodaterol.
- Nebulizadores
  - **Vantagens:** não exige colaboração; uso em doentes ventilados;
  - **Desvantagens:** custo elevado; perigo de contaminação; cada nebulização demora 15min; deposição pulmonar apenas 10%.

Reabilitação pulmonar

É a estratégia terapêutica mais eficaz para melhorar dispneia e tolerância ao exercício.

Aconselhada aos grupos B, C e D.

Cuidados paliativos

A DPOC é uma doença altamente sintomática e tem vários elementos como fadiga, dispneia, depressão, ansiedade e insónia que requerem terapêutica paliativa. Opioides, estimulação elétrica neuromuscular, oxigénio e ventoinhas podem aliviar dispneia. Em doentes subnutridos, a suplementação nutricional pode melhorar a força muscular respiratória.

Oxigenoterapia

Oxigenoterapia de longa duração (OLD) (>15h/dia) em doentes com insuficiência respiratória crónica melhora a sobrevivência em doentes com hipoxémia grave em repouso. Se DPOC estável e dessaturação apenas com exercício, OLD NÃO aumenta sobrevida ou tempo até hospitalização ou até melhoria na função pulmonar.

Hipoxémia arterial (definida por PaO_2 <55 mmHg ou $satO_2$ <88%, ou PaO_2 55-60 mmHg se insuficiência cardíaca direita ou eritrocitose) é indicação para suplementação com oxigénio, devendo ser titulada para $satO_2$ ≥90%. Os doentes devem ser reavaliados em 60-90 dias para avaliar necessidade e eficácia da oxigenoterapia.

Suporte ventilatório

Ventilação não invasiva (VNI) de pressão positiva é a escolha *standard* para diminuir a morbimortalidade em doentes hospitalizados com exacerbação da DPOC e insuficiência respiratória aguda. Pode melhorar sobrevivência livre de hospitalização após hospitalização recente, particularmente se hipercápnia diurna persistente ($PaCO_2$ >52 mmHg).

Em doentes com DPOC e SAOS há claros benefícios associados ao uso de CPAP para melhorar sobrevivência e risco de hospitalização.

Tratamentos interventivos

A vantagem da cirurgia de redução de volume pulmonar face à terapêutica médica é mais significativa entre doentes com enfisema de predomínio no lobo superior e com baixa capacidade de exercício após reabilitação.

As técnicas bronscoscópicas não-cirúrgicas de redução de volume pulmonar podem melhorar a tolerância ao exercício e função pulmonar em doentes com enfisema refratário à terapêutica médica após 6-12 meses.

O transplante pulmonar pode estar indicada em doentes selecionados com DPOC muito severa.

Monitorização e *follow-up*

Visto a DPOC ser uma doença progressiva, na qual a terapêutica farmacológica NÃO permite alterar a sua história natural, os doentes devem ser reavaliados em consulta a médio prazo para ajustes terapêuticos, baseados na presença de sintomas e existência de exacerbações.

Poderá ser realizada espirometria anual para avaliar declínio no FEV_1 de modo a identificar doentes com agravamento rápido.

Quando referenciar à consulta de pneumologia?

- Início <40 anos.
- Exacerbações frequentes (≥2/ano) apesar de terapêutica otimizada.
- DPOC grave ou rapidamente progressiva.
- Sintomas desproporcionais à gravidade da obstrução da via aérea.
- Necessidade de OLD.
- Surgimento de comorbilidades (ex.: bronquiectasias; insuficiência cardíaca; neoplasia do pulmão).

Critérios de alta da consulta

- Controlo dos fatores de risco.
- Terapêutica otimizada, com melhoria sintomática e ausência de exacerbações.
- Existência de médico assistente que possa manter vigilância.

Síndrome de Sobreposição Asma/DPOC (ACOS)

Maria Maia, Rodolfo Gomes (HBA)

Definição

ACOS é caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo com várias características normalmente associadas a asma e outras associadas a DPOC. Uma definição mais específica não pode ser desenvolvida sem que haja mais evidências acerca dos seus fenótipos clínicos e mecanismos subjacentes.

Diagnóstico

Dada a extensão de sobreposição entre as características de Asma e DPOC, o diagnóstico foca-se nos pontos que podem ser mais úteis em identificar e distinguir asma típica de DPOC típico.

Tendo em conta a tabela apresentada em seguida:

1. Reunir as características que favorecem um diagnóstico de asma ou de DPOC;
2. Comparar o número de características a favor do diagnóstico de asma ou a favor do diagnóstico de DPOC;
3. Considerar o nível de certeza em redor do diagnóstico de asma ou DPOC, ou se há características de ambos que sugiram uma síndrome de sobreposição.

Comparação entre asma, DPOC e ACOS

Característica clínica	Asma	DPOC	ACOS
Idade de início	Normalmente na infância, mas pode ser em qualquer idade	Normalmente >40 anos	Normalmente >40 anos, mas podem ter sintomas na infância ou juventude
Padrão dos sintomas respiratórios	Sintomas variam com o tempo, geralmente limitando atividade. Iniciam após exercício, emoções como riso, pó ou exposição a alergéneos	Sintomas contínuos, particularmente durante exercício	Sintomas respiratórios incluindo dispneia de esforço são persistentes, mas variáveis
Função pulmonar	Limitação do fluxo aéreo variável (ex: reversibilidade com BD)	FEV_1 pode melhorar com terapêutica, mas FEV_1/FVC é sempre <0,7	Limitação fluxo aéreo não é completamente reversível
Função pulmonar entre sintomas	Pode ser normal	Limitação persistente	Limitação persistente
História pessoal e familiar	Alergias e asma na infância ou na família	Exposição a partículas nocivas e gases (principalmente tabaco e biomassa)	História de asma, alergias, asma na família e exposição a substâncias nocivas
Evolução	Por vezes melhora espontaneamente ou com tratamento, mas pode resultar em limitação fixa do fluxo aéreo	Lentamente progressiva, apesar do tratamento	Sintomas são parcial, mas significativamente reduzidos com o tratamento, mas a progressão é constante
Radiografia tórax	Usualmente normal	Hiperinsuflação severa	Hiperinsuflação severa

Característica clínica	Asma	DPOC	ACOS
Exacerbações	Ocorrem, mas o seu risco é diminuído pelo tratamento	Exacerbações podem ser reduzidas pelo tratamento. Comorbilidades podem contribuir para descompensação	Exacerbações mais comum do que na DPOC, mas são reduzidas pelo tratamento. Comorbilidades podem contribuir para descompensação
Inflamação vias aéreas	Eosinófilos e/ou neutrófilos	Neutrófilos e eosinófilos na expetoração, linfócitos nas vias aéreas e podem ter inflamação sistémica	Eosinófilos e/ou neutrófilos na expetoração
FEV_1/FVC normal antes ou após BD	Compatível	Não compatível	Não compatível, exceto se outra evidência de limitação crónica do fluxo aéreo
FEV_1/FVC<0,7	Indica limitação fluxo aéreo, mas pode melhorar espontaneamento ou com o tratamento	Necessário para o diagnóstico (GOLD)	Usualmente presente
FEV_1 ≥80% do previsto	Compatível (bom controlo asma ou intervalo entre sintomas)	Compatível com a classificação GOLD de limitação ligeira do fluxo aéreo (grupo A ou B) se FEV_1/FVC<0,7 pós-BD	Compatível com ACOS ligeiro
FEV_1 <80% do previsto	Compatível. Fatores de risco para exacerbações	Indicador de gravidade da limitação do fluxo aéreo e do risco de futuros eventos (ex: mortalidade e exacerbações)	Indicador de gravidade da limitação do fluxo aéreo e do risco de eventos futuros (ex: mortalidade e exacerbações)
Aumento pós-BD do FEV_1 ≥12% e 200 ml do basal	Usual, mas pode não estar presente quando está bem controlada	Comum e mais provável quando FEV_1 é baixo	Comum e mais provável quando FEV_1 é baixo
Aumento pós-BD do FEV_1 >12% e 400 ml do basal	Alta probabilidade de asma	Pouco usual Considerar ACOS	Compatível

Tratamento

Se a avaliação diagnóstica sugere ACOS, a recomendação é iniciar o tratamento como se fosse para asma. Esta abordagem reconhece a importância dos ICS na prevenção de morbimortalidade nos doentes com sintomas de asma não controlados, para os quais sintomas "ligeiros" podem indicar risco significativo de um evento ameaçador de vida.

A farmacoterapia para o ACOS inclui:

- Um ICS (em dose baixa ou moderada, dependendo do grau de sintomas);
- Também se pode adicionar um LABA e/ou LAMA (ou continuar com estes se já prescritos associando-se um ICS).

Se houver características de asma, NÃO se deve tratar com um LABA sem um ICS.

Indicações para referenciação

- Doentes com sintomas persistentes e/ou exacerbações apesar do tratamento.
- Incerteza no diagnóstico, especialmente se houver hipóteses de diagnóstico alternativo como bronquiectasias, cicatrizes pós-tuberculose pulmonar, bronquiolite, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doença cardiovascular ou outras causas de sintomas respiratórios.
- Suspeita de asma, DPOC ou ACOS com sintomas/sinais atípicos (ex: hemoptises, perda de peso, suores noturnos, febre, sinais de bronquiectasias ou de doença pulmonar estrutural).
- Suspeita de doença crónica das vias aéreas, mas com poucas características que de asma quer de DPOC.
- Doentes com comorbilidades que possam interferir com a avaliação e gestão da doença das vias aéreas.
- Incapacidade de gestão terapêutica apropriada.

NOTA: Este capítulo refere-se apenas as características específicas para o diagnóstico e tratamento desta síndrome. Para mais detalhes, ver capítulos Asma e DPOC.

Doenças Pulmonares do Interstício

Inês Mendes (HBA)

Definição

As doenças pulmonares do interstício (DPI) englobam um grande número de distúrbios (>200) que afetam várias estruturas do parênquima pulmonar, tecidos perivasculares e linfáticos.

São consideradas em conjunto pela sua semelhança clínica (tosse/dispneia), radiológica (opacidades intersticiais) e fisiopatológicas (fibrose/ganulomatose).

Critérios de referenciação à consulta

Todos os doentes diagnosticados com DPI devem ser referenciados à consulta de pneumologia; no caso de manifestações sistémicas devem também ter acompanhamento em consulta de Medicina Interna.

Classificação

Há duas formas de dividir este conjunto de doenças, que facilitam a abordagem diagnóstica: de acordo com a resposta predominante (inflamação e fibrose/ reação granulomatosa) e de acordo com a causa (conhecida ou desconhecida).

Prevalência

DPIs mais comuns:

a. **De causa conhecida:** doenças ocupacionais e de exposição ambiental, em particular de inalação de substâncias inorgânicas, orgânicas e gases

b. **De causa desconhecida:** fibrose pulmonar idiopática (27/100000 habitantes na Europa), sarcoidose (15/100000 habitantes, na Europa), fibrose pulmonar associada a doenças do tecido conjuntivo (DTC) e fibrose pulmonar associada a fármacos

Em Portugal, os internamentos por fibrose pulmonar apresentam um aumento consistente desde 2009. Por sua vez, a análise das taxas de mortalidade por fibrose pulmonar aponta para um aumento padronizado a partir dos 65 anos.

Tabela 1. Classificação das DPIs.

Resposta pulmonar: alveolite, inflamação intersticial e fibrose	
Agressão inicial: lesão da superfície epitelial → inflamação de espaços aéreos e paredes alveolares. Se a doença se torna crónica, a inflamação estende-se ao interstício e vasculatura → fibrose intersticial (irreversível)	
Causas conhecidas	**Causas desconhecidas**
Asbesto	Pneumonias intersticiais idiopáticas (FPI, PIA, POC, PII)
Gases, fumo	Doenças do tecido conjuntivo (LES, AR, EA, Esclerose sistémica, Sjögren, polimiosite-Dermatomiosite)
Medicamentos (antibióticos, amiodorona, ouro) e agentes de QT	Síndromes hemorrágicas pulmonares (Síndrome de Goodpasture, hemossiderose pulmonar, capilarite pulmonar isolada)
Radiação	Proteinose alveolar pulmonar
Pneumonia de aspiração	Distúrbios linfocíticos infiltrantes

Resposta pulmonar: alveolite, inflamação intersticial e fibrose	
Sequelas de SDRA	Pneumonias eosinofílicas
Relacionadas com tabaco	Doenças hereditárias (Esclerose Tuberosa, neurofibromatose, Niemann-Pick, D. Gaucher, Síndrome de Hermansky-Pudlak)
	Amiloidose
	Linfangioleiomiomatose (LAM)
	Doenças hepáticas ou GI (DC, CU, CBP, Hepatite crónica ativa)
	Doença do enxerto *versus* hospedeiro (Transplante de medula óssea ou órgão sólido)

Resposta pulmonar: granulomatose	
Acumulação de linfócitos T, macrófagos e células epiteliais, organizados em granulomas. Estas lesões podem evoluir para fibrose. Muitos pacientes permanecem livres de comprometimento grave da função pulmonar ou, quando sintomáticos, melhoram com tratamento.	
Causas conhecidas	**Causas desconhecidas**
Penumonite de hipersensibilidade (poeiras orgânicas)	Sarcoidose
Poeiras inorgânicas: berílio, sílica	Vasculite granulomatosa
	Granulomatose com poliangeíte (de Wegner)
	Granulomatose alérgica de Churg Strauss
	Granulomatose broncocêntrica
	Granulomatose linfomatoide

Avaliação inicial

A. História clínica

1. Duração

Aguda (dias – semanas) Incomum; confundidos com pneumonias atípicas	**Crónica** (meses – anos) O mais comum	**Episódica** Incomuns
Alergias (fármacos, fungos, helmintas)	Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)	Pneumonia eosinofílica
Pneumonia intersticial aguda (PIA)	Sarcoidose	P. hipersensibilidade
Pneumonite de hipersensibilidade (PH)	Histiocitose de células de Langerhans (HCL)	POC
	Pneumoconioses	Vasculites
	Doenças do tecido conjuntivo	Hemorragia pulmonar

2. Idade

20-40 anos	**>60 anos**
Sarcoidose	Fibrose Pulmonar Intersticial (FPI)
DPI associada a DTC	
Linfangioleiomiomatose (LAM)	
HCL	
Formas hereditárias DPI	

3. Género

Feminino	**Masculino**
LAM (pré-menopausa)	FPI
Esclerose Tuberosa (pré-menopausa)	Pneumoconioses
Associada a Síndrome de Hermansky-Pudlak	DPI associada à artrite reumatoide
Associada a DTC	Histiocitose de Células de Langerhens
Pneumonia intersticial idiopática	Proteinose Alveolar Pulmonar

4. História familiar

- Fibrose pulmonar familiar, esclerose tuberosa (A. Dominante), neurofibromatose (A. Dominante), sarcoidose, etc.

5. História ocupacional e ambiental

- Empregos, *hobbys* (natureza da exposição, duração, proteção respiratória).

6. Outra história pregressa importante

- História de tabagismo (UMAs);
- História de viagens;
- Fatores de risco para VIH (influencia evolução clínica);
- História farmacológica.

DPIs associadas a tabagismo	
Fibrose Pulmonar Intersticial	Bronquiolite respiratória
Fibrose Pulmonar Familiar	Pneumoconioses
Pneumonia intersticial descamativa	Histiocitose de Células de Langerhens
Síndrome de Goodpasture	Proteinose Alveolar Pulmonar

B. Sintomas respiratórios

Sintoma	Observações	Maior associação
Dispneia	Muito comum	PII, PH, POC, sarcoidose, pneumonias eosinofílicas, HCLP
Tosse	Comum	PH, LCH
Sibilância	Incomum	P. eosinofílica crónica, sarcoidose, Síndrome de Churg-Strauss
Dor torácica	Incomum	Sarcoidose, DTC
Hemoptises	Raro	Síndromes de hemorragia alveolar difusa (HAD), LAM, esclerose tuberosa, vasculites granulomatosas
Pneumotórax	depende	LCH (25%), LAM (50%), esclerose tuberosa, neurofibromatose
Fadiga	Comum	Todas
Perda ponderal	Comum	Todas

C. Exame físico

- Em geral, achados inespecíficos;
- Os mais comuns: taquipneia, estertores crepitantes bibasais no fim da expiração;
- Em fases avançadas da doença, achados de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, cianose e hipocratismo digital.

D. Exames complementares

1. Laboratório

Achado	Característica
LDH	Achado inespecífico comum a todas as DPI
Enzima conversora de angiotensina (ECA)	Sarcoidose
Precipitinas séricas	Confirmam exposição (não diagnóstico) de PH
ANCA e Anti-membrana basal	Vasculites
ANA e anti-IG	Alguns doentes, mesmo na ausência de DTC

2. ECG e ecocardiograma

Normais, exceto se existir hipertensão pulmonar (ECG: desvio do eixo para a direita, hipertrofia VD e aumento ou hipertrofia AD; Eco-cardiograma: dilatação e/ou hipertrofia VD).

3. Exames radiológicos do tórax

a. Radiografia de tórax correlaciona-se pouco com o estadio clínico/histopatológico da doença

Padrão	Observações
Reticular bibasal	O mais comum
Nodular/ misto (enchimento alveolar e ↑ da trama reticular)	Pode estar presente
Opacidades nodulares campos pulmonares superiores	Sarcoidose, HCL, pneumonite de hipersensibilidade, silicose, beriliose, AR, EA
Favo de mel (fibrose progressiva)	Mau prognóstico

b. Tomografia computorizada de alta resolução

- Superior à radiografia de tórax na deteção e confirmação
- Especialmente útil em doentes com radiografia de tórax normal
- Em algumas situações, pode ser suficiente para eliminar a necessidade de biópsia pulmonar: FPI, sarcoidose, PH, asbestose, LCH, LAM, DTC

4. Provas de função pulmonar

a. Espirometria e volumes pulmonares

- Avalia extensão do envolvimento pulmonar
- Valor prognóstico nas pneumonias intersticias idiopáticas (FPI e PII)
- A maioria das formas de DPI produz um defeito restritivo: ↓CPT, ↓CRF, ↓VR; ↓CVF, ↓FEV1. A razão FEV1/CVF é geralmente normal ou está aumentada
- Algumas formas de DPI produzem efeito obstrutivo: LAM, esclerose tuberosa

b. Capacidade de difusão

- Diminuição DL_{CO} é um achado comum mas inespecífico
- A intensidade da redução não se correlaciona com o estadio da doença

c. Gasimetria arterial

- Normal ou hipoxémia e alcalose respiratória
- PaO_2 normal em repouso não exclui hipoxémia significativa durante o exercício ou sono
- A hipercapnia é rara e geralmente manifestação de doença terminal

5. Prova de esforço cardiopulmonar

- Útil na suspeita de hipoxémia de esforço;
- Informações sobre anormalidades fisiológicas e extensão da doença;
- Bom método para acompanhar atividade da doença e resposta ao tratamento (sobretudo na FPI);
- Teste da caminhada de 6 minutos, cada vez mais utilizado para obter avaliação global da capacidade submáxima de exercício em doentes com DPI;
- A distância da caminhada e o nível de dessaturação de oxigénio correlacionam-se com a função pulmonar basal do paciente e o seu prognóstico.

6. Broncoscopia de fibra ótica e lavado broncoalveolar (LBA)

- Importante na redução de hipóteses de diagnóstico diferencial;
- Sem utilidade no seguimento;
- Útil na avaliação de resposta à terapêutica;
- LBA típico, sem necessidade de investigação anatomopatológica: Proteinose alveolar, infecção, neoplasia, hemorragia alveolar, pneumonia eosinofílica.

DPI	Achado no lavado broncoalveolar
Sarcoidose	Linfocitose; relação CD4:CD8 >3,5 mais específica
Pneumonite de hipersensibilidade	Linfocitose marcada (>50%)
Pneumonia em organização	Macrófagos espumosos; padrão misto característico de células aumentadas; menor relação CD4:CD8
Doença pulmonar eosinofílica	Eosinófilos >25%
Hemorragia alveolar difusa	Macrófagos e eritrócitos carregados de hemossiderina
Proteinose alveolar	Efluente leitoso, macrófagos espumosos, material intra-alveolar lipoproteináceo (PAS +)
Histiocitose de células de Langerhans	Aumento das células de Langerhans CD1+, grânulos Birbeck no lavado macrofágico
Asbestose	Partículas de poeira, corpos ferruginosos
Beriliose	Teste te transformação do linfócito positivo para berílio
Silicose	Partículas de poeira pela microscopia ótica polarizada

7. Exames teciduais e celulares

a. Biópsia pulmonar transbrônquica

- É o método mais eficaz para confirmar o diagnóstico e avaliar a atividade da doença
- Os achados podem identificar doenças com tratamento mais eficaz: penumonite de hipersensibilidade, POC, DPI associada a bronquiolite obliterante, sarcoidose

Padrões histológicos importantes

- Pneumonia intersticial usual (= FPI);
- Pneumonia intersticial inespecífica;
- Bronquiolite respiratória/pneumonia intersticial descamativa;
- Pneumonia em organização;
- Lesão alveolar difusa;
- Pneumonia intersticial linfocítica.

Contraindicações relativas: doença cardiovascular grave, padrão em favo de mel ou outras evidências de doença terminal, disfunção pulmonar grave, risco cirúrgico elevado.

b. Biópsia pulmonar cirúrgica (toracoscopia/toracotomia)

- Considerar se o doente permanecer sem diagnóstico ou se não tiver contraindicações

Terapêutica

Nenhuma terapêutica reverte a fibrose.

a. Terapêutica de suporte

- Remoção de agente (se identificado);
- Administração de oxigénio suplementar se hipoxémia (PaO_2 <55 mmHg repouso/exercício). **Indicações para OLD:**
  - PaO_2 ≤55 mmHg;
  - PaO_2 55-60 mmHg, se na presença de *Cor Pulmonale* ou hipertensão da artéria pulmonar e/ou poliglobulia (Htc ≥55%).
- Tratar *Cor Pulmonale;*
- **Reabilitação pulmonar (melhora qualidade de vida). Indicações:**
  - Doentes com diagnóstico de DPI;
  - Doentes sintomáticos (com dispneia MRC >2) apesar de terapêutica farmacológica otimizada.

b. Terapêutica farmacológica

1. Glicocorticoides

- Terapêutica base, embora taxa de sucesso baixa;
- **Recomendações:** DPI sintomática (pneumonia eosinofílica, POC, DTC, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, exposições aguda e crónica a poeira orgânica e inorgânica, pneumonite de radiação aguda, HAD, DPI induzida por fármacos);
- **Dose e duração:** desconhecidas; dose inicial comum de prednisona é 0.5-1 mg/Kg, toma única diária, durante 4-12 semanas
  - Se melhorar/ estável, a dose deve ser reduzida para 0,25-0,5 mg/Kg mais 4-12 semanas;
  - Se agravar, deve ser reduzida a dose de corticoide (0,25 mg/Kg/dia) e adicionar segundo agente.
- A redução rápida ou ciclo breve de corticoide pode provocar recorrência da doença.

2. Ciclofosfamida e azatioprina (12 mg/Kg/dia)

- ± Glicocorticoide têm sido utilizadas na FPI, vasculites, esclerose sistémica;
- A resposta demora 8-12 semanas.

3. Metotrexato, colchicina, peninilamina, ciclosporina (se anteriores falharem).

4. Transplante pulmonar

Indicações:

- **FPI e PII:** diagnóstico histológico ou radiológico de pneumonia intersticial usual ou diagnóstico de PII fibrótica;
- **FPI e DTC:** exclusão de doença sistémica e vasculite ativas; CVF <75%;
- **LAM e HCL:** doentes com classe funcional III/IV NYHA.

Seguimento e critérios de referenciação para outras especialidades

O doente com FPI deverá, geralmente, ser acompanhado em consulta de pneumologia periodicamente, de forma vitalícia (com poucas exceções, nomeadamente PH).

Alta da consulta de Medicina Interna

Poderá ter alta da consulta de Medicina Interna se não houver doença multissistémica concomitante, desde que acompanhado em consulta de pneumologia.

Tabela 2. Principais DPIs.

DPI	Observações	Clínica	Imagiologia	Diagnóstico	Terapêutica	Prognóstico	Diagnóstico diferencial
Fibrose Pulmonar Idiopática	A forma mais comum de pneumonia intersticial idiopática	• Dispneia de esforço • Tosse não produtiva • Estertores inspiratórios • ± Hipocratismo digital	**TC-AR:** opacidades reticulares subpleurais, predomínio basal e irregular; bronquiectasias por tração; favo de mel Achados atípicos, devem sugerir outro diagnóstico: anormalidades em vidro fosco, opacidades nodulares, predomínio zona superior ou média, linfadenopatia hilar ou mediastinal **PFR:** padrão respiratório restritivo **DLco** reduzida, hipoxemia arterial	Marca histológica: aparência heterogénea em baixa ampliação com áreas alternadas de pulmão normal (padrão de pneumonia intersticial usual (PIU)), inflamação intersticial, fibroblastos em proliferação, fibrose do colagénio Afetam parênquima periférico subpleural mais intensamente	**Na fase aguda:** • Metilprednisolona • Prednisolona • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina **Considerar:** • Acetilcisteína • Pirfenidona • Sildenafil se hipertensão pulmonar	Mau (resposta a terapêutica precária; necessidade de VM, transplante pulmonar) Exacerbações agudas frequentes (10-60%) O grau de proliferação dos fibroblastos prediz a evolução	• Pneumoconiose • Lesões radiação • Fármacos (nitrofurantoína) • Aspiração crónica • Sarcoidose • Pneumonite de hipersensibilidade crónica • POC • HCLP
Pneumonia intersticial inespecífica (PII)	Associado a distúrbio base (DTC, fármacos)	Idade + jovem que FPI Mais em mulheres não fumadoras Associado a doença febril	**TC-AR:** opacidades subpleurais bilaterais em vidro fosco; lobos inferiores; favo de mel incomum **PFR:** padrão restritivo	Marca histológica: uniformidade do envolvimento intersticial	• Glicocorticoides • ± azatioprina	Melhor que FPI Taxa mortalidade a 5 anos < 15%	• FPI • PID • PIA • POC
Pneumonia intersticial aguda (Síndrome de Hamman-Rich)	Forma rara, fulminante Início abrupto	Idade >40 anos Clínica ≈ SDRA • Febre, tosse e dispneia 7-14 dias antes • Hipoxémia, insuficiência respiratória	**RX:** opacificação difusa, bilateral dos espaços aéreos **TC-AR:** áreas simétricas, bilaterais e irregulares de atenuação em vidro fosco; predomínio subpleural	Histologia: dano alveolar difuso Diagnóstico: SDRA idiopático + confirmação patológica da lesão alveolar difusa em organização	• Medidas de suporte • Ventilação mecânica	Mau Taxa mortalidade >60%	

DPI	Observações	Clínica	Imagiologia	Diagnóstico	Terapêutica	Prognóstico	Diagnóstico diferencial
Pneumonia em organização criptogénica (POC)	Opacidades pulmonares recorrentes e migratórias são comuns	Idade 50-60 anos • Gripe • Estertores inspiratórios • Hipoxémia arterial	**RX:** opacificação alveolar bilateral e difusa **TC-AR:** condensação de espaços aéreos, opacidades nodulares pequenas, em vidro fosco; espessamento e dilatação das paredes brônquicas; volumes pulmonares normais; predominante à periferia e lobos inferiores	Histologia: tecido de granulação dentro das vias respiratórias de pequeno calibre, ductos alveolares, espaços aéreos e inflamação crónica nos alvéolos circundantes	• Glicocorticoides (recuperação clínica em 2/3 dos doentes)		• Criptococose • Granulomatose com poliangeite de Wegener • Linfoma • P. hipersensibilidade • P. eosinofílica

Tabela 3. DPIs associadas ao tabagismo.

DPI	Observações	Clínica	Imagiologia	Diagnóstico	Terapêutica	Prognóstico
Pneumonia intersticial descamativa (PID)	Rara Quase exclusiva de fumadores	Incidência máxima: 40-50 anos • Dispneia e tosse • Hipoxémia arterial	**TC-AR:** opacidades irregulares difusas Na PID associada à bronquiolite respiratória (subgrupo): **TC-AR:** espessamento da parede brônquica, nódulos centrilobulares, opacidade em vidro fosco, enfisema com *air trapping*	Marca histológica: acumulação de macrófagos nos espaços intra-alveolares com fibrose intersticial mínima PFR: padrão restritivo DLco: reduzido	• Cessação tabágica • Se progressão da doença: GC	Bom se cessação tabágica (sobrevida 70% após 10 anos)
Histiocitose de células de Langerhans (HCL)	Rara Difusa	Predomínio em homens 20-40 anos Assintomático a rapidamente progressivo • Tosse, dispneia • Dor torácica • Perda ponderal • Febre • Pneumotórax em 25% • Manifestações raras: hemoptises e diabetes insipidus	**TC-AR:** combinação dos seguintes achados é típica: nódulos pouco nítidos ou estrelados (2-10 mm), opacidades reticulares ou nodulares, quistos bizarros; predomínio lobos superiores; preservação do volume pulmonar e dos ângulos costo-frénicos Praticamente diagnóstico: TC-AR com nódulos e quistos de paredes finas **DLco:** muito reduzida	Marca histológica: lesões esclerosadas nodulares com células de Langerhans e infiltrados celulares mistos; predomínio pela região central do bronquíolo com parênquima pulmonar normal	• Cessação tabágica (melhoria clínica em 1/3 dos doentes)	Morte por insuficiência respiratória em 10%

Tabela 4. DPIs associadas a DTC.

Por vezes as manifestações pulmonares precedem as sistémicas em meses a anos. A forma mais comum de acometimento pulmonar é o padrão histológico de pneumonia intersticial inespecífica (PII)	
Esclerose sistémica progressiva (ESP)	• Evidência clínica de DPI em 50% • Evidência patológica de DPI em 75%
Artrite reumatoide (AR)	• DPI associada a AR é mais comum em homens • DPIs até 20% dos casos
Lúpus eritematoso sistémico (LES)	• A doença pulmonar é uma complicação comum do LES • Pleurisia com ou sem derrame é a manifestação mais comum
Poliomiosite e Dermatomiosite	• DPIs em 10% dos casos (Mais comum quanto presenta anticorpo anti-Jo-1)
Síndrome de Sjögren	

Tabela 5. DPIs associadas a DTC.

DPI	Características	Observações	Clínica	Imagiologia	Diagnóstico	Terapêutica
Induzida por fármacos	Início insidioso ou fulminante	Extensão e intensidade relacionadas com a dose Utilização pode ter sido anos antes	• Dispneia de esforço • Tosse não produtiva			• Suspensão fármaco • Medidas de suporte
Proteinose G alveolar pulmonar (PAP)	Não estritamente DPI Defeito na função dos macrófagos e capacidade de processar o surfactante Início insidioso	Autoimune (anticorpo IgG contra GM-CSF) Pode ser adquirida (90%), congénita (AR) ou secundária: • Intolerância à proteína lisinúrica • Silicose aguda • Imunodeficiências • Neoplasias hematológicas	Apresentação típica 30-50 anos. Homens > Mulheres • Dispneia de esforço progressiva • Perda ponderal • Febre baixa • Tosse não produtiva (se produtiva, material gelatinoso)	**RX:** opacidades alveolares bilaterais, simétricas, localizadas centralmente nos lobos médios e inferiores – asas de morcego; **TC-AR:** opacificação em vidro fosco, estruturas intralobulares e septos interlobulares espessados. **Av. laboratorial:** policitémia, hipergamaglobulinémia, ↑LDH. Elevação das proteínas A e D do surfactante; Na ausência de causa secundária, uma titulação sérica elevada de anti- GM-CSF é altamente sensível e específica para PAP adquirida. (anti-GM-CSF no LBA correlaciona-se melhor com a gravidade do que os valores séricos)	Histologia: acumulação de material lipoproteico amorfo, PAS +, nos espaços aéreos distais; pouca ou nenhuma inflamação pulmonar; restante arquitectura pulmonar conservada	• Lavados pulmonares totais através de tubo endotraqueal proporciona alívio sintomático a muitos doentes
Linfangioleio-miomatose pulmonar (LAM)	Raro Mais comum: caucasianos	Mulheres antes da menopausa Suspeitar em mulheres jovens com enfisema, pneumotórax recorrente ou derrame pleural quiloso Agrava na gravidez. Melhora com ooforec-tomia	• Dispneia, tosse não produtiva (ou material gelatinoso), dor torácica • Hemoptise que pode levar à morte • Pneumotórax espontâneo 50% • Quilotórax, ascite quilosa, quilúria, quilopericárdio • ±Meningiomas, angiolipomas (hamartomas) renais são achados comuns	**TC-AR:** quistos de paredes finas circundados por pulmão normal, sem predomínio zonal	Histologia: proliferação de músculo liso intersti-cial pulmonar atípico e formação de quistos	• Medidas de suporte. Estrogénios devem ser suspensos. Ooforectomia já não é recomendada Progesterona (10 mg/dia), análogos da hormona de libertação de LH e sirolimus Transplante pulmonar (mas relatos de recor-rência)
Síndromes de DPI com hemorragia alveolar difusa		Capilarite pulmonar (infiltrado neutrofílico nos septos alveolares) → necrose → extravasamento eritrócitos → hemorragia alveolar difusa	• Hemoptise (2/3) • Tosse, febre, dificuldade respiratória intensa • ±Lesão renal (glomerulonefrite necrosante segmentar focal)	**RX tórax:** opacidades alveola-res irregulares e difusas. Quando há episódios de repetição de HAD → fibrose pulmonar → opacidades intersticiais DLCO: aumentado (Hb nos alvéolos) **LBA** hemorrágico	Histologia: padrão granuloso nas DTC (LES); depósito linear típico no S. Goodpasture; depósito granuloso de imunocom-plexos IgA na púrpura de Henoch- Schönlein	• Metilprednisolona IV 0,5-2.0 g/dia durante 5 dias. Redução gradual e manutenção com preparação oral. Início precoce, mais probabilidade de preservar função renal • Início de imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida) depende da gravidade

Abcesso Pulmonar

Virgínia Visconti (HBA)

Definição

Necrose e cavitação do parênquima pulmonar, resultante de uma infeção. Geralmente corresponde a cavidade com >1 cm de diâmetro. Implica alto teor de injúria do micro-organismo e a sua depuração inadequada das vias aéreas.

Critérios de referenciação à consulta

Tosse e expetoração purulenta (por vezes fétida) de larga data.
Sintomas constitucionais.

Classificação

a. Temporal

- Agudos (4-6 semanas evolução)
- Crónicos (>6 semanas)

b. Primário

- Doentes previamente saudáveis, mas com risco de aspiração ou pneumonia (costumam ser abscessos únicos)

c. Secundários

- Associados a doentes com condições pré-existentes, como DPOC, bronquiectasias, neoplasia, imunodepressão (costumam ser múltiplos)

Avaliação inicial

a. Etiologia

- Aspiração de bactérias anaeróbias existentes na cavidade oral (mais frequente)
- Aeróbios: menos frequente. Associado a infeções mais agressivas
- Fungos e parasitas (mais frequente em imunodeprimidos)

Micro-organismos mais frequentes	Micro-organismos menos frequentes
Anaeróbios	
Peptostreptococcus	*E. coli*
Prevotella	*H. influenzae*
Bacteroides sp	*Nocardia*
Fusobacterium sp	*Burkolderia* sp
Aeróbios	
St. aureus	*Legionella*
Klebsiella pneumoniae	*Mycobacterium tuberculosis*
Pseudomonas aeruginosa	*Fungos e Parasitas (Imunodeprimidos)*
St Pyogenes	

b. Fatores de risco

Idade avançada, dismotilidade esofágica/DRGE, doenças neurológicas com disfunção bulbar/convulsiva, doenças periodontais, alcoolismo, DPOC, Impossibilidade de proteção da via aérea (coma, sedação, perda conhecimento), Bacteriemia ou endocardite da válvula tricúspide (embolização séptica para o pulmão).

c. História clínica

- História de infeção respiratória
- Tosse, expetoração purulenta (fétida), dor torácica pleurítica, dispneia
- Febre, sudorese noturna
- Hemoptise
- Sintomas constitucionais

d. Exame físico

- Fervores crepitantes/subcrepitantes, atritos, roncos
- Halitose
- Problemas dentição
- Hipocratismo digital/osteoartropatia pulmonar hipertrófica

Avaliação e diagnóstico

- Hemograma, VS, PCR;
- Colheita secreções brônquicas e HC;
- Radiografia de tórax: cavidade de contornos irregulares com nível hidroaéreo, particularmente nos lobos superior e segmento posterior dos lobos inferiores. (mais frequente no pulmão direito);
- TC Tórax: melhor definição do tamanho e localização;
- Fibrobroncoscopia com Lavado Broncoalveolar - importante na suspeita de obstrução brônquica por carcinoma ou corpo estranho;
- Aspiração por punção trans-traqueal/transtorácica, enviando material para cultura.

Diagnóstico diferencial

Infeção por micobactérias. Malformações pulmonares (sequestro pulmonar, cistos infetados). Neoplasia. Enfarte pulmonar. Pneumatoceles.

Terapêutica

- **Antibioterapia**:
  - Clindamicina 150-300 mg 6/6 horas;
  - Outros: carbapenemo, beta lactâmico + inibidor das beta-lactamases.

Duração: 4-6 semanas (1ª 2-3 semanas EV). Manter até haver resolução da imagem radiológica ou redução para lesão pequena e estável. Falha na terapêutica: ausência de melhoria clínica após 7-10 dias de tratamento adequado e/ou complicações.

- **Cirurgia**: pouco frequente

Limitada a casos de hemoptise refratária, má resposta a terapêutica médica, neoplasias.

- **Fisioterapia pulmonar** (drenagem torácica, cinesioterapia, aspiração secreções).

Complicações

Empiema (por rutura para o espaço pleural). Fibrose pulmonar. Pulmão encarcerado. Insuficiência respiratória. Fístula bronco-pleural ou cutaneo-pleural. Bacteriemia.

Prognóstico

- 90-95% cura em doente com infeção anaeróbia.
- Aumento mortalidade em doente imunodeprimido, infeção com *Pseudomonas, S. aureus, Klebsiella* ou com várias comorbilidades.

Prevenção

- Reconhecimento e tratamento precoce das injeções respiratórias.
- Boa higiene oral.
- Se patologia gástrica, tentar evitar aspiração conteúdo gástrico.

Seguimento

Semanalmente até resolução da imagem radiológica ou redução para lesão pequena e estável. Depois 3 em 3 meses.

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Má resposta a terapêutica médica.
- Persistência de hemoptise.
- Fatores de risco a requerer cuidados especiais. Sintomatologia gástrica persistente.
- Presença de complicações.

Critérios de alta da consulta

- Resolução radiológica em doente sem clínica sugestiva de recidiva/complicações.
- Sem fatores de risco (ou controlados).

Bronquiectasias

Virgínia Visconti (HBA)

Definição

Dilatação brônquica anormal e permanente, geralmente secundaria a processo infeccioso. São consequência de inflamação e destruição dos componentes estruturais da parede brônquica.

Critérios de referenciação à consulta

- Tosse e expetoração de larga data, com ou sem alterações radiológicas.
- Infeções respiratórias de repetição.

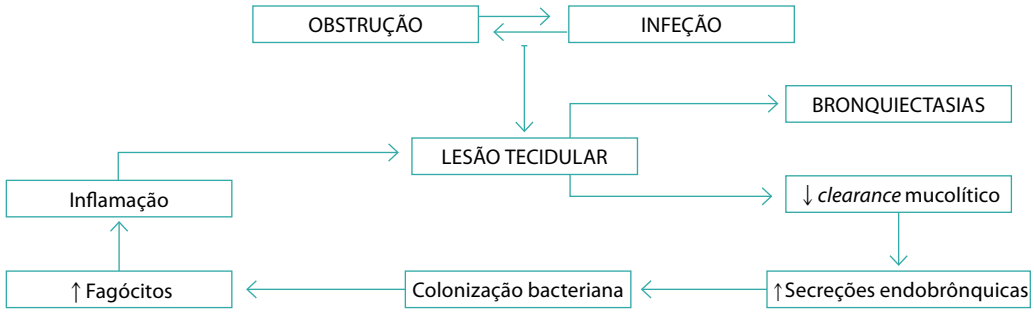
Classificação

- Localização:
  - **Focal:** limitada a região localizada do parênquima pulmonar (frequentemente relacionada com infeções respiratórias);
  - **Difusa:** afeta múltiplas áreas do pulmão (mais relacionadas com doenças congénitas, imunodeficiências – evolução mais rápida e grave).
- Morfológica:
  - **Cilíndricas:** terminam abruptamente por obstrução por secreções;
  - **Saculares:** aparência de balões, com abundante neovascularização;
  - **Varicosas:** dilatação irregular ou em rosário.

Avaliação inicial

a. Patogenia

Círculo vicioso: obstrução + resposta inflamatória= déficit *clearance* mucociliar, retenção secreções brônquicas, colonização bacteriana= recrutamento fagócitos, exacerbação processo infecioso.



b. Etiologia

- Doenças Hereditárias/Congénitas: fibrose quística, deficiência Alfa-1 antitripsina, discinesia ciliar primária.
- Imunodeficiências.
- Obstrução brônquica: aspiração corpo estranho, neoplasia, adenopatias, aneurisma.
- Lesões por inalação/aspiração: aspiração conteúdo gástrico, inalação gases e poeira tóxicos (sílica/pó de carvão).
- Síndrome das unhas amarelas.
- Doenças tecido conjuntivo (artrite reumatoide, Sjögren, Crohn).
- Infeções respiratórias (causa mais frequente): vírus, bactérias, *Micobacterium tuberculosis*, aspergilose, MAC. Processos infecciosos das vias aéreas superiores (sinusite, rinite).

c. Clínica

- Tosse recorrente/persistente.
- Expetoração abundante, purulenta.
- Infeções respiratórias de repetição, Dispneia.
- Expetoração hemoptoica/hemoptise.
- Febre.
- Sintomas constitucionais.
- Halitose.

d. Exame físico

- Fervores crepitantes.
- Roncos e sibilos.
- Unhas em vidro de relógio e hipocratismo digital.
- Sinais de *cor pulmonale* e insuficiência cardíaca direita.

Avaliação e diagnóstico

- **Radiografia de tórax**: baixa sensibilidade para o diagnóstico, mas pode levar a suspeita. Dilatações quísticas com ou sem nível. Imagens em "carril de trem" ou em "anel".
- **TC Tórax**: Método de escolha. Permite confirmar a existência das bronquiectasias, sua localização e extensão. Espessamento paredes brônquicas. Dilatação brônquios periféricos. Nível ar-líquido.
- **Broncografia**: Pouco usado. Útil para determinar existência, localização e extensão da doença.
- **Estudo da expetoração**: Abundantes neutrófilos. Colonização/infeção com variedade de micro-organismos. Cultura pode dirigir antibioterapia.
- **Fibrobroncoscopia**: Revela obstrução endobrônquica em doença focal. Se envolvimento lobo superior – suspeita de TP ou ABPA.
- **Provas função respiratória**: obstrução ventilatória em doença difusa.
- **Exames específicos para causas suspeitas**: Avaliação estrutural/funcional da cilia nasal/brônquica/esperma, teste do suor.

Terapêutica

- **Metas**:

a. Tratamento da infeção, particularmente durante exacerbações;

b. Promover *clearance* secreções brônquicas;

c. Diminuir inflamação;

d. Tratamento de uma causa identificada.

- **Antibiótico**:
  - **Nas agudizações:** Idealmente dirigido;
  - **Empírico:** Amoxicilina-Ácido Clavulânico, Trimetroprim-sulfametoxazol, Levofloxacina;
  - **Se suspeita de Pseudomonas:** Carbapenem, aminoglucosido ou cefalosporina 3ª geração;
  - **Duração:** 10-14 dias. Prolongar se expetoração crónica purulenta.

- **Broncodilatadores;**
- **Fluidificantes da expetoracão:** acetilcisteína, erdosteína ou análogos;
- **Hidratação oral;**
- **Cinesioterapia respiratória e drenagem postural;**
- **Broncoarteriografia para embolização:** indicada se hemoptises de grande volume, caso contrário podem ser controladas com antibioterapia;
- **Cirurgia**: pouco frequente. Indicada em doença localizada e com alta morbilidade (resistente a terapêutica médica).

Complicações

Hemoptise, abcesso pulmonar, insuficiência respiratória, atelectasia, *cor pulmonale*.

Prognóstico

Bom, de modo geral, depende de fatores etiológicos.

Prevenção

- Terapêutica de prevenção de infecções respiratórias (Vacina contra sarampo, gripe, pneumococo.
- Lisados bacterianos como imunomoduladores na prevenção das infeções bacterianas.

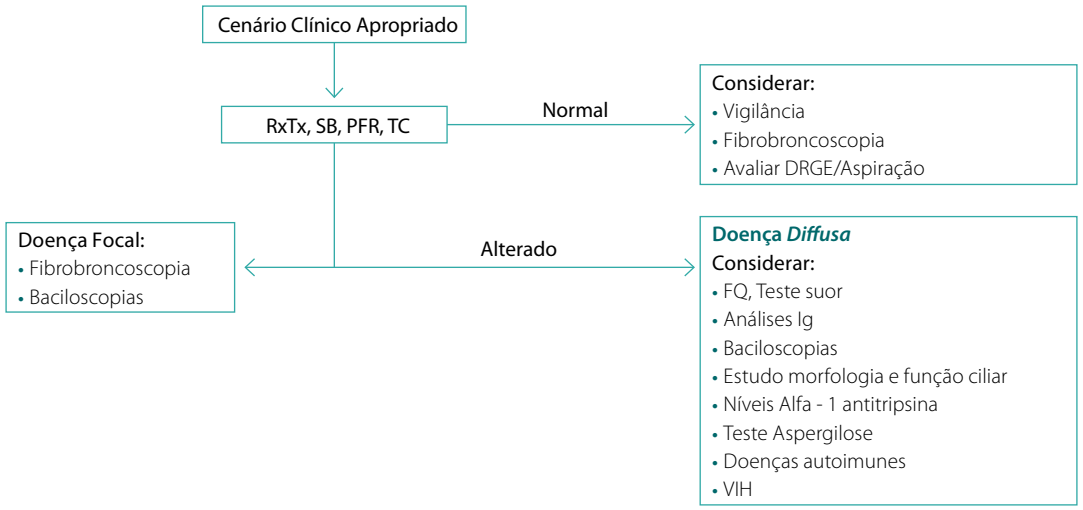
Critérios de referenciação para outras especialidades

- Dificuldade na confirmação diagnóstica das bronquiectasias.
- Causas etiológicas identificadas (VIH, FQ, outras), com necessidade de terapêutica específica.
- Sintomas sugestivos de complicações.
- Expetoração hemoptoica/hemoptises resistentes a terapêutica médica.

Critérios de alta da consulta

- Boa resposta à terapêutica médica, com resolução da sintomatologia e melhoria radiológica.
- Explicação de sinais e sintomas de alarme.
- Manter seguimento na Consulta de MGF (ou outras especialidades, segundo o caso).

Algoritmo de abordagem às bronquiectasias



Doenças do Mediastino

Yasmin Mamede (HBA)

Localização/ limite

- **Superior:** opérculo torácico, ao nível de C7; **inferior:** diafragma; **anterior:** esterno; **posterior:** coluna dorsal e goteira costovertebral; **lateral:** pleura parietal.

Referenciação à consulta de Medicina Interna

- Investigação de achados no RX Tórax, na sua maioria assintomáticos.

Divisão

Para facilitar a investigação das patologias do mediastino, este foi dividido em 3 compartimentos:

Compartimento, incidência	Principais patologias
Mediastino anterior, 50% (divide-se do mediastino médio por uma linha que passa na face anterior do coração dirigindo-se para cima para os vasos braquiocefálicos)	Timoma (20%); teratoma; massas da tiroide; linfoma (13%); hérnia de Morgagni
Mediastino médio, 25%	Adenopatias (metástases, doenças granulomatosas); aneurisma da crossa da aorta; quistos
Mediastino posterior, 25% (divide-se do mediastino médio por uma linha que passa junto à parede posterior do coração e traqueia)	Tumores neurogénicos (20%); hérnia do hiato; hérnia de Bochdaleck; meningocelo; tumor do esófago; mal de Pott

- O primeiro passo será localizar a lesão num destes 3 compartimentos.

Manifestações clínicas

- Cerca de 50% das massas do mediastino não causam sintomas. Quando presentes, surgem associados a efeito de massa, levando a sintomas como dor torácica, disfagia, dispneia, ou mesmo pneumonias recorrentes,...

Principais manifestações clínicas relacionadas com doenças mediastínicas	
Envolvimento	**O que procurar?**
Neurológicas	
Inibição do simpático-cérvico-torácico	Síndrome de Claude-Bernard-Horner ou Síndrome Porfour Petit
Parassimpático (recorrente)	Voz bitonal ou de falsete
Frénico	Fenómeno de Kienbock
Raízes nervosas entre C8-D1	Síndrome Dèjerene-Klumpke
Vasculares	
Compressão da veia cava superior	Síndrome da veia cava superior
Respiratórias	
Teratomas	Eliminação de faneras, restos pilosos
Compressão das vias aéreas de grande calibre	Dispneia

Principais manifestações clínicas relacionadas com doenças mediastínicas	
Envolvimento	**O que procurar?**
Digestivas	
Compromisso do vago	Sialorreia
Compressão do esófago	Disfagia
Outras	
Feocromocitoma	HTA paroxística
Timoma	*Miastenia gravis*
Bócio	Hipertiroidismo
Adenoma da paratiroide	Hiperparatiroidismo
Carcinoma da paratiroide	Síndrome de Cushing

História clínica

- Na presença de sintomas constitucionais + quadro arrastado, ponderar a hipótese de lesão maligna com envolvimento mediastínico secundário (tumores do pulmão, esófago, traqueia, coração e sistema linfático).
- Mais de 50% das massas mediastínicas SINTOMÁTICAS, tendem a ser malignas.
- Na população adulta, ≈25% das lesões mediastínicas são malignas. Incidência ≈1/100000, não havendo diferenças na idade ou sexo.

Avaliação imagiológica/ Diagnóstico

- **RX Tórax:** diferenciar lesão parenquimatosa ou **mediastínica**; a favor da segunda são a ausência de "broncograma aéreo"; lei de Lenk (>diâmetro da lesão); lei dos ângulos de Bernou (ângulos justapostos entre a massa e a pleura): 1 ou + ângulos obtusos; bilateralidade; desvio das estruturas mediastínicas; bordo nítido da lesão com a interface pulmonar.
- **TC** (1ª linha): Melhor caracterização da lesão, não sendo contudo diagnóstica.
- **Menos frequentes: RM** (melhor caracterização dos tumores neurogénicos); estudos baritados; angiografia; mielografia.
- **Diagnóstico:** Biópsia**; 2ª linha:** mediastinoscopia, mediastinotomia anterior, toracoscopia (VATS).

Seguimento/ Referenciação a consulta de outras especialidades

- A maioria das lesões benignas é removida cirurgicamente pelos riscos a longo prazo de compressão, rutura, hemorragia, infecção ou menos frequente de degenerescência maligna.
- **Quando realizar biópsia?** Na suspeita de lesões metastáticas, lesões irressecáveis, patologia sistémica ou lesões cujo tratamento de primeira linha não seja o cirúrgico.

Considerações sobre as principais doenças mediastínicas

Timoma

- RX Tórax: massa redonda lobulada; pode ser calcificada;
- Localização: próximo do coração e grandes vasos;
- Pico Incidência: 4ª-6ª décadas;
- ~30% Malignos;
- ↔ *Miastenia gravis* em até 50% dos casos.

Linfoma

- RX Tórax: adenopatias (++ paratraqueais e traqueobrônquicas) irregulares;
- 2/3 linfoma não-*Hodgkin*;
- 2/3 doença disseminada;
- Linfoma primário do mediastino: **pico incidência:** 3ª e 4ª décadas.

Tumores neurogénicos

- **RX Tórax:** opacidades periféricas, bem circunscritas, arredondadas ou fusiformes;
- **Localização:** região paravertebral ↔ lesões erosivas dos arcos costais e corpos vertebrais;
- 1/4 malignos;
- **Pico incidência:** 4ª-6ª décadas.

Mediastinite crónica

Etiologia

- **Tuberculose (TP)** ou **histoplasmose** (+ comum) → Inflamação granulomatosa dos linfáticos do mediastino → Fibrose;
- **Outras:** mediastinite fibrosante idiopática; mediastinite aguda inadequadamente tratada.

História clínica

- Habitualmente silenciosas até causarem obstrução de uma estrutura mediastínica.

Tratamento

- O da patologia de base (**Ex**: tuberculose); se fibrose, > irreversível.

Doenças da Pleura

Yasmin Mamede (HBA)

Derrame pleural

Quantidade de líquido em excesso na cavidade pleural. Porquê?

a. Formação de líquido (espaço intersticial pulmonar, pleura parietal ou cavidade peritoneal) excede a sua capacidade de reabsorção

b. Reabsorção (linfática) comprometida

Avaliação em consulta de Medicina Interna

- Derrame pleural de etiologia desconhecida.

Diagnóstico

1º Passo: Exsudado/ Transudado?

Características + comuns	Transudado	Exsudado
Causas	ALTERAÇÕES SISTÉMICAS: insuficiência cardíaca esquerda (++); cirrose; S. nefrótica	ALTERAÇÕES LOCAIS: pneumonia bacteriana; neoplasias; infeções virais; TEP
Localização	> Unilateral (++ direito)	-
Aspeto/ Cor	Límpido/ amarelo claro	Turvo/ âmbar/ hemorrágico

*Imagiologicamente "indistinguíveis"

2º Passo: Níveis séricos e no líquido pleural (LP) da desidrogenase láctea (LDH) e proteínas

Critérios	Transudado	Exsudado
***Ratio* proteínas LP/ séricas**	<0,5	>0,5
***Ratio* LDH LP/ sérica**	<0,6	>0,6
LDH	< 2/3 do limite superior do normal (LSN)	>2/3 LSN

* Admite-se exsudado na presença de 1 ou + critérios
**estes critérios identificam cerca de 25% dos transudados como exsudados

Mas… se 3 primeiros critérios são a favor de um exsudado, mas clinicamente a hipótese mais provável é de se tratar de um transudado, considera-se o **4º critério.**

Critério	Transudado	Exsudado
Diferença entre proteínas séricas e proteínas LP	>3,1 g/dl	-

* Se nas condições acima descritas a diferença foi >3,1, considera-se transudado independentemente dos restantes critérios

3º Passo: Se exsudado, pedir no LP...

- Citologia, contagem ≠ de células, doseamento de glicose, exames culturais e marcadores de TP.

Manifestações clínicas

- Dispneia; os restantes sintomas normalmente estão relacionados com a etiologia.

Avaliação imagiológica

- RX Tórax: pequenos derrames → Apagamento dos ângulos costofrénicos; > dimensões → Opacidades de concavidade superior;
- Ecografia: localização de derrames loculados; toracocentese ecoguiada.

Tratamento (1º abordagem da patologia de base)

- Maioria dos transudados resolve com o tratamento da causa médica de base;
- Se sintomáticos → Considerar drenagem; se recorrentes → Ponderar pleurodese.

Considerações sobre alguns subtipos de derrame pleural

Secundário IC

- Causa mais comum
- **Tx** = IC; toracocentese se derrames unilaterais ou ≠ tamanho nos 2 hemitórax; febre; dor pleurítica ou derrame persistente após Tx
- NT-proBNP > 1500 ug/mL no LP → Praticamente Dx

Parapneumónico

- ↔ Pneumonia bacteriana, bronquiectasias, abcessos
- Causa + comum de exsudado; Empiema → se LP purulento
- Toracocentese se: diferença entre parede torácica – pulmão >10 mm
- Se derrame recorrente avaliar necessidade de: repetir toracocentese → Instilação de agente fibrinolítico → Toracoscopia → Descorticação

2ª Neoplasias malignas

- Exsudado
- 75% → C. da mama, pulmão ou linfoma
- Sugestivo de doença disseminada
- **Dx:** Toracocentese (citologia) → Toracoscopia → Biópsia por agulha guiada por Eco/TC

2ª Infeções virais

- 20% dos exsudados → Etiologia indeterminada + resolução espontânea. Nestes casos pensar em etiologia viral

Quilotórax

- **Etiologia:** >pós-traumáticos; tumores do mediastino
- Sem Hx de trauma → Linfangiografia; TC Mediastino
- **Toracocentese:** LP leitoso; Triglicéridos >110 mg/dl

2ª Tuberculose

- Exsudado com linfócitos pequenos
- Marcadores TP ↑ (ADA >40 U/L ou INFγ >140 pg/mL); PCR para *M. tuberculosis* +

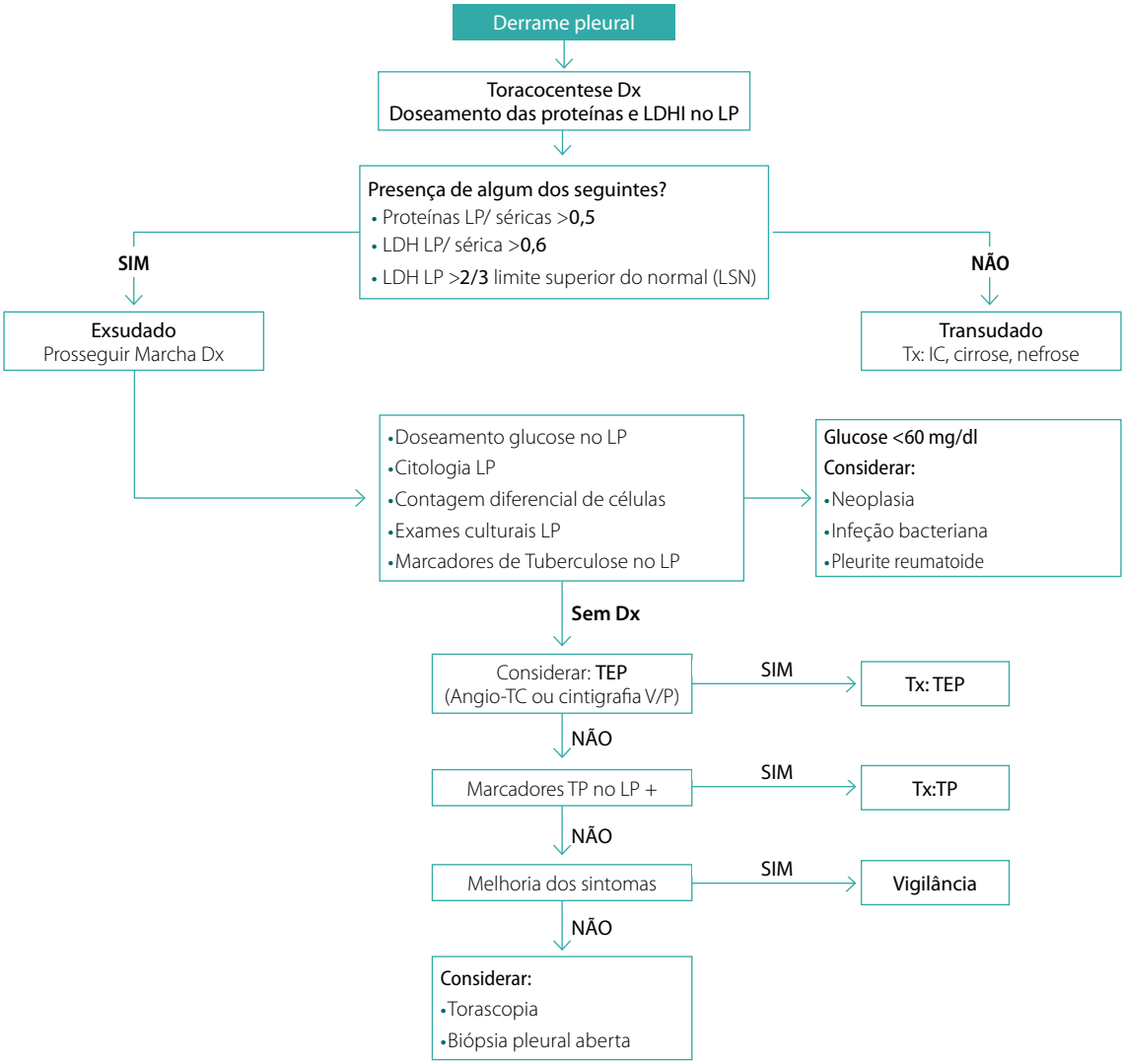
Resumo das principais causas de transudado e exsudado

Transudado	
1. IC esquerda	5. Obstrução da veia cava superior
2. Cirrose	6. Mixedema
3. Diálise peritoneal	7. Urinotórax
4. Síndrome nefrótica	

Exsudado

1. Doença neoplásica
   a. Metastática
   b. Mesotelioma
2. Doenças Infecciosas
   a. Bacterianas, virais, fúngicas
3. TEP
4. Doenças gastrointestinais
   a. Perfuração esofágica
   b. Doença pancreática
   c. Abcesso intra-abdominal
5. Doenças vasculares do colagénio
   a. Pleurite reumatoide
   b. LES
   c. S. Sjögren
6. Pós-*bypass* coronário
7. Exposição a asbestos (Dx de exclusão)
8. Sarcoidose
9. S. Meigs
10. Induzida por fármacos
    c. Ex.: Nitrofurantoína; bromocriptina; dasatinib; amiodarona
11. Radioterapia
12. Hemotórax
13. Quilotórax

Algoritmo diagnóstico



Pneumotórax

Presença de ar no espaço pleural.

Avaliação em consulta de Medicina Interna

Sobretudo nos doentes em que ocorre espontaneamente.

Divisão

Espontâneo

Primário (sem doença pulmonar subjacente)

- >rutura bolhas pleurais apicais
- ~100% fumadores
- Tx: aspiração (recorrência 50%) → Toracoscopia +stapling de bolhas → Toracotomia + abrasão pleural

Secundário (doença pulmonar subjacente)

- > ↔DPOC; praticamente todas as doenças pulmonares podem estar ↔ Pneumotórax
- ATENÇÃO: > doentes com reserva pulmonar ↓
- Tx: Toracostomia; Toracoscopia +stapllng de bolhas → Toracotomia + abrasão pleural

Traumático*

- Fechado ou penetrante
- Ex: Pneumotórax iatrogénico

De tensão*

- ↔manobras de reanimação/ ventilação mecânica
- Emergência médica

*Observados em contexto de urgência

- **Achados imagiológicos (**++ RX Tórax PA em expiração**):** pleura visceral visível como uma fina linha, separada da superfície interna da parede torácica, sem que exista parênquima pulmonar que se estenda além desta linha. Sinais 2ºs: desvio contralateral do mediastino; abaixamento do diafragma; alargamento dos espaços intercostais.

Placas pleurais

- > envolvem só folheto parietal; 25% são unilaterais (++ esq); se bilaterais ++ simétricas.
- **TCAR** (1ª linha): permite a avaliação de lesões pulmonares concomitantes (**Ex.** tuberculose, asbestose).

Para relembrar: a TC de alta resolução (TCAR) não é feita com contraste ev; Utiliza cortes finos (1mm) sendo indicada no estudo das doenças do interstício pulmonar (por exemplo).

Mesotelioma maligno

- Surgem em 90% dos pacientes expostos a asbestos, mas apenas 20% com asbestose pulmonar documentada; pequena % ↔ radioterapia.
- **Achados imagiológicos:** espessamento nodular ou irregular da pleura +/- derrame pleural; peq % → Massa/ nódulo pleural. Habitualmente não há desvio do mediastino pelo componente restritivo das lesões. Pode existir metastização ganglionar (adenopatias - 50% casos).
- **Manifestações clínicas:** dor torácica, dispneia, perda de peso, hipocratismo digital, derrame pleural recorrente.
- **Diagnóstico:** histológico.
- **Tratamento:** quimioterapia.

GASTROENTEROLOGIA

Cirrose

Sofia Brazão, Teresa Vaio (CHUC)

Definição

Cirrose define o estadio tardio da progressão da fibrose hepática. Histologicamente é definida como distorção da arquitetura hepática. É considerado um estadio irreversível com semanas ou anos de evolução.

Critérios de Referenciação dos cuidados de saúde primários à consulta de Medicina Interna (previamente à realização de biópsia):

- Doentes com fatores de risco: Infeção por hepatite B, C, abuso de álcool, obesos, diabéticos tipo 2;
- Doentes com estigma de doença hepática crónica, evidência de cirrose descompensada, alterações analíticas e radiológicas. indicativas de cirrose hepática

Cirrose apresenta elevada taxa de mortalidade, sendo a 5ª causa de morte no adulto. O reconhecimento precoce do risco de doença hepática/ cirrose é importante para a oportunidade terapêutica, limitando a progressão da doença e impedindo complicações.

Avaliação inicial

Etiologia

O conhecimento das várias etiologias é importante para orientação terapêutica e avaliação prognóstica.

+ FREQUENTES

- Hepatite vírica crónica (B,C)
- Doença hepática alcoólica
- Hemocromatose
- NASH

- FREQUENTES

- Hepatite autoimune
- Colangite biliar primária
- Colangite esclerosante primária
- Doença de Wilson
- Défice de alfa 1 anti-tripsina

História clínica

- O doente pode estar assintomático ou apresentar queixas inespecíficas como anorexia, perda de peso e astenia, aparecimento de equimoses com facilidade, ascite ou outros sinais de descompensação hepática;
- Avaliar antecedentes pessoais, nomeadamente comportamentos de risco e hábitos alcoólicos, consumo de chás ou produtos de ervanária;
- Avaliar história familiar.

Exame objetivo

Avaliar icterícia, hálito hepático, eritema palmar, distrofias ungueais, *clubbing*, *asterixis*, telangiectasias, ginecomastia, ascite , hepatomegalia , esplenomegália, "cabeça de medusa".

Avaliação analítica (não deve ser utilizada de forma rotineira para excluir cirrose)

- **Hemograma**: hemoglobina (diminuída), plaquetas (diminuídas), leucócitos (diminuídos);
- **Bioquímica:** sódio (baixo), bilirrubina (aumentada mas pode estar normal em doentes com cirrose compensada), transaminases (AST>ALT), fosfatase alcalina (< 2-3X o N), GGT (aumentada, não específico), albumina (diminuída- indicador da gravidade da cirrose e função hepática);
- **Coagulação:** tempo de protrombina (reflete o grau de disfunção hepática), INR.

Avaliação imagiológica (sozinha não faz diagnóstico)

- **Ecografia Abdominal (geralmente o primeiro exame a ser realizado- rapidamente disponível- não identifica etiologia):**
  - Bem tolerado;
  - Avaliar o parênquima hepático, circulação portal;
  - Aumento da ecogenicidade + áreas irregulares (contornos lobulados do fígado);
  - Atrofia do lobo direito + hipertrofia lobo esquerdo;
  - Hipertensão portal: ↑ do diâmetro da veia porta + presença de circulação colateral + ↓ fluxo da circulação portal;
  - Esplenomegalia;
  - Nódulos hepáticos →biópsia.
- **TC-Abdominal (não é pedida por rotina):** Poucas vantagens comparativamente à ecografia;
- **Elastografia hepática transitória (Fibroscan®):**
  - Doentes com hepatite por vírus C;
  - ♂ com consumo de álcool superior a 400 g/semana e ♀ com consumo de álcool superior a 280g/semana;
  - Doentes com doença hepática alcoólica diagnosticada.
- **Biópsia hepática *(gold standard)*:**
  - Diagnóstico definitivo;
  - Sensibilidade 80-100%;
  - Útil quando a elastografia está contraindicada;
  - Pode sugerir etiologia.

Paracentese

- Deve ser realizada em todos os doentes com ascite "de novo"; em todos os doentes hospitalizados por agravamento da ascite (excluir PBE) ou qualquer complicação da cirrose (ex: hemorragia gastrointestinal, choque, encefalopatia);
- ***Scores*** **de diagnóstico**
  - *Bonacini cirrhosis discriminant score;*
  - *Lok índex* (validado apenas para doentes com Hepatite C).

Doentes com fatores de risco importantes, nomeadamente com doença hepática alcoólica, infetados por vírus de hepatite C sem resposta à terapêutica anti-retrovírica, doentes com NASH com fibrose documentada, devem repetir exames complementares para excluir cirrose hepática a cada ***2 anos****.*

Follow-up

- Impedir progressão da doença
  - Um período de 6 meses de abstinência alcoólica pode melhorar a função hepática e protelar a necessidade de transplante.
- Identificar medicação com necessidade de ajuste de dose, ou que seja hepatotóxica (AINES, Isoniazida, Valproato de sódio, Eritromicina, Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Cetoconazol, Clorpromazina, Ezetimibe).
- Prevenir complicações.
- **Calcular o MELD a cada 6 meses** em doentes com sinais de cirrose descompensada.
- MELD >12 → Risco elevado de complicações.
- Ecografia abdominal para avaliar hepatocarcinoma e hipertensão portal.

Vacinação

- Hepatite A;
- Hepatite B;
- Influenza - anual.

Fatores de risco para complicações

- Hemorragia;
- Infeção;
- Consumo de álcool;
- Medicação;
- Desidratação;
- Obstipação.

Follow-up complicações *major* (cirrose descompensada)

- **Varizes esofágicas:**
  - EDA após diagnóstico de cirrose
    - Ø varizes: **EDA 2/2anos;**
    - Varizes pequenas: **EDA a cada ano;**
  - Antibioterapia EV profilática em doentes com hemorragia digestiva alta;
- **Carcinoma hepatocelular:** vigiar com **ecografia abdominal de 6 em 6 meses;**
- **Síndrome hepatorrenal:** pentoxifilina 400 mg/8h durante 4 semanas e Norfloxacina 400 mg/dia pode diminuir a incidência de SHR em doentes com cirrose avançada.

Score de estratificação

- ***Child-Turcotte-Pugh*:**
  - Classe A = 5-6 pontos;
  - Classe B = 7-9 pontos;
  - Classe C = 10-15 pontos.
- **MELD (mortalidade aos 3 meses)**:
  - <9 pontos: 2,9% mortalidade;
  - 10-19 pontos: 7,7% mortalidade;
  - 20-29 pontos: 23,5% mortalidade;
  - 30-39 pontos: 60% mortalidade;
  - > 40 pontos: 81% mortalidade.

Tratamento

O principal tratamento consiste na erradicação da causa etiológica.

O tratamento é dirigido à etiologia, no entanto, estas terapêuticas tornam-se progressivamente menos eficazes quando a doença hepática evolui para cirrose.

Tratamento de suporte

- **Défice de zinco:** Sulfato de zinco 220 mg 2od;
- **Prurido:** colestiramina; anti-histamínicos; ácido ursodesoxicólico (AUDC); rifampicina.

Tratamento complicações (Cirrose descompensada)

Varizes esofágicas

Atualmente não existe evidência no tratamento com beta-bloqueantes não seletivos **(BBNS)** na prevenção da **formação** de varizes esofágicas. BBNS estão recomendados na prevenção de hemorragia em doentes com varizes de médio a grande calibre.

- **BBNS**
- **Laqueação por banda elástica**
- **Escleroterapia**
- **TIPS** *(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)* **-** não recomendada na prevenção primária de hemorragia

Terapêutica	Dose recomendada	Objetivos terapêuticos	*Follow-up*
Propanolol	20-40 mg 2od Ajustar a cada 2-3 dias até objetivo terapêutico Dose máxima: 320 mg/dia (s/ascite) 160 mg/dia (c/ascite)	FC em repouso 55-60 bpm TAS não deve ser <90 mmHg	Não necessita EDA controlo Vigiar FC
Carvedilol	6,25 mg od Após 3 dias aumentar para 6,25 mg 2 od Dose máxima: 12,5 mg/dia (exceto se HTA persistente)	TAS não deve ser <90 mmHg	Não necessita EDA controlo
Laqueação	Cada 2-8 semanas até erradicação das varizes	Erradicação das varizes	Primeira EDA 3-6 meses após erradicação e depois a cada 6-12 meses

Ascite

- Terapêutica diurética:
  - **1ª escolha:** Espironolactona inicialmente 100 mg/dia e aumentar a dose a cada 7 dias até ao máximo de 400 mg/dia, se ausência de resposta (perda de peso <2 kg/semana; ou doentes com hipercaliémia);
  - **Ascite recorrente:** Associar furosemida inicialmente 40 mg/dia até ao máximo de 160 mg/dia. Os diuréticos devem ser suspensos em doentes com ascite refratária com sódio urinário < 30 mmol/dia **(o peso máximo perdido durante a terapêutica diurética deve ser de 0,5 kg/dia em doentes sem edemas e 1 kg/dia em doentes com edemas).**
- **Restrição de sódio (4,6–6,9 g/dia)** – A restrição de água (1000 ml/dia) apenas se hiponatrémia persistente;
- **Paracentese-** doentes que necessitem de alívio sintomático (ascite sob tensão). Nestes casos deve ser realizada uma paracentese de grande volume em sessão única e administrada albumina (8 g/L de líquido ascítico drenado);
- TIPS (***Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt***) - tratamento mais eficaz em doentes com ascite refratária aos diuréticos

AINES estão contraindicados em doentes com ascite.

Não estão recomendados: IECAs, ARAs e bloqueadores α-adrenérgicos.

Peritonite bacteriana espontânea (PBE)

Frequentemente ocorre no estadio final da doença hepática. O diagnóstico consiste na contagem de células PMN > >250/mm^3 no líquido ascítico. O exame bacteriológico do líquido é frequentemente negativo. São necessárias hemoculturas previamente ao início da terapêutica.

Fatores de risco: hemorragia gastrointestinal, episódio prévio de PBE, doentes com baixo teor de proteínas no líquido ascítico (<1 g/dL)

- **PBE adquirida na comunidade:** Cefalosporinas de 3ª geração → Cefotaxime 2 g 8/8h durante 5 dias; alternativa → Amoxicilina/Ácido clavulânico; Ofloxacina;
- **PBE nosocomial:** Antibioterapia de acordo com TSA de cada Hospital.

NOTA: Doentes com doença hepática severa + proteínas do líquido ascítico <15 g/L + Ø PBE prévia → Norfloxacina 400 mg/dia profilática.

Encefalopatia hepática (EH)

Alterações neuropsiquiátricas reversíveis em doentes com doença hepática.

Critérios de *West Haven*				
Grau		**Nível de consciência**	**Sinais neuropsiquiátricos**	**Sinais neurológicos**
0	Subclínica	Normal	Alteração apenas com testes psicométricos	Normal
I		Lentificação pensamento, inversão do sono	Irritabilidade, inatenção, euforia	Alteração dos movimentos motores finos (tremor)
II	Clínica	Fadiga, apatia, letargia	Desorientação no espaço e tempo, alteração da personalidade	*Asterixis*, lentificação do discurso
III		Sonolência	Agressividade, desorientação franca	Hipertonia, *clonus*, *asterixis*
IV		Coma		Descerebração

- **Lactulose:** 1ª escolha para o tratamento da EH episódica;
- **Rifaximina**: eficaz quando adicionada à lactulose para a prevenção da recidiva;
- **Aminoácidos de cadeia ramificada**: alternativa (ou adicional) para tratar os doentes que não recuperem com a terapêutica convencional;
- **L-ornitina L-aspartato (LoLa):** alternativa (ou adicional) para tratar os doentes que não recuperem com a terapêutica convencional;
- **Neomicina:** Tratamento alternativo;
- **Metronidazol:** Tratamento alternativo.

Síndrome hepatorrenal (SHR)

Insuficiência renal em doentes com doença hepática avançada, na sequência de hipoperfusão renal induzida por lesão hepática grave. A SHR tipo 1 consiste numa lesão renal rapidamente progressiva e a SHR tipo 2 numa lesão renal de progressão insidiosa. É diagnosticada quando a *clearance* de creatinina é inferior a 40 mL/min/1,73 m^2, quando a creatinina sérica é superior a 1,5 mg/dL, diurese inferior a 500 mL/dia ou sódio urinário inferior a 10 mEq/L.

- Terlipressina (1 mg/4–6 h EV) + albumina (SHR tipo 1);
- Suspender diuréticos – espironolactona contraindicada;
- Suspender medicação nefrotóxica;
- O tratamento eficaz é o **transplante hepático.**

Síndrome hepatopulmonar (SHP)

Consiste na tríade doença hepática, aumento do gradiente alveolar-arterial e evidência de alterações vasculares intrapulmonares. O tratamento consiste no **transplante hepático**.

Transplante hepático (TH)

Tratamento definitivo da cirrose descompensada

- Referenciação para TH deve ser considerada perante complicações;
- *Score* de MELD é utilizado para prever risco de mortalidade pré-transplante;
- *Score* de MELD apresenta limitações, pelo que nem sempre um *score* baixo implica baixo risco de mortalidade (avaliação global do doente);
- Os doentes com HCV devem ser tratados previamente ao transplante;
- Doentes com HCV que não foram tratados previamente ao transplante devem ser tratados posteriormente.

Referenciação para o Serviço de Urgência/Internamento

- Cirrose descompensada.

Esteatohepatite Não Alcoólica

Jorge Leitão (CHUC)

Introdução, definição e fatores de risco

O fígado intervém em vários metabolismos, desde a produção e armazenamento de lípidos e hidratos de carbono até à regulação da homeostasia energética, em interação com outros órgãos. Podendo ser envolvido em doenças metabólicas, a mais frequente é a acumulação de gordura, que se tornou a patologia hepática mais comum, muitas vezes associada a outras patologias.

A esteatose hepática ou fígado gordo (FG), é o aumento da deposição de gordura nos hepatócitos acima dos 5%. Classicamente relacionada com o consumo alcoólico, desde o final do século XX, consolidou-se a associação com a obesidade, a sobrenutrição e a Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e é uma causa cada vez mais frequente de cirrose hepática, hipertensão portal e transplante hepático. Habitualmente evolui de forma assintomática ou com clínica fruste e inespecífica e por isso, é muitas vezes diagnosticada apenas no decurso do estudo de alterações das provas hepáticas, ou quando atinge fases mais tardias.

O fígado gordo não alcoólico (FGNA), ou "NAFLD - *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*", é um quadro histológico semelhante à doença hepática alcoólica, mas sem evidência de consumo alcoólico, (inferior a 20 gramas/dia na mulher e 30 gramas/dia no homem). Associa-se à sobrenutrição, à obesidade central e aumento da gordura troncular (visceral) e ao sedentarismo, responsáveis pela chamada síndrome metabólica (SM), num substrato de insulino resistência (IR), com elevada prevalência de doença aterosclerótica. O FGNA é precisamente considerado a manifestação hepática da IR.

Por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, alguns doentes evoluem com inflamação e fibrose, para uma fase mais avançada, a esteatohepatite não alcoólica (EHNA), ou "NASH - *Nonalcoholic steatohepatitis*", a partir da qual se agrava o prognóstico.

Estudos populacionais estimam uma prevalência de FGNA em 25% na população, mas esta tem aumentado e é maior nalgumas zonas. A EHNA é estimada ocorrer em 3 a 16% dos doentes com FGNA e entre 1-3% e 5% na população em geral, (Europa e EUA). A prevalência aumenta com a idade e é maior no sexo masculino, embora alguns trabalhos indiquem prevalências maiores no sexo feminino.

Está descrita uma "predisposição" genética em alguns doentes, muitas vezes apenas latente e que pode ser "despertada" por dietas hipercalóricas e/ou sedentarismo, associada quase sempre a aumento da gordura troncular e à IR. Em indivíduos previamente sem excesso ponderal, mas ditos "metabolicamente obesos", a predisposição e o ganho de gordura visceral, podem gerar o aparecimento de IR.

Atualmente admite-se uma etiologia multifatorial, em que nem todos os fatores têm de estar presentes em todos os doentes, para que a doença se desencadeie, manifeste ou evolua. Há um substrato de IR, de aumento da população circulante de ácidos gordos livres (AGL) e de mediadores inflamatórios. Em termos energéticos, resulta dum desequilíbrio, entre a ingestão e o dispêndio de energia, pelo menos na grande maioria dos doentes. O fígado interage com outros órgãos, como o tecido adiposo sub-cutâneo, o músculo esquelético, o intestino e sua mibrobiota e outros fatores, como o controle da saciedade, vários mecanismos hormonais e pró-inflamatórios, presentes sobretudo em fases mais avançadas, que criam um ambiente determinante para o prognóstico, hepático e a morbilidade cardíaca e vascular, que acompanha estes doentes. O teor hepático de ferro, ou a ingestão de frutose (presente em várias bebidas e alimentos, de consumo generalizado) são fatores de agravamento. O papel da vitamina D não está ainda totalmente esclarecido.

Crê-se que cerca de 20% dos casos de FGNA evoluam para cirrose, 9% venham a ter insuficiência hepática no decurso da sua doença e 1%, carcinoma hepatocelular. O aparecimento de inflamação e sobretudo da fibrose marcam a transição para fases mais avançadas da doença, sugerindo alguns autores, que 10 a 29% dos doentes com EHNA poderão evoluir mais rapidamente para cirrose, em cerca de 10 anos.

Associa-se a morbilidade e mortalidade por eventos cardíacos e vasculares elevadas, muitas vezes, os principais determinantes do prognóstico vital destes doentes.

Clínica e diagnóstico

A clínica habitualmente é pobre e inespecífica na grande maioria dos casos e pode haver progressão até fases mais avançadas de modo silencioso, com casos diagnosticados apenas em fases tardias. Alguns doentes referem dor no hipocôndrio direito ou fadiga. Alterações como a *Acantose nigricans*, correlacionada com a IR, são raras e surgem habitualmente apenas em fases avançadas. A hipótese diagnóstica surge sobretudo em exames de imagem para esclarecimento de alterações das provas de função hepática (PFH) ou no decurso do estudo de outras condições, pelo que se deve suspeitar de FGNA, quando há fatores de risco, mesmo sem clínica.

As alterações laboratoriais mais frequentes são a elevação das aminotransferases e da Gama-Glutamiltranspeptidase (GGT), cujos níveis mais elevados foram associados a maior fibrose e aumento da mortalidade. Nem sempre há correlação, entre a elevação da ALT acima do limite superior do normal (LSN) e maior gravidade, podendo ter um caráter flutuante ou mesmo ser normal em estadios mais avançados. Uma relação AST/ALT acima de 1 e idade superior a 45 anos, são associadas a maior risco de fibrose e doença avançada.

A ecografia tem uma sensibilidade de 60-94% e uma especificidade de 66-97% e a sua *performance* foi melhorada pela introdução na avaliação de critérios como a diferença de "brilho" entre o fígado e o rim. Outros métodos, como a TC ou RMN, são mais sensíveis e têm maior acuidade diagnóstica, mas devem ser reservados para casos particulares. A elastografia hepática é um método não invasivo, fácil de realizar e independente do utilizador, criada para avaliar a rigidez hepática, correspondente ao grau de fibrose e que pode também ser usada também para aferir o grau de esteatose e sobretudo, excluir cirrose. Após a adaptação duma nova sonda e dum novo método, o *Controlled Attenuation Parameter* (CAP). Foi demonstrada grande capacidade diagnóstica inclusive para graus de esteatose de 10%, com *cut-offs* de 243 dB/m para esteatose ligeira e de 303,5 dB/m, para esteatose severa, num grupo populacional português, aguardando ainda validação por outros estudos.

A biópsia hepática, por ser um gesto cruento e não ser isenta de riscos, deve ser reservada para casos de dúvida diagnóstica, alterações crónicas das PFH sem diagnóstico, ensaios clínicos, ou quando é fundamental perceber o estadio evolutivo.

Têm sido propostos vários *scores*, baseados no exame físico e/ou em testes laboratoriais de rotina, para predição da esteatose hepática, da EHNA e da fibrose hepáticas, evitando métodos invasivos.

Para a estetaose, os mais comuns, são o *Steatotest*, o FLI e o *NAFLD Liver Fat Score*. Para a EHNA, alguns desses *scores*, são o "HAIR", *NASHTest*, o *NASH Diagnostics*. Para predizer a fibrose, são usados o *NAFLD Fibrosis Score* (idade, glicémia, IMC, plaquetas, albumina e relação AST/ALT), o BAAT (idade, IMC, ALT e TG), com uma especificidade de 100%, mas menor sensibilidade, ou o "ELF" (*European Liver Fibrosis Study Group*), com valor sobretudo nos casos de fibrose avançada. Outros, como o FIB-4, (idade, aminotransferases e número de plaquetas), o *Fibrometer* e o *NAFLD Diagnostic Panel*, poderão igualmente ser úteis nos estadios avançados da fibrose, necessitando ainda de validação.

Como a IR está presente em quase todos os casos importa confirmar a sua presença, por exemplo, pelo HOMA Test e controlar outras possíveis manifestações da IR, como DM2, a dislipidemia, as doenças cardíacas e vasculares ou a obesidade.

Dados os riscos evolutivos, sobretudo os doentes com inflamação hepática, fibrose e/ou mais fatores de risco, devem ter um controle mais apertado.

Etiologias de esteatose hepática (diagnóstico diferencial)

- **Alcoolismo**
- **Resistência à insulina/SM**
- **Lipodistrofia**
- **Distúrbios do metabolismo lipídico:**
  a. Abetalipoproteinemia
  b. Hipobetalipoproteinemia
  c. Doença de Andersen
  d. Weber-Christian
- **Síndrome de Mauriac**
- **Perda severa de peso**
  a. *Bypass* jejuno-ileal
  b. *Bypass* gástrico
  c. Jejum prolongado
- **"Refeeding syndrome"**
- **Alimentação total parenteral**
- **Iatrogénica**
  a. Amiodarona
  b. Diltiazem
  c. Tamoxifeno
  d. Esteroides
  e. Antiretrovirais (doses altas)
- **Tóxicos**
  a. Ambientais
  b. Profissionais
- **VHC (genótipo 3)**

Pontos importantes na avaliação clínica

História clínica

- Sintomas, comportamentos de risco, hábitos nutricionais, ingestão de bebidas alcoólicas (gramas/dia), se consumo elevado aplicar AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*). Atividade física. Antecedentes pessoais (nomeadamente patologia hepática);
- História medicamentosa (recente e anterior);
- Antecedentes familiares (atenção a possíveis patologias hereditárias).

Exame físico

- TA, peso, altura, IMC, perímetro abdominal. Pesquisar: telengiectasias, hepatomegália, esplenomegália, circulação superficial abdominal (cabeça de medusa), ascite e/ou edemas dos membros inferiores, exame neurológico.

Exames complementares de diagnóstico

- Hemograma, glicémia, função renal, ionograma, enzimologia hepática (AST, ALT, GGT, Fosfatase alcalina, bilirrubinemia total e direta), proteinémia e albuminemia, INR, proteinograma, colesterol total e HDL, triglicerídeos, análise sumária de urina;
- HbA1c (se DM2), HOMA e insulinémia (se suspeita clara de IR);
- Ecografia abdominal e *Fibroscan®* (se disponível);
- TC/RMN: esclarecimento de situações particulares (lesões nodulares suspeitas/áreas de parênquima hepático preservado, lesões das vias biliares, etc.);
- Ferritinémia, serologia de vírus (VHA, VHB e VHC com genótipo);
- ECG, Rx tórax, EDA (se houver suspeita de hipertensão portal).

Outros exames complementares
(alterações das provas hepáticas sem diagnóstico, casos particulares)

- Auto anticorpos (ANA, Ac anti-mitocondriais, Ac anti-músculo liso, Ac anti-LKM, Ac anti-SLA);
- Ceruloplasmina, alfa1 anti-tripsina;
- Outros vírus: VHE (se imunodeprimido ou transplantado), CMV, EB, VIH-1 e 2 (se comportamentos de risco);
- Biópsia hepática: ponderar, se PFH alteradas há pelo menos 6 meses sem diagnóstico, suspeita de doença avançada sem possibilidade de *Fibroscan®*, suspeita de outra etiologia que não FGNA.

Tratamento

Ainda não há um tratamento específico aprovado e consensual, para o FGNA e nomeadamente, subsiste a dúvida sobre qual o empenho no tratamento e vigilância da esteatose hepática simples, sem inflamação nem fibrose, doentes nos quais o risco de progressão para EHNA é aparentemente menor. É recomendada a vigilância e o tratamento das co-morbilidades como dislipidémia, diabetes ou eventos cardiovasculares.

Recomenda-se a mudança do estilo de vida e perda de peso em todos os doentes. Deve ser promovido o controle dos eventos habitualmente englobados na SM. Em alguns doentes selecionados, poderá ser aconselhado o uso de citoprotetores ou de medicamentos com potencial anti-oxidante, anti-inflamatório, ou eventualmente de anti-fibróticos.

A dieta deve ser hipocalórica (sobretudo com redução da ingestão de hidratos de carbono, embora a redução do teor de gorduras também seja útil) e o aumento do dispêndio energético, com exercício físico (aeróbico ou de resistência), para diminuir o excesso de tecido adiposo ectópico (visceral e hepático). O benefício é proporcional à percentagem de redução do peso, com diminuição dos TG intra-hepáticos, melhoria bioquímica e da IR, progressivas, a partir dos 3% de perda de peso. Maiores diminuições de peso permitem, melhoria histológica, nomeadamente da inflamação hepática e até da fibrose, para emagrecimentos de 10% do peso inicial, com alguns trabalhos a descreverem, resolução da EHNA, com perdas de peso superiores aos 10%. Como estes objetivos são difíceis de conseguir e manter na prática clínica diária, é recomendável fazer uma consulta multidisciplinar com nutricionista e eventualmente aconselhamento personalizado de exercício físico, adequado a cada doente. Nos doentes em que seja recomendada a cirurgia bariátrica, esta pode representar uma alternativa.

Os doentes podem ingerir café. O reforço de AG polinsaturados ω-3, ou a redução da ingestão de proteínas, até agora não se comprovou que fossem fundamentais.

Dos vários fármacos experimentados nos últimos anos, apenas alguns terão indicação. Dos que atuam na IR a metformina, não se provou eficaz no FGNA, mas uma análise recente aos muitos doentes medicados, sugeriu redução de carcinoma hepatocelular, quando usada a longo prazo.

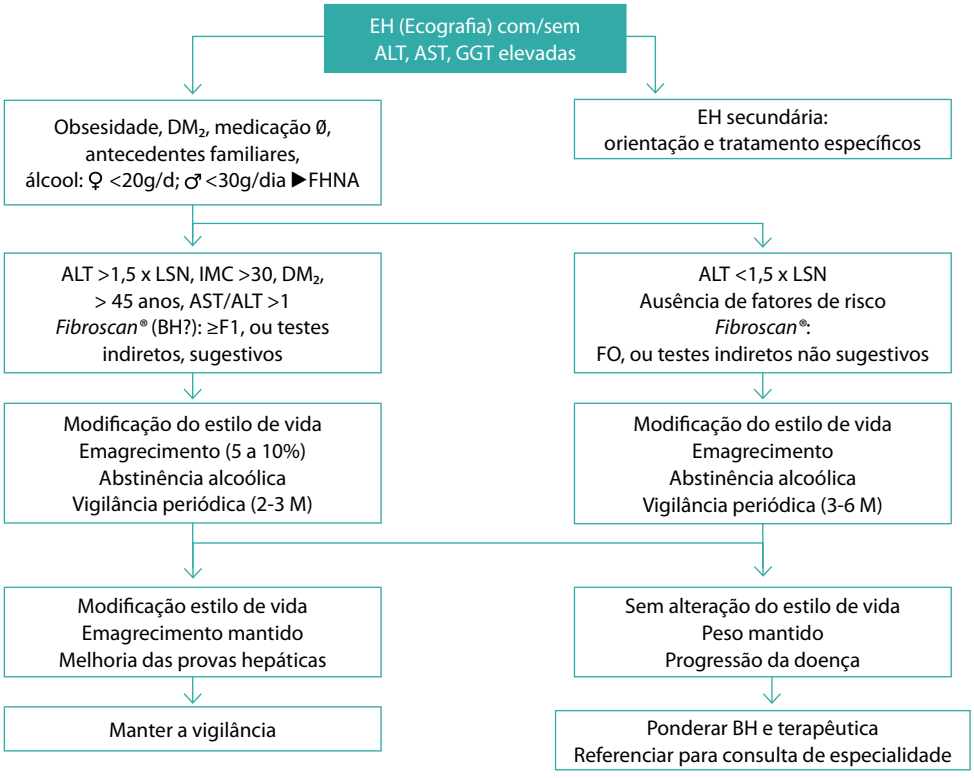
Para a pioglitazona (comparada com vitamina E e placebo - estudo PIVENS), foi demonstrada melhoria bioquímica, diminuição da esteatose, da inflamação lobular e da balonização, mas não houve melhoria com significado estatístico, do índice de atividade da doença (NAS - *NASH Ativity Score*), apesar de atingido numa percentagem considerável de doentes, quando comparado com o placebo. O seu uso deverá ser restringido às formas avançadas e devem ser monitorizados o ganho de peso e a perda de massa óssea, que podem ocorrer por vezes.

A vitamina E, melhora o *stress* oxidativo e foi ensaiada também no estudo PIVENS, onde se demonstrou melhoria histológica de todos os parâmetros, exceto da fibrose.

Ouros fármacos que poderão ter benefícios em situações particulares, são os casos do losartan (possível ação sobre a inflamação e fibrose) e a pentoxifilina (ação anti-inflamatória e hepatoprotetora).

Há expectativa que dos vários fármacos em fase de ensaio, pelos seus mecanismos de ação, alguns venham a ser alternativas eficazes. O ácido obeticólico é um agonista do recetor do farnesoide X, melhora a IR e atua nos metabolismos glucídico e lipídico, havendo evidência de inibir a inflamação e a fibrose hepáticas. O elafibranor, é um agonista PPAR (*Peroxisome proliferator-ativated receptor*) α/δ, com múltiplas ações, nos metabolismos glucídico e lipídico e anunciam-se benefícios a nível bioquímico, da melhoria da inflamação e da fibrose.

Abordagem - Fígado gordo não alcoólico



Doença Hepática Alcoólica

Suzana Calretas (CHUC)

Introdução

O álcool é uma causa muito frequente, e evitável, de morbimortalidade.

A doença hepática alcoólica (DHA) é uma doença complexa, que inclui todas as alterações hepáticas decorrentes do consumo abusivo de álcool. O espectro da doença inclui a esteatose/fígado gordo alcoólico, a esteatohepatite alcoólica, a fibrose progressiva, a cirrose e o carcinoma hepatocelular. No mesmo doente, podem coexistir diferentes estadios. Os doentes com DHA podem ainda desenvolver uma forma de *acute-on-chronic liver failure*, denominada hepatite alcoólica. A DHA requer uma abordagem multidisciplinar.

Critérios de referenciação à consulta

- Alteração das provas hepáticas em doente com hábitos alcoólicos.
- Alterações imagiológicas compatíveis com doença hepática crónica, em doente com história de consumo abusivo, atual ou passado, de álcool.

Primeira consulta

História clínica

Anamnese

A maioria dos doentes com formas moderadas de DHA estão assintomáticos.

Quando sintomáticos, apresentam sintomas inespecíficos – anorexia, náuseas matinais, desconforto abdominal.

Inquirir a presença de sintomas associados com disfunção hepática – equimoses fáceis, epistaxis, gengivorragias.

No caso de doença avançada, questionar eventuais descompensações anteriores (encefalopatia, ascite, com ou sem necessidade de paracenteses, peritonite bacteriana espontânea, edemas dos membros inferiores, hemorragia digestiva por rutura de varizes, icterícia).

História do consumo alcoólico

- Idade de início dos consumos, início do consumo abusivo;
- Tipo de bebidas (diferente teor alcoólico);
- Volume de álcool*;
- Padrão (com ou sem a refeição, diário, consumo excessivo esporádico = *binge drinking*);
- Tentativas prévias de abandono dos hábitos, com ou sem apoio de programa de desintoxição alcoólica;
- Problemas familiares, laborais, acidentes de viação neste contexto;
- Sintomas de dependência física/abstinência – tremores, zoopsias, convulsões, necessidade de beber de manhã;
- Idade em que abandonou os hábitos alcoólicos (se aplicável).

Podem ser usados questionários de rastreio para detetar o abuso e dependência do álcool. Os mais utilizados são o CAGE (*Cut down/Annoyed/Guilty/Eye-opener*) e o AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).

Problema: quantificação real do consumo (desvalorizado, não reconhecido, omitido).

Quantificação do consumo (gramas de álcool/dia)*

Graduação: volume de álcool existente por litro de bebida, apresentada em percentagem (%). Esta exprime-se em graus e varia de bebida para bebida.

- Por exemplo:
  - 1 l vinho de 12º tem 12%, 0,12 L ou 120 ml de álcool;
  - 1 l cerveja de 6º tem 6%, 0,06 L ou 60 ml de álcool;
  - 1 l aguardente de 50º tem 50%, 0,5 L ou 500 ml de álcool.

Calcular a quantidade de álcool em gramas

- Como a graduação de uma bebida é uma relação entre volumes, temos de transformar o volume de álcool em peso. A medida física que nos permite fazer esta relação é a densidade, sendo a densidade do álcool de 0,8 g/ml. Para acharmos o peso em gramas (g), multiplicamos o volume pela sua densidade;
- Por exemplo:
  - 0,2 L de vinho de 12º -> 24 ml de álcool x 0,8 g/ml = 19,2 g;
  - 1l l de vinho 12º ->120 ml de álcool x 0,8 m/ml = 96 g;
  - 0,5 L de cerveja de 6º -> 30 ml de álcool x 0,8 g/ml = 24 g.

Consumo excessivo esporádico = *Binge drinking*

(definição do Instituto Nacional de Abuso do Álcool e Alcoolismo dos EUA)

- **Homens:** consumo de 5 ou mais bebidas num período de cerca de 2 horas;
- **Mulheres:** consumo de 4 ou mais bebidas num período de cerca de 2 horas.

Unidade de bebida padrão = volume correspondente a 8-10 g de álcool.

Qual a quantidade segura? Qual o consumo excessivo?

A evidência até a data sugere que, se existir um limiar de segurança, ele é muito baixo.

Segundo a Associação Europeia para Estudo do Fígado, consumo excessivo define-se por >40 g/dia nos homens e >20 g/dia nas mulheres.

Segundo a OMS,

- Sem risco de DHA
  - 24 g/dia (21 unidades/semana) para o homem;
  - 16 g/dia (14 unidades/semana) para a mulher.
- Com risco de DHA
  - 56 g/dia (50 unidades/semana) para o homem;
  - 40 g (35 unidades/semana) para a mulher.

Antecedentes pessoais

- **Averiguar outras doenças relacionadas com o consumo de álcool** (ex: pancreatite aguda, hiperuricemia com crises de gota), história de traumatismos no contexto de quedas e/ou acidentes de viação, doenças do foro psiquiátrico [os alcoólicos têm uma elevada comorbilidade psiquiátrica], miocardiopatia alcoólica, doença neurológica [neuropatia periférica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, convulsões, síndrome de privação alcoólica]);
- **Outros cofatores de doença hepática** como diabetes, excesso ponderal, hepatite viral;
- Hábitos
  - Tabagismo (soma risco de neoplasias do trato aero-digestivo);
  - Consumo de produtos naturais/de hervanária (soma de hepatotoxicidade);
  - Hábitos alimentares (desnutrição é frequente).
- Medicação habitual
  - Importante ajustar ao grau de disfunção hepática; alguns fármacos podem estar contraindicados.

- **História sócio-profissional**
  - Profissão (desempregado; problemas laborais; tipo de ocupação – ex: profissões de risco, com contacto direto com bebidas alcoólicas);
  - Estrutura familiar;
  - Ocupações/ *hobbies* – ex: vinha, fabrico de bebidas alcoólicas;
  - Exposição profissional ou recreacional a tóxicos que possam somar hepatotoxicidade.

Antecedentes familiares

- História familiar de alcoolismo;
- História familiar de doença hepática.

Revisão de sistemas e aparelhos

Interrogatório para despiste de lesões a nível de outros órgãos e sistemas ainda não identificadas. Ex: sintomatologia cardiovascular, neurológica (convulsões, neuropatia), disfunção erétil, irregularidade menstrual, amenorreia, infertilidade, insónia, infeções repetidas (aumento da suscetibilidade a infeções).

O emagrecimento recente, apesar do aumento do volume abdominal, pode fazer suspeitar da presença de carcinoma hepatocelular ou outra neoplasia associada ao consumo de álcool.

Não aceitar os hábitos alcoólicos do doente como a explicação para todas as alterações hepáticas que o doente apresenta.

A negação dos hábitos alcoólicos por parte do doente pode ser real.

Exame objetivo

- **Estigmas de alcoolismo**
  - Hálito alcoólico;
  - Mau estado dentição;
  - Maus cuidados de higiene;
  - Letargia, irritabilidade, falta de concentração, perturbações de memória, tremor das extremidades;
  - Hipertrofia parotídea, eritema palmar, perda de massa muscular, sinais de desnutrição, contratura de Duputren, sinais de neuropatia periférica periférica.
- **Estigmas de doença hepática crónica (não específicos da etiologia)**
  - Ginecomastia, telangiectasias /aranhas vasculares, atrofia pilosa, hepatomegália (nas fases iniciais da doença), esplenomegália, circulação colateral, ascite, atrofia testicular, fetor hepático, equimoses, icterícia.
- **Sinais de descompensação**
  - Edemas, encefalopatia (+/- *flapping*), icterícia, ascite, derrame pleural.
- **Outros aspetos a ter em conta**
  - Peso, índice de massa corporal, perímetro abdominal.

Estudo complementar

Objetivos

- **Estadiar**
  - A doença hepática;
  - Atingimento de outros órgãos alvo (coração, sistema nervoso, rim).
- **Excluir outras causas de doença hepática (hepatite viral, autoimune, metabólica, neoplásica).**

Estudo laboratorial

Estudo inicial

- Hemograma;
- Tempo de protrombina/ INR;
- Bioquímica: glicémia, creatinina, ionograma sérico, proteínas totais, albumina, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, bilirrubina direta, LDH, ácido urico;

- Ficha lipídica (colesterol total, C-HDL, triglicerídeos);
- Saturação da transferrina, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina, IgG, IgA, IgM, proteinograma eletroforético, anticorpos antinucleares, anti-mitocondriais, anti-músculo liso (estudo complementar posterior segundo os resultados iniciais);
- Análise sumária da urina; ionograma urinário;
- Acido fólico, vitamina B12, vitamina D;
- Amónia – o valor da amoniémia não é diretamente proporcional ao grau de encefalopatia.

Alterações analíticas sugestivas de consumo alcoólico ativo

- Macrocitose, AST/ALT>1, elevação da GGT com fosfatase alcalina normal (não é sensíveis nem específicas).

Alternativa

- Alcoolémia;
- Transferrina pobre em carbohidratos – não disponível por rotina.

Sugestivo de DHA avançada

- Hipoalbuminémia, alongamento do tempo de protrombina, hiperbilirrubinémia, trombocitopenia/pancitopenia.

NOTA: A alfa-fetoproteína não deve ser pedida por rotina ou para rastreio do carcinoma hepatocelular.

Estudo imagiológico

- Radiografia do tórax;
- ECG;
- Ecocardiograma;
- Ecografia abdominal com *doppler* – permite avaliar a permeabilidade vascular, excluir trombose ou dilatação da veia porta; dismorfia hepática sugestiva de cronicidade; nódulos suspeitos de carcinoma hepatocelular/rastreio; avaliação das vias biliares; presença de ascite, adenopatias, calcificações pancreáticas, esplenomegália.

Estudo endoscópico

- Endoscopia digestiva alta – em caso de cirrose, para rastreio de varizes esofágicas, gastropatia de hipertensão portal.

Outros

Biópsia hepática (por via percutânea ou transjugular)

- *Gold standard* para o diagnóstico;
- Não é recomendada para todos os doentes com suspeita de DHA
  - **Indicações:**
    - Formas agressivas de DHA, como hepatite alcoólica, com indicação para terapêutica específica;
    - Suspeita de haver outros cofatores a contribuir para a doença hepática.
- Permite estabelecer um prognóstico, de acordo com a gravidade das lesões histológicas.

Elastografia transitória (Fibroscan®)

É um bom exame, não invasivo, para estimar o grau de fibrose. Permite ainda avaliar o grau de esteatose, através do valor de CAP (*controlled attenuation parameter*).

Paracentese diagnóstica

Deve ser realizada aquando da 1ª descompensação, para clarificar etiologia (líquido compatível com hipertensão portal, com gradiente soro-ascite de albumina >1,1 g/dL) e excluir complicações (ex: peritonite bacteriana espontânea, ascite neoplásica).

TA CE, RMN CE, Eletroencefalograma

De acordo com a sintomatologia.

Scores de classificação da gravidade da cirrose

- *Score de Child-Pugh;*
- *Score de* MELD *(Model for End-Stage Liver disease).*

Terapêutica

Primeira e mais importante terapêutica – promover a abstinência alcoólica.

Geralmente é necessária uma abordagem multidisciplinar.

- Prevenção e tratamento dos sintomas de abstinência
  - Benzodiazepinas – diazepam, lorazepam e oxazepam (oxazepam sem metabolização hepática, 1ª escolha em caso de insuficiência hepática importante);
  - Betabloqueantes para a taquicardia.
- Terapêutica da dependência/ prevenção de recaídas
  - Intervenções motivacionais;
  - Sem DHA avançada
    - Dissulfiram, Naltrexona, Acamprosato;
  - Com DHA avançada
    - Baclofeno;
- Terapêutica das complicações/descompensações da DHA
  - Semelhante à terapêutica efetuada na doença hepática crónica de qualquer etiologia (da ascite, da lesão renal, da hemorragia digestiva, etc.).

Importante envolver a família, evitar conflitos e motivar o doente.

Referenciação a outras consultas

- Consulta de Psiquiatria/ Centro de Alcoologia da área de residência.
- Consulta de Nutrição.
- Consulta de ORL (se sintomas; se tabagismo associado).
- Consulta com Assistente Social.
- Consulta pré-transplante hepático
  - Critérios de referenciação;
    - Os mesmos da cirrose de qualquer etilologia (*score* MELD >15, primeira descompensação);
    - Abstinência alcoólica;
      - › O tempo de abstinência não é consensual, mas a maioria dos centros cumpre a regra dos 6 meses.

Seguimento

- Periodicidade
  - Sem cirrose
    - Segunda consulta idealmente 1 mês após a primeira; posteriormente, mediante a evolução clínica e analítica, tendo sempre em conta que um acompanhamento de proximidade poderá contribuir para o sucesso da manutenção da abstinência.
  - Com cirrose
    - No mínimo a cada 6 meses, com ecografia abdominal para rastreio do carcinoma hepatocelular.

Critérios de alta da consulta

- Doente em abstinência mantida, com provas hepáticas normais, sem fibrose importante ou cirrose - alta.
- Doente em abstinência, com fibrose significativa e outros fatores de risco para doença hepática não deve ter alta.
- Doente com cirrose não deve ter alta (risco de carcinoma hepatocelular, necessidade de rastreio periódico)
  - Doente que mantém hábitos alcoólicos? É controverso, contudo, idealmente esse doente deve ser mantido em consulta.

Hepatite B Crónica

Armando Carvalho (CHUC)

Definição

A hepatite B é uma infeção, que evolui para a cronicidade (persistência superior a 6 meses) em menos de 5% dos adultos e em mais de 80% nos recém-nascidos infetados; afeta principalmente (mas não exclusivamente) o fígado, podendo causar cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC).

Etiologia

A hepatite B é causada por um vírus de ADN, pertencente à família *Hepadnaviridae* (VHB), que infeta os hepatócitos, onde se replica, incluindo uma passagem pelo núcleo, importante para a perpetuação da infeção (formação de cccDNA). Não é um vírus citopático, sendo as lesões provocadas pela resposta imune do hospedeiro. O VHB expressa vários antigénios (AgHBs – antigénio de superfície, AgHBe e AgHBc – antigénio do "core"), que induzem a produção de anticorpos, uns e outros importantes para o diagnóstico e estadiamento da infeção.

Epidemiologia

Em todo o mundo existirão aproximadamente 240 milhões de portadores crónicos do AgHBs, com grande variação da prevalência, distinguindo-se regiões de baixa (<2%) e alta (>8%) endemicidade. Em Portugal, estima-se, a partir de vários estudos epidemiológicos, que cerca de 1% da população autóctone seja portadora do AgHBs.

Atualmente, devem ter-se em conta as migrações, o que entre nós tem um impacto importante, devido aos imigrantes de países africanos e da Europa de leste, onde a prevalência da infeção pelo VHB é mais elevada.

O contágio ocorre por via parentérica, através do sangue e das secreções orgânicas (contactos sexuais não protegidos; utilização de material contaminado para injeção de drogas, tatuagens ou *piercings*; partilha de objetos de higiene pessoal – escovas de dentes, lâminas de barbear – ou por transmissão vertical (transplacentar, no parto, aleitamento).

Critérios de referenciação à consulta

Todos os doentes com AgHBs em circulação devem ser avaliados globalmente, podendo o estudo inicial ser feito em consulta de Medicina Interna.

Avaliação inicial

O estudo dum doente portador do AgHBs deve incluir a história clínica completa (fatores de risco e doenças associadas, manifestações extra-hepáticas, alterações do exame físico), o estudo virológico (quantificação da carga viral – ADN-VHB), avaliação do estadio da doença (provas hepáticas, estadiamento da fibrose).

Em termos analíticos é necessário determinar a atividade sérica das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, FA), o hemograma (com plaquetas), a função hepática (albuminemia, protrombinemia) e, se necessário, exclusão doutras patologias (hepatites A e C, infeção por VIH, patologia hepática autoimune, etc.)

A ecografia abdominal será necessária, sobretudo nos casos de cirrose ou fibrose grave, ou em doentes com antecedentes familiares de CHC.

Prognóstico – estratificação de risco

Recentemente foi proposta a destrinça entre infeção crónica pelo VHB e hepatite B crónica, em ambos os casos podendo ser AgHBe positiva ou negativa. Assim, podemos distinguir as seguintes fases:

Fase 1 – Infeção crónica por VHB, AgHBe-positiva (anteriormente designada por "fase de imunotolerância"): trata-se de indivíduos com infeção ativa, mas sem doença significativa, caracterizados pela presença de AgHBe, ADN-VHB em valores muito elevados, ALT persistentemente normal, necroinflamação hepática ausente ou mínima, sem fibrose ou com fibrose mínima. Esta fase é mais frequente e prolongada nos infetados por transmissão perinatal, é altamente contagiosa e pode haver já integração do ADN-VHB no hospedeiro e expansão clonal dos hepatocitos, sugerindo hepatocarcinogénese.

Fase 2 – Hepatite B crónica, AgHBe-positiva: doentes com AgHBe, título alto de ADN-VHB, ALT elevada, necro-inflamação hepática moderada a grave e fibrose em progressão acelerada. Pode ocorrer após vários anos de infeção e é mais frequente nos doentes infetados na idade adulta. Tem uma evolução variável, podendo ocorrer seroconversão de AgHBe para anti-HBe (entrando na fase AgHBe-negativa), com supressão ou não do ADN-VHB.

Fase 3 – Infeção crónica pelo VHB, AgHBe-negativa (anteriormente designada por "fase de portador inativo"): caracterizada pela ausência de AgHBe e presença de anti-HBe, ADN-VHB indetetável ou com valor muito baixo (<2.000 UI/ml, nalguns casos superior, mas <20.000 UI/ml), ALT normal e necro-inflamação e fibrose hepáticas mínimas. O risco de progressão para cirrose ou CHC é baixo, mas pode haver evolução para hepatite B crónica; por outro lado, pode ocorrer perda do AgHBs e/ou seroconversão para anti-HBs (1–3% de casos/ano).

Fase 4 – Hepatite B crónica, AgHBe-negativa: doentes sem AgHBe (geralmente com anti-HBe), com valores moderadamente elevados de ADN-VHB, ALT elevada (persistente ou flutuante) e necro-inflamação e fibrose hepática (de grau e estadio variáveis). A maioria destes doentes estão infetados por variantes do *precore* e/ou das regiões promotoras do *core*, que impedem a expressão de AgHBe. A remissão espontânea é rara nesta fase.

Fase 5 – Fase AgHBs-negativa: não se pode falar de "cura" da infeção pelo VHB, que pode permanecer sem AgHBs (''infeção oculta pelo VHB"), com anti-HBc positivo, com ou sem anti-HBs, ALT geralmente normal e ADN-VHB indetetável (nem sempre). O cccDNA pode ser encontrado no fígado. A perda do AgHBs antes de haver cirrose associa-se a risco mínimo de progressão da doença, mas se já existe cirrose os doentes permanecem em risco de desenvolver CHC. A imunosupressão pode causar reativação do VHB nestes doentes.

A biópsia hepática tem maior indicação na hepatite B do que na C, porque permite avaliar a atividade necro-inflamatória e porque o valor da elastografia não está tão bem determinado na hepatite B como na C.

Profilaxia

Para além das medidas gerais de prevenção da transmissão por via parenteral, a vacinação da hepatite B deve ser generalizada. Em Portugal, está incluída no plano de vacinação desde 2000 para todos os recém-nascidos, tendo antes estado disponível para grupos de elevado risco (1990) e para adolescentes (1995).

Há três protocolos de vacinação: normal (3 administrações de 20 mcg, nos meses 0-1-6), rápido (4 administrações, nos meses 0-1-2-12) e para imunodeprimidos (4 administrações com dose dupla – 40 mg, nos meses 0-1-2-6).

Terapêutica

Ainda não é possível erradicar o VHB, pelo que o objetivo do tratamento é a supressão da replicação viral. Há duas modalidades terapêuticas: a atuação preponderante através da reposta imune, com o peginterferão e a ação antiviral direta com os análogos nucleósidos (entecavir) ou nucleótidos (tenofovir). No primeiro caso, a terapêutica é finita (geralmente 48 semanas), mas com efeitos secundários importantes e com resposta favorável em apenas um terço dos casos, enquanto no segundo a duração é indefinida (só raramente podendo suspender-se), sem efeitos secundários significativos e com supressão viral em mais de 90% dos doentes. A grande maioria dos doentes e atualmente tratada com fármacos antivirais de administração oral (entecavir ou tenofovir, 1 comprimido por dia).

A infeção pelo VHB pode reativar, mesmo em doentes sem AgHBs em circulação. Assim, sempre que seja necessário fazer terapêutica imunossupressora (transplantes, quimioterapia, terapêuticas biológicas), ou quando ocorram doenças imunodepressoras, deve manter-se ou instituir-se terapêutica antiviral (entecavir ou tenofovir) em todos os doentes que tenham AgHBs em circulação. Nos casos em que o AgHBs seja negativo, mas existam anticorpos anti-HBc, deve ser mantida vigilância, incluindo a determinação do ADN-VHB, iniciando-se terapêutica antiviral se ocorrer reativação.

Seguimento

O seguimento dos doentes com AgHBs em circulação pode ser inicialmente feito em consulta de Medicina Interna, mas o tratamento deve ser efetuado em consulta com experiência na terapêutica de doentes com hepatite B crónica.

O acompanhamento dos casos de infeção pelo VHB com AgHBe negativo (até agora designados por "portadores inativos") é feito pela determinação das aminotransferases e do ADN-VHB cada 6 meses, durante dois anos, e anualmente a partir daí.

Nos doentes com cirrose ou fibrose grave (F3) e naqueles com mais de 45 anos de idade ou com história familiar de CHC deve ser efetuada ecografia abdominal cada 6 meses para vigilância de CHC.

Critérios de referenciação a outras especialidades

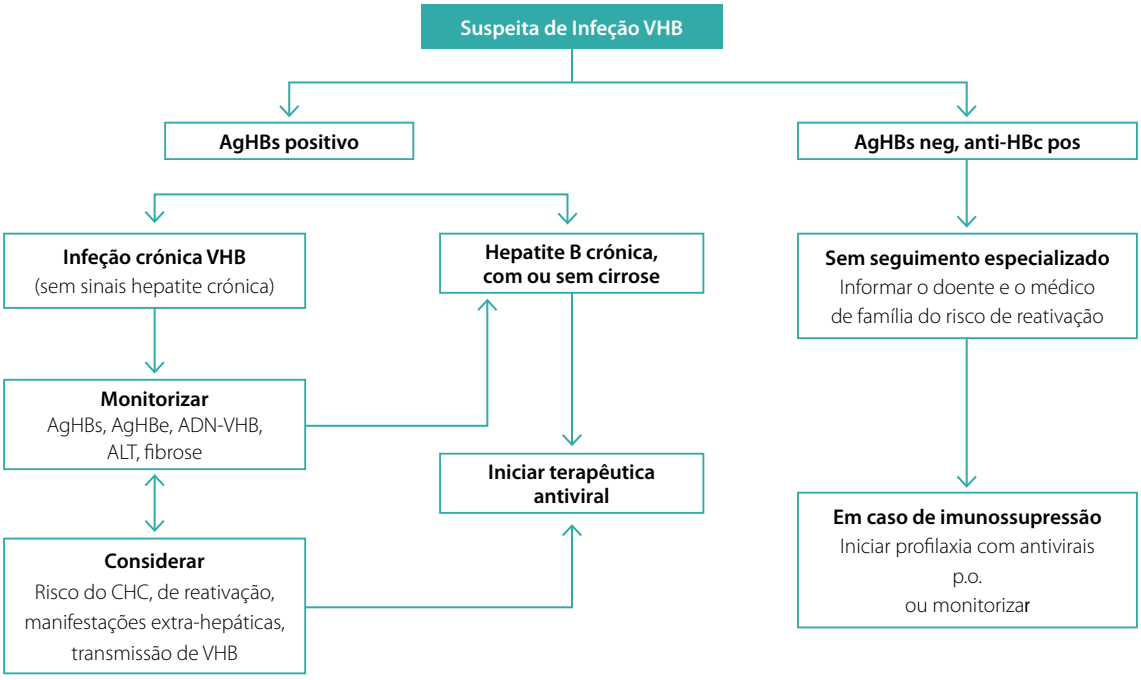
Todos os doentes em que seja detetado o AgHBs em circulação devem complementar a avaliação em consulta especializada (geralmente em Serviços de Medicina Interna com dedicação à Hepatologia, de Gastrenterologia ou de Infeciologia), onde será proposto o seguimento mais adequado a cada caso, incluindo tratamento, quando indicado.

Critérios de alta da consulta e de referência a outras especialidades

Um doente com hepatite B crónica nunca deve considerar-se curado, devendo sempre ter acompanhamento médico. Só deverá ter alta da Consulta de Medicina Interna desde que seja seguido noutra consulta especializada. Aconselha-se o envio a consultas dedicadas à terapêutica antiviral, ao tratamento das complicações da hipertensão portal, ao estudo e tratamento do CHC, ou para transplantação hepática.

Algoritmos de abordagem da hepatite B crónica

História natural e avaliação dos doentes com infeção crónica pelo VHB	
Marcadores do VHB • AgHBs • AgHBe/anti-HBe • ADN-VHB	**Doença hepática** Parâmetros bioquímicos: ALT Marcadores de fibrose: • Não invasivos (elastografia, biomarcadores) • Biópsia hepática (casos selecionados)



Hepatite C Crónica

Armando Carvalho (CHUC)

Definição

A hepatite C é uma infeção viral que evolui para a cronicidade (persiste mais de 6 meses) em cerca de 70% dos casos e afeta principalmente (mas não exclusivamente) o fígado, sendo uma das causas mais importantes de cirrose hepática (cerca de 20% em 30 anos) e carcinoma hepatocelular (CHC) em 1 a 4% dos cirróticos pro ano.

Etiologia

A hepatite C é causada por um vírus com invólucro, de 60 nm, com RNA (ss+) 9,5 kb, da família *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, que foi identificado em 1989. Os únicos reservatórios são o Homem e o chimpanzé. Estão descritos 7 genotipos e vários subtipos, sendo mais frequentes em Portugal os genótipos 1 (~60%), 3 (~25%) e 4 (~10%), encontrando-se menos frequentemente o 2 e raramente o 5.

Epidemiologia

Em todo o mundo existirão aproximadamente 75 milhões de infetados pelo VHC, com alguma variação regional da prevalência. Em Portugal, estima-se, a partir de vários estudos epidemiológicos, que cerca de 1% da população autóctone tenha anticorpos anti-VHC (portanto, inicialmente haveria cerca de 70% com infeção ativa). Tendo já sido tratados mais de 30 mil doentes, o número de casos de hepatite C já diminuiu.

O contágio ocorre por via parentérica, através do sangue e das secreções orgânicas (contactos sexuais menos importantes do que na hepatite B; utilização de material contaminado para injeção de drogas, tatuagens ou *piercings*; partilha de objetos de higiene pessoal – escovas de dentes, lâminas de barbear). A transmissão vertical é pouco frequente. Atualmente, as novas infeções estão principalmente associadas ao consumo de drogas por via endovenosa, sendo a prevalência da infeção em consumidores de drogas em Portugal de cerca de 80%.

Entre nós é muito frequente a associação da hepatite C ao consumo excessivo de álcool, o que potencia a evolução para cirrose e a ocorrência de CHC. Outras patologias associadas a ter em conta são a diabetes *mellitus* e o fígado gordo não alcoólico, em ambos os casos com agravamento do prognóstico (maior incidência de cirrose e de CHC).

Critérios de referenciação à consulta

Todos os doentes em que sejam detetados anticorpos anti-VHC devem ser avaliados globalmente em consulta de Medicina Interna, ou em consulta de Hepatologia.

Avaliação inicial

O estudo dum doente em que sejam detetados anticorpos anti-VHC deve incluir a história clínica completa (fatores de risco e doenças associadas, manifestações extra-hepáticas, alterações do exame físico), o estudo virológico (quantificação da carga viral – ARN-VHC e, se positiva, determinação do genótipo do VHC), avaliação do estadio da doença (provas hepáticas, estadiamento da fibrose).

Em termos analíticos é necessário determinar a atividade sérica das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, FA), o hemograma (com plaquetas), a função hepática (albuminemia, protrombinemia) e, se necessário, exclusão doutras patologias (hepatites A e B, infeção por VIH, patologia hepática autoimune, diabetes *mellitus*, etc.)

A ecografia abdominal será necessária, sobretudo nos casos de cirrose ou fibrose grave.

Prognóstico – estratificação de risco

O estadiamento da fibrose hepática é essencial para determinar o prognóstico e a terapêutica (que pode ser diferente em caso de cirrose).

A biópsia hepática é ainda o melhor método para avaliar a fibrose, fornecendo ainda informação sobre a atividade necro-inflamatória e eventuais causas associadas. Contudo é um método invasivo, neste momento dispensável na maioria dos casos de hepatite C crónica. Hoje são geralmente suficientes os métodos indiretos com destaque para alguns serológicos e para a elastografia. Esta última é facilmente exequível através da técnica de elastografia transitória, utilizando o *Fibroscan®*.

De acordo com a classificação "Metavir", uma das mais usadas, distinguem-se cinco estadios de fibrose: F0 (sem fibrose), F1 (fibrose portal), F2 (alguns septos de fibrose), F3 (numerosos septos fibróticos) e F4 (cirrose).

Profilaxia

Não há vacina para a hepatite C, pelo que a prevenção consiste em impedir a transmissão do vírus através do rastreio dos dadores de sangue, órgãos e tecidos, da adoção de medidas profiláticas pelos indivíduos com comportamentos de risco, evitando a contaminação por sangue e fluídos orgânicos. O contacto social não tem riscos e a transmissão por via sexual é possível, mas tem um risco baixo.

Terapêutica

O objetivo do tratamento da hepatite C é a cura da infeção (erradicação viral), procurando prevenir a cirrose, a descompensação, o CHC, as manifestações extra-hepáticas e a morte.

A erradicação viral é atestada pela indetetabilidade do ARN-VHC no sangue às 12 e/ou 24 semanas após tratamento – Resposta Viral Mantida – por método laboratorial muito sensível.

Em doentes com fibrose grave (F3) ou cirrose (F4) a erradicação viral reduz, mas não elimina, o risco de descompensação ou de CHC.

Todos os doentes, com ou sem tratamento anterior, com doença hepática compensada ou descompensada causada pelo VHC, são candidatos a tratamento. Este só não é recomendado em doentes com esperança de vida curta por comorbilidade não relacionada com o fígado.

Não há contraindicações absolutas à terapêutica com os atuais fármacos antivirais de alção direta (DAAs), havendo apenas grupos especiais em que só alguns fármacos podem ser usados e/ou em que é necessária uma monitorização mais apertada (doentes com cirrose descompensada e doentes renais crónicos, por exemplo).

Estão aprovados vários DAAs, de três categorias:

- **Inibidores da protease:** simeprevir, paritaprevir, grazoprevir, glecaprevir
- **Inibidores da polimerase:** sofosbuvir, dasabuvir
- **Inibidores da NS5a:** daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir

Estes fármacos utilizam-se em associação, estando aprovadas as seguintes:

- **Grazoprevir/elbasvir** – genótipos 1 e 4
- **Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir** – genótipo 4
- **Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir** – genótipo 1
- **Sofosbuvir + daclatasvir** – genótipos 1 e 3
- **Sofosbuvir/ledipasvir** – genótipos 1, 4, 5 e 6
- **Simeprevir + sofosbuvir** – genótipos 1 e 4
- **Sofosbuvir/velpatasvir** – genótipos 1 a 6
- **Glecaprevir/pibrentasvir** – genótipos 1 a 6

O tempo de tratamento varia entre 8 e 24 semanas, consiste na administração de 1 a 4 comprimidos por dia (nalguns casos associando ribavirina) e sem interferão, que deixou de se usar na hepatite C. Com estes novos esquemas consegue-se erradicar o VHC em mais de 95% dos doentes tratados.

Em Portugal já foram tratados mais de 10 mil doentes com DAAs e nos cerca de 6 mil com seguimento de pelo menos 12 semanas após tratamento, 96% estão virologicamente curados. No entanto, não é o fim da hepatite C. Por um lado, quase 5% dos doentes não responderam às novas terapêuticas, pelo que é necessário fazer um novo tratamento com outras associações. Por outro lado, cerca de 50% dos doentes tratados tinham já cirrose (F4) ou fibrose grave (F3), pelo que a erradicação viral não significa cura da doença, que se mantém e exige vigilância.

Seguimento

O seguimento dos doentes em tratamento deve ser efetuado em consulta especializada, com experiência na terapêutica de doentes com hepatite C crónica.

Nos doentes com RVM após tratamento, sem fibrose ou com F1/F2, sem outra causa de doença hepática e sem risco de reinfeção podem ter alta da consulta hospitalar. Nos outros casos – doentes com F3 ou cirrose – deve manter-se vigilância (ecografia semestral, endoscopia digestiva alta periodicamente, de acordo com o grau de varizes esofágicas), uma vez que continua a haver risco de descompensação da cirrose (insuficiência hepática, hipertensão portal) e de CHC, embora menor do que nos não tratados ou sem resposta à terapêutica.

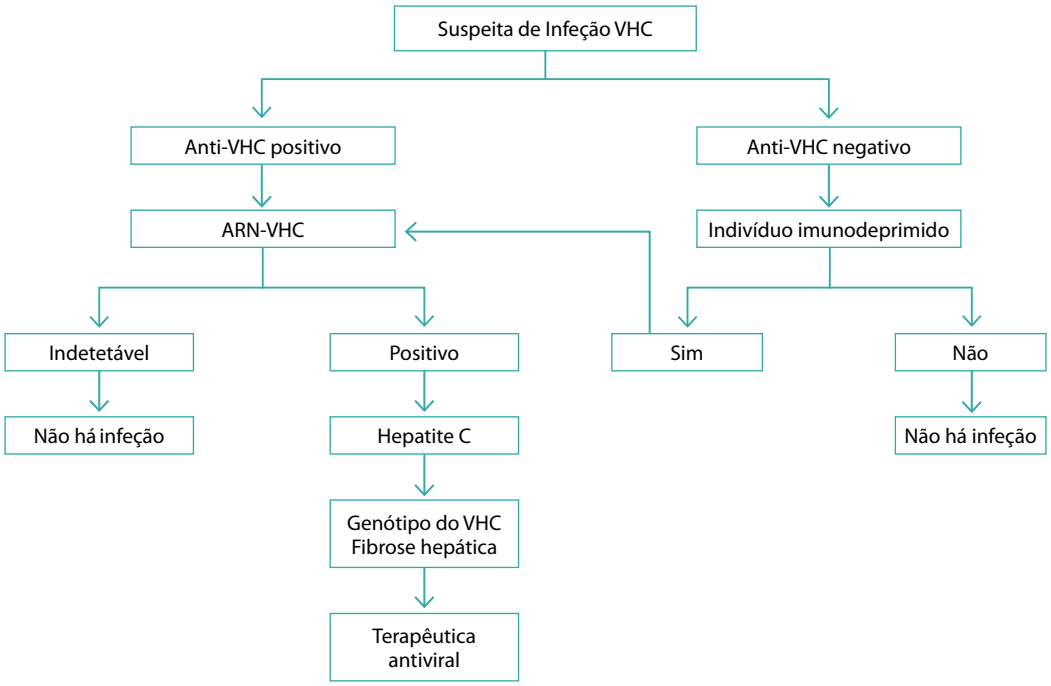
Apesar da erradicação viral, alguns doentes mantêm cofatores de doença hepática, que devem ser identificados e tratados.

Além disso, os doentes com cura virológica podem ser reinfetados, pelo que se houver fatores de risco devem ser seguidos em consultas adequadas, multidisciplinares. Nos doentes com erradicação viral, os anticorpos anti-VHC geralmente permanecem, pelo que só a determinação do ARN-VHC pode indicar se houve reinfeção.

Critérios de alta da consulta e de referenciação a outras especialidades

O seguimento de doentes com hepatite C, antes, durante ou após tratamento, como em qualquer outra doença, exige conhecimentos e experiência. Estes doentes podem ser seguidos em consulta de Medicina, aconselhando-se o envio a consultas especializadas para terapêutica antiviral, para tratamento das complicações da hipertensão portal, para estudo e tratamento do CHC, ou para transplantação hepática.

Algoritmo de abordagem da hepatite C crónica



Hepatite Autoimune

Adélia Simão (CHUC)

Conceito

Doença necro-inflamatória hepática de etiologia desconhecida, que surge em crianças e adultos de todas as idades (50% com menos de 40 A), a maioria mulheres. Tem uma evolução geralmente flutuante e caracteriza-se pela presença de hipergamalobulinemia (com aumento de IgG) e auto-anticorpos circulantes e pela resposta à terapêutica imunossupressora.

Epidemiologia

- Os dados são limitados, estimando-se uma incidência de 1 a 2/100 000 pessoas (Noruega e Suécia) e uma prevalência de 15 a 25 casos por 100 000 habitantes na Europa, estando a aumentar tanto nos homens como nas mulheres.
- Pode afetar todas as populações e todos os grupos etários. Será responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite crónica e por 2,6% dos casos de transplante hepático na Europa e 5,9% nos EUA.

Formas de apresentação

- **Crónica (50-70%):** com sinais e sintomas de DHC.
- **Aguda (30-40%):** semelhante a hepatite aguda (viral ou tóxica), podendo ser fulminante.
- **Assintomática (±6%):** provavelmente subdiagnosticada, de deteção ocasional através das alterações analíticas.

Clínica

Sintomas

- **Na forma crónica** - os sintomas mais frequentes são fadiga e mal-estar, podendo haver náusea, anorexia, emagrecimento, artralgias, mialgias, epistaxis recorrentes, lesões cutâneas e, na mulher, oligo ou amenorreia;
- **Na forma aguda** - caracteristicamente com início dos sintomas há menos de 30 dias, pode haver icterícia, fadiga, febre e sonolência;
- Pode ocorrer "**de novo**" **ou ser a exacerbação de uma doença previamente subclínica.**

O exame físico pode ser normal, ou pode detetar-se hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, ascite, edema e encefalopatia.

Laboratório

- O mais característico é a elevação da atividade sérica de AST e ALT (200 a 1000 UI/L), mais marcada que o aumento da fosfatase alcalina e GGT séricas, geralmente pouco elevadas.
- Pode haver hiperbilirrubinemia, habitualmente traduzindo lesão aguda ou estadios mais avançados.
- Uma das principais características é a hipergamaglobulinemia (1,2 a 3 x N), que nos deve sempre fazer pensar na HAI. Geralmente trata-se de elevação de IgG e mais raramente de IgM e IgA.
- A presença de auto-anticorpos define a HAI e o seu tipo. Geralmente detetam-se anticorpos anti-nucleares (ANA), estando os anti-músculo liso (SMA) – anti-actina presentes no tipo 1 e os anti-LKM1 no tipo 2. Outros, como os anti-LC1 e os anti-SLA podem ser importantes no diagnóstico quando estão ausentes os mais típicos.

Diagnóstico diferencial

Outras doenças hepáticas autoimunes • Colangite biliar primária • Colangite esclerosante primária (incluindo colangite esclerosante primária de pequenos ductos) • Colangite associada a IgG4
Hepatite viral crónica • Hepatite B crónica com ou sem hepatite delta • Hepatite C crónica
Colangiopatia devido a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana
Doença hepática associada ao álcool
Lesão hepática induzida por fármacos
Hepatite granulomatosa
Hemocromatose
Esteatose hepática não alcoólica
Deficiência de α1-antitripsina
Doença de Wilson
Lúpus eritematoso sistémico
Doença celíaca

Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Diagnóstico

- Não há achados patognomónicos e o diagnóstico pressupõe a exclusão doutras causas mais frequentes de doença hepática.
- Contudo há um padrão sugestivo, clínico, bioquímico, imunológico e histológico.

(Recomendações da AASLD)

- **O diagnóstico de HAI exige**:
  - **Sintomas e sinais clínicos** compatíveis;
  - **Alterações laboratóriais:** AST ou ALT, IgG ou g-globulinas;
  - **Presença de auto-anticorpos:** ANA, SMA, anti-LKM 1, anti-LC1;
  - **Histopatologia característica:** hepatite da interface;
  - **Exclusão doutras causas:** virais, hereditárias, metabólicas, colestáticas, medicamentosas.
- **Nos casos casos difíceis ou atípicos podem usar-se sistemas pontuação e na HAI seronegativa devem testar-se outros auto-anticorpos (anti-SLA e pANCA atípicos).**

Critérios de diagnóstico simplificados do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune

Características/parâmetro	Discriminador	Pontuação
ANA ou SMA+	≥1:40	+1*
ANA ou SMA+	≥1:80	+2*
ou LKM+	≥1:40	+2*
ou SLA/LP+	Qualquer titulação	+2*
Nível de IgG ou y-globulinas	>limite superior do normal >1,1x limite superior	+1 +2
Histologia hepática (evidência de evidência de hepatite é condição necessário)	Compatível com HAI Típico de HAI Atípico	+1 +2 0
Ausência de hepatite viral	Não Sim	0 +2

Hepatite autoimune definitiva: ≥7; provável hepatite autoimune: ≥6.

*Somatório de pontos alcançados para todos os autoanticorpos (no máximo, dois pontos). Histologia hepática típica para hepatite autoimune = cada uma das seguintes características tem de estar presente, ou seja, hepatite de interface, infiltrados linfocíticos/linfoplasmáticos em espaços portais e estendendo-se para o lóbulo, emperipolese (penetração ativa de uma célula para dentro e de uma célula maior), e formação de roseta hepática. Histologia hepática. Histologia hépatica compatível para hepatite autoimune = hepatite crónica com infiltração linfocítica, sem todas as características consideradas típicas.

Atípico = que mostra sinais de outro diagnóstico, como a esteatohepatite.

Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Resumo dos critérios para o diagnóstico de hepatite autoimune, em que se baseou a pontuação de diagnóstico do Grupo International de Hepatite Autoimune de 1999

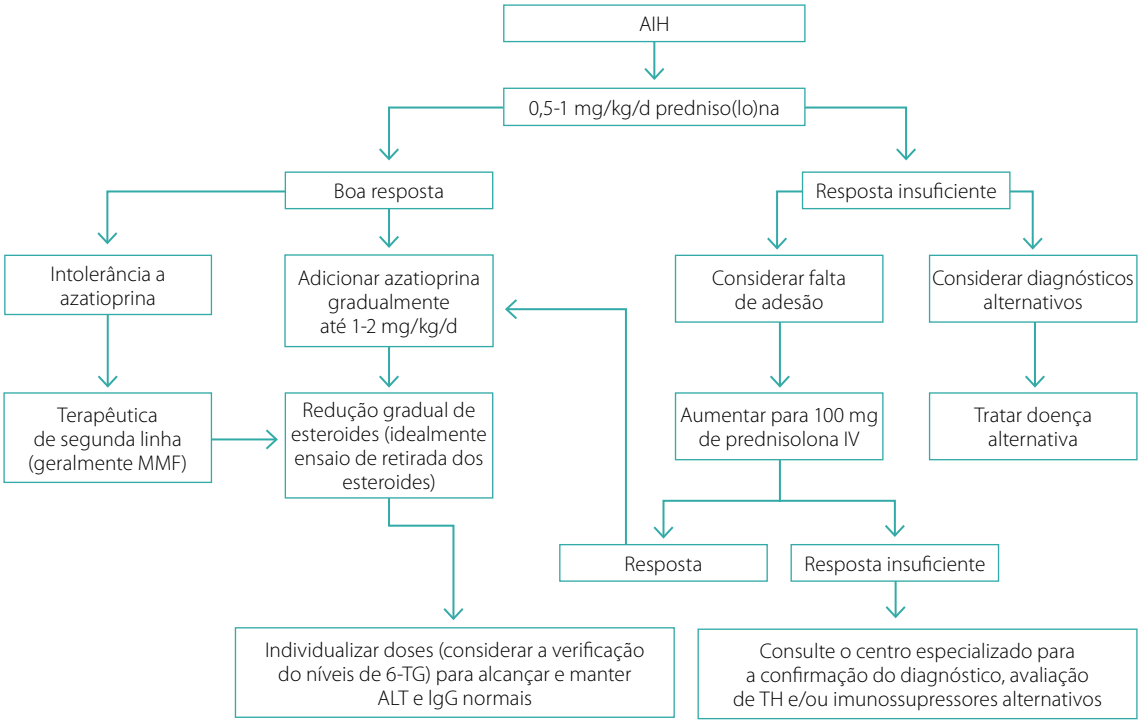
HAI definitiva	HAI provável
Fenótipo α-IAT normal	Deficiência de α-1AT parcial
Nível normal de ceruloplasmina	Níveis de ceruloplasmina/cobre não diagnósticos
Sem infeção por hepatite A, B, C ativa	Sem infeção por hepatite A, B, C ativa
Álcool diariamente <25 g/dia	Álcool diariamente <50 g/dia
Sem fármacos hepatotóxicos recentes	Sem fármacos hepatotóxicos recentes
AST/ALT anómala predominante	AST/ALT anómala predominante
Nível de y-globulinas ou IgG >1,5 vezes o limite normal superior	Hipergamaglobulinemia de qualquer grau
ANA, SMA anti-LKM1 >1:80, em adultos e >1:20 em crianças	ANA, SMA, anti-LKM1 >1:40 em adultos
AMA negativo	Outros autoanticorpos
Histologia hepática	**Histologia hepática**
Hepatite de interface moderada a grave	Hepatite de interface moderada a grave
Sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença	Sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença

Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Tratamento

- **Objetivo:** obter a resolução bioquímica e histológica completa, a fim de impedir a progressão da doença hepática.
- O tratamento deve incluir o reconhecimento precoce de manifestações e sintomas extra-hepáticos e de doenças autoimunes associadas, bem como a vigilância quanto a complicações (do tratamento, específicas da doença).
- Todos os doentes com HAI ativa devem ser tratados. A posologia deve ser adaptada à atividade da doença. Apenas os doentes em remissão (espontânea) podem não necessitar terapêutica, mas devem ser seguidos (trimestral a semestralmente).
- **Tratamento de primeira linha:** predniso(lo)na, seguida de azatioprina após 2 semanas.
  - Dose inicial de predniso(lo)na: 0,5 e 1 mg/kg/dia (doses iniciais mais elevadas podem induzir a remissão mais rapidamente, mas à custa de mais efeitos secundários);
  - A azatioprina pode ser iniciada sempre que os níveis de bilirrubina sejam <6 mg/dl (100 µmol/l) e, idealmente, duas semanas após o início do tratamento com esteroides. A dosagem inicial deve ser de 50 mg/dia, aumentando-se até uma dose de manutenção de 1-2 mg/kg, dependendo da toxicidade e da resposta;
  - O tratamento da HAI deve ser guiado pela resposta e os regimes devem ser individualizados.
- A falta de resposta adequada deve levar a reconsiderar o diagnóstico e avaliar adesão ao tratamento. Em doentes com resposta subótima, apesar de confirmação do diagnóstico e da adesão, deve aumentar-se a dose de prednisolona e azatioprina, ou recorrer-se a fármacos alternativos.
- Em doentes sem cirrose, o budesonido e a azatioprina podem utilizar-se como terapêutica de indução, sendo também considerados em doentes com comorbilidades que possam agravar sob predniso(lo)na (faltam ainda dados a longo prazo sobre a segurança e a eficácia do budesonido na HAI).
- Se a terapêutica com doses adequadas de azatioprina for insuficiente para manter a remissão em doentes com resposta à predniso(lo)na, mas com efeitos secundários graves, pode ser considerada a mudança para budesonido.
- Em doentes intolerantes à azatioprina, o micofenolato de mofetil (MMF) é o fármaco de segunda linha de eleição.
- Os doentes com HAI aguda grave devem ser tratados com doses elevadas de corticosteroides por via intravenosa (≥1 mg/kg), o mais precocemente possível. A falta de melhoria em sete dias deve levar à inclusão na lista de transplante hepático de urgência.
- A medição da densidade óssea é recomendada no início da terapêutica com esteroides. A suplementação de vitamina D e toma adequada de cálcio devem ser recomendadas a todos os doentes sob corticoterapia.

Estratégia terapêutica



Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Proposta de tratamento para doentes adultos com HAI (por exemplo, 60 kg)

Semana	Prednisolona (mg/dia)	Azatioprina (mg/dia)
1	60 (= 1 mg/kg de peso corporal)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7+8	15	100*
8+9	12,5	100*
Desde a semana 10	10	100*
Redução de prednisolona para 7,5 mg/dia se as aminotransferases atigirem níveis normais e depois de três meses para 5 mg/dia, reduzindo gradualmente em intervalos de três a quatro meses, dependendo de fatores de risco e da resposta do doente. *Dose de azatioprina de 1-2 mg/kg de acordo com o peso corporal.		

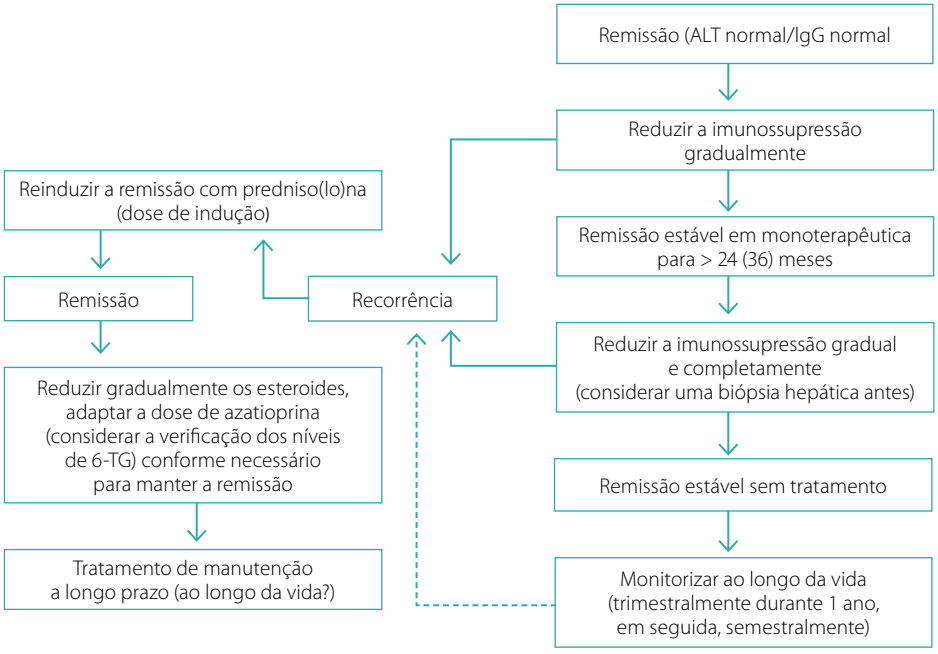
Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Seguimento e suspensão do tratamento

- **Remissão bioquímica:** normalização da IgG e das aminotransferases.
- **Remissão histológica:** histologia normal ou hepatite mínima (IAH <4 ou equivalente).
- O tratamento imunossupressor deve manter-se por 3 anos, no mínimo, ou pelo menos 2 anos após a completa normalização das aminotransferases e da IgG.
- Em doentes sem remissão bioquímica o tratamento não deve ser suspenso.
- Em doentes com remissão bioquímica por mais de dois anos deve ser considerada uma biópsia hepática antes da suspensão do tratamento; em doentes com persistência da atividade histológica da doença (IAH >3) o tratamento deve ser mantido.
- Apenas uma pequena minoria dos doentes tem remissão sustentada sem terapêutica de manutenção.

- A recorrência ocorre mais comummente no prazo de 12 meses após a suspensão do tratamento, mas pode surgir até muitos anos depois; por isso, os doentes devem ser monitorizados frequentemente após a suspensão da terapêutica e a vigilância deve ser contínua ao longo da vida; na recorrência, um aumento de IgG pode preceder a elevação das aminotransferases.
- O tratamento da recorrência ou da exacerbação pode exigir doses de corticoides semelhantes às do regime de indução; a deteção precoce permite doses menores de imunossupressores para re-induzir a remissão completa.
- Doentes com recorrência após suspensão de imunossupressão adequada, ou com exacerbação durante a terapêutica de manutenção, devem fazer imunossupressão permanentemente.
- Em indivíduos com doença ligeira intolerantes à azatioprina pode ser considerada a monoterapia com prednisolona.
- Em todos os outros doentes, a monoterapia com azatioprina (ou MMF), sem esteroides, deve ser o objetivo da terapêutica de manutenção; nestes casos, a dose deve ser adaptada de modo a conseguir uma remissão estável, com aminotransferases e IgG normais; a taxa de recorrência após a suspensão da prednisolona pode ser reduzida com utilização de azatioprina, até 2 mg/kg/dia.
- Em doentes que necessitam de doses elevadas de corticoides a longo prazo (>20 mg/dia), o tratamento convencional deve ser otimizado (doses elevadas de predniso(lo)na associadas a azatioprina, 2 mg/kg/dia).
- Em doentes com resposta incompleta sob regime à base de budesonido, deve ser considerada a sua substituição por predniso(lo)na (> 20 mg/dia inicialmente); em doentes com resposta incompleta sob regime à base de azatioprina-predniso(lo)na, pode tentar-se o aumento da dose de azatioprina para 2 mg/kg/dia, juntamente com 5-10 mg/dia de predniso(lo)na e repetição de biópsia hepática após mais 12-18 meses.
- A resposta completa nem sempre é possível; nesse caso, o objetivo será obter a menor atividade bioquímica possível com um mínimo de efeitos secundários; pode ser necessário o controlo histológico do efeito do tratamento e/ou da progressão da doença.
- A vacinação contra as hepatites A e B, bem como a vacinação anual contra a gripe deve ser proposta a todos os doentes com HAI.
- Doentes com cirrose devem fazer rastreio de carcinoma hepatocelular com ecografias semestrais.

Seguimento de doentes com hepatite autoimune que atingiram remissão



Adaptado de: *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2015; 63:971–1004*

Doença de Wilson

João Pedro Gomes (CHUC)

Definição

A Doença de Wilson (DW) é um defeito hereditário, autonómico recessivo, da excreção normal do cobre pelas vias biliares. Os doentes apresentam uma acumulação anormal de cobre a nível sistémico, mais particularmente em dois órgãos - o cérebro e o fígado.

A DW é resultado de diferentes mutações genéticas do gene *ATP7B*, localizado no braço longo cromossoma 13, tendo sido determinadas mais de 500 mutações até à data presente.

Epidemiologia

Com distribuição mundial, a frequência das mutações genéticas ronda entre o 1/90-1/150 mas a incidência da DW está descrita em 1 a cada 30 000 habitantes. Pode afetar pessoas com idades compreendidas entre os 3 e os 80 anos, mas as manifestações clínicas iniciais são mais frequentes feitas em pessoas com idades compreendidas entre os 5 e os 35 anos. Os indivíduos do sexo masculino apresentam um risco maior de ter doença.

Apresentação clínica

Doença hepática

Os sintomas associados a doença hepática são pouco específicos, por isso em qualquer doença hepática de etiologia desconhecida, a DW deve fazer parte do diagnóstico diferencial.

A afeção hepática pode preceder as alterações neurológicas em 10 anos e, todos os doentes com atingimento neurológico, têm virtualmente acometimento hepático.

- **Insuficiência hepática aguda** - indistinguível de outras causas (icterícia e desconforto abdominal) e pode ter resolução espontânea ou haver uma deterioração rápida; esta manifestação afeta principalmente indivíduos do sexo feminino (4:1) e em doentes que, previamente diagnosticados, pararam a medicação crónica; a suspeita diagnóstica da DW deve ser particularmente elevada na presença de icterícia marcada, hemoglobina baixa, baixo nível de colinesterases, elevação ligeira das aminotransferases e baixa fosfatase alcalina;
- **Hepatite crónica e cirrose** - tal como na insuficiência hepática aguda, os sintomas a esta associada não são distintos de outras causas; os doentes apresentam-se com icterícia, mal estar geral e queixas abdominais inespecíficas.

Doença neurológica

A acumulação de cobre no sistema nervoso central pode causar diversas manifestações clínicas, com aparecimento simultâneo à doença hepática ou depois desta. Estes sintomas podem ser muito subtis, intermitentes ou mesmo de desenvolvimento extremamente rápido. Podem ser classificados como:

- Síndrome de rigidez acinética semelhante à doença de Parkinson;
- Pseudoesclerose sobretudo com tremor - trata-se de um tremor grosseiro, irregular, de predomínio proximal, do tipo "bater de asa".
- Ataxia;
- Distonia - pode ser focal, segmentar ou muito grave; as manifestações facias com abertura espontânea da mandíbula, sialorreia e retração labial são características da DW.

Doença psiquiátrica

Um terço dos doentes apresentam, *ab initio*, alterações psiquiátricas.

- **Crianças**
  - Degradação do rendimento escolar;
  - Alteração da personalidade;
  - Impulsividade;
  - Labilidade humoral;
  - Exibicionismo sexual;
  - Comportamento desadequado.
- **Adolescentes**

As alterações psiquiátricas na adolescência são frequentemente confundidas com problemas comportamentais associados à fase da vida do adolescente.

- **Adulto**
  - Psicoses que lembram frequentemente paranóia, esquizofrenia ou depressão;
  - Deterioração cognitiva grave encontra-se em doentes com doença neurológica avançada, mas normalmente esta função não se encontra alterada.

Doença ocular

- **Anéis de *Kayser-Fleisher*** - causados pela deposição de cobre na membrana Desçement; presentes em 95% dos doentes com doença neurológica, cerca de 50% dos doentes sem doença neurológica e normalmente inexistentes nas crianças; não são específicos da DW.

Doença hematológica

- **Anemia hemofílica com teste de Coombs negativo** - pode ser a primeira e única manifestação da DW.

Outros sinais ou sintomas da DW

- **Lúnula** - aspeto mais claro, em meia-lua, da base da unha
- **Infertilidade**
- **Manifestações nefrológicas**
  - Nefrocalcinose
  - Nefrolitíase
  - Hipercalciúria
- **Manifestações cardíacas**
  - Miocardiopatia
- **Manifestações musculoesqueléticas**
  - Miopatia
  - Condrocalcinoses
  - Osteoartroses
- **Manifestações endocrinológicas**
  - Gigantismo
  - Hipoparatiroidismo
- **Manifestações gastroenterológicas**
  - Pancreatite
- **Manifestações obstétricas**
  - Abortos espontâneos

Prognóstico

Não tratada, a DW é fatal, devido, sobretudo, à doença hepática. Com a terapêutica quelante do cobre e com a transplantação hepática, tem-se verificado um aumento da sobrevivência dos doentes. Nos doentes sem cirrose hepática estabelecida ou com cirrose compensada, a terapêutica quelante acompanha-se, normalmente, de uma melhoria da função hepática em 1 a 2 anos, mantendo-se estável desde então. Nos doentes com apresentação com insuficiência hepática aguda, a terapêutica médica é raramente eficaz. Os sintomas neurológicos podem reverter parcialmente ou mesmo, pelo contrário, agravar com a terapêutica médica. Foi desenvolvido um índice de prognóstico **(Tabela 1)** frequentemente utilizado. Um doente com índice prognóstico superior a 11 pontos tem sempre um prognóstico fatal sem transplantação hepática.

Exames complementares de diagnóstico

Ceruloplasmina sérica

É uma proteína de fase aguda e encontra-se diminuída na DW (**usualmente abaixo de 0,1 g/L**), mas pode ter valores normais até metade dos doentes com doença ativa. Esta proteína aumenta em estados pro-inflamatórios (como uma infeção) e em estados de hiperestrogenismo (como na suplementação e na gravidez). Pode estar diminuída em estados de perda proteica renal ou gastrointestinal, estados malabsortivos e no estadio final da doença hepática grave. Em doentes com aceruloplasmina, doença genética que afeta o cromossoma 3, os doentes não produzem ceruloplasmina, mas não apresentam acumulação de cobre sistémico e podem ter hemosiderose.

Cobre sérico

Apesar de se tratar de uma doença de acumulação, **o doseamento de cobre sérico é normalmente baixo**. Nos casos de lesão hepática grave ou em casos de falência hepática aguda, os seus valores podem aumentar. Já foi proposto o uso do calculo do cobre não correlacionado com os níveis de ceruloplasmina como método diagnóstico, mas este varia com o método de determinação usado e demonstrou-se mais adequado no seguimento farmacoterapêutico do doente.

Tabela 1. Índice de prognóstico para os doentes com diagnóstico de Doença de Wilson, adaptado da versão de Dhawan ***et al*** (1986).

	1 ponto	2 pontos	3 pontos	4 pontos
Bilirrubina séria (µmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	150-300	301-400	>400
INR	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	>2,4
Leucócitos (10^9/L)	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,3
Albumina séria (g/L)	34-44	25-33	21-24	<21

Excreção de cobre urinário

A determinação do cobre na amostra de urina de 24 horas pode ser usada como método diagnóstico e de monitorização. Em doentes sintomáticos e não tratados, **valores superiores a 1,6 µmol/24h estabelece o diagnóstico**. Especialmente **em crianças e em familiares assintomáticos**, a determinação de cobre urinário pode ser inferior a 1,6 µmol/L. Por isso, e tendo em conta que a eliminação urinária de cobre em pessoas saudáveis é insignificante, um doseamento **superior a 0,64 µmol/L pode ser sugestivo**. Em caso de insuficiência renal, os valores não podem ser usados. O teste com D-penicilamina, no qual se demonstrou um aumento da excreção urinária de cobre em crianças com doença ativa, não está recomendado como diagnóstico em idade adulta.

Concentração de cobre no parênquima hepático

É o método de escolha para o diagnóstico de DW e a biópsia hepática deve ser realizada para um recipiente seco não contaminado com cobre. Amostras com cerca de 1 cm deverá ser suficiente para o diagnóstico e **doseamentos de cobre superiores a 4 µmol/g de peso seco** são considerados o melhor método de diagnóstico. Valores mais baixos (até 1,2 µmol/g) podem ser aceites, mantendo alta sensibilidade e espeficidade do teste (96,5% e 95,6%, respetivamente). O grande problema deste método deve-se à irregularidade de acumulação do cobre no fígado, levando, por vezes, a falsos negativos. Por outro lado, em crianças indianas com diagnóstico de síndromes de toxicose idiopática por cobre, podemos obter doseamentos elevados, sem se tratar de DW.

Biópsia hepática

Como método diagnóstico, a biópsia hepática deverá ser proposta na ausência de diagnóstico de certeza tendo em conta a clínica e os métodos não invasivos, ou no caso se suspeitar de outra etiologia. As alterações iniciais podem ser compatíveis com esteatose (e ser interpretado como esteatohepatite não etílica ou etílica) ou podem apresentar alterações compatíveis com uma hepatite autoimune. A deteção de cobre nas biópsias é altamente variável, sobretudo em fases iniciais da doença. A determinação de um **aumento do espaço intra-cristas mitocondrial**, na **ausência de colestase, é considerado patognomónico da DW**.

Métodos imagiológicos

A ressonância magnética (RMN) e a tomografia computadorizada (TC) craneo-encefálica podem detetar alterações nos gânglios basais. O aumento de densidade na TC ou a hiperintensidade em T2 na RMN, a nível dos gânglios da base, são as alterações mais comummente encontradas, sendo a RMN o método mais sensível. O sinal em "cara de panda gigante" **(Figura 1)** é um sinal característico da DW, mas raramente encontrado. A hiperintensidade tetal e pontina, simultaneamente ao envolvimento dos gânglios da base, tálamo e tronco cerebral são achados imagiológicos virtualmente patognomónicos desta doença.

Métodos genéticos

A determinação da mutação genética é impraticável como método de rastreio, mas a identificação de mutações em doentes já diagnosticados deverá ser feita por duas razões: confirmação da doença e facilidade de rastreio dos familiares.

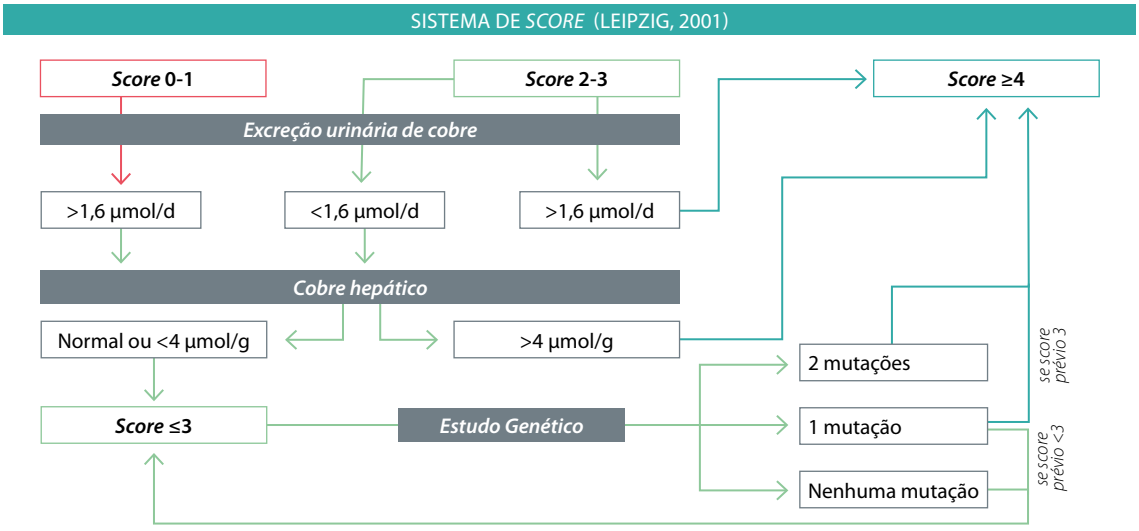
Diagnóstico

Combinação de anéis de *Kayser-Fleischer* com a diminuição da Ceruloplasmina sérica (<0,1 g/L) é suficiente para se fazer o diagnóstico, mas na ausência dos anéis à avaliação oftalmológica, o valor de ceruloplasmina não pode ser considerado diagnóstico *per se*. Tendo em conta que os exames complementares apresentados previamente não têm valor diagnóstico por si só, em 2001 foi proposto um *score* **(Tabela 2)** que é uma boa ferramenta diagnóstica a ser utilizada na prática clínica. Posteriormente, a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) propôs um algoritmo diagnóstico **(Figura 1)** baseado no *score* previamente desenvolvido.

Tabela 2. Sistema de ***score*** diagnóstico desenvolvido em 2001, no 8º Encontro Internacional de Doença de Wilson.

Sintomas e Sintomas		Exames Complementares de Diagnóstico	
Anéis de Kayser-Fleischer		**Ceruloplasmina sérica**	
Presente	2	>0,2 g/L	0
Ausente	0	0,1-0,2 g/L	1
Sintomas neurológicos		<0,1 g/L	2
Graves	2	**Anemia hemolítica com teste de Coombs negativo**	
Ligeiros	1	Presente	1
Ausentes	0	Ausente	0
		Cobre hepático na ausência de colestase	
		>5x acima do nível superior do normalidade (NSN) (>4 µmol/g)	2
SCORE TOTAL		0,8 - 4 µmol/g	1
		Normal (<0,8 µmol/g)	-1
≥4 pontos		Grânulos rhodanina-positiva	1
Diagnóstico estabelecido		**Excreção urinária de cobre, na ausência de hepatite aguda**	
3 pontos		Normal	0
Diagnóstico possível		1 a 2x acima do NSN	1
(necessita de mais testes)		>2x acima do NSN	2
≤2 pontos		**Análise genética**	
Diagnóstico muito pouco provável		Detetada em ambos os cromossomas	4
		Detetada num único cromossoma	1
		Sem mutações detetadas	0

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico proposto pelas orientações clínicas de 2012 da EASL.



No contexto de uma apresentação de DW por **falência hepática aguda**, a utilização dos níveis séricos de fosfatase alcalina (FA), de bilirrubina total (BRB-total) e de aminotransferases são dados complementares de grande valor diagnóstico: uma relação de [**elevação da FA]:[elevação da BRB-total] inferior 4 e relação AST:ALT superior a 2,2** tem uma sensibilidade e especificidade de 100%, apesar destes dados não serem consensuais entre os autores. Nas orientações clínicas da EASL, a utilização destes dados analíticos pode ser feita **na suspeita clínica de DW de apresentação aguda em pessoas com sintomatologia sugestiva.** No contexto de falência hepática aguda, o nível de ceruloplasmina sérico e a excreção de cobre urinário são pouco sensíveis e específicos. Para o diagnóstico de certeza, a biópsia hepática (com estudo do cobre hepático e estudo genético) deverá ser executada, seja prévio ou posterior à transplantação.

Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico, o tratamento deverá ser feito *ad eternum*.

D-penicilamina - grau de evidência II-1, B, 1

Mecanismo de ação: promove a excreção urinário de cobre.

Posologia: 750-1500 mg/dia dividido em 2 a 3 tomas; aconselha-se que se inicie com doses entre 125-250 mg/dia e que se aumente 250 mg a cada 4-7 dias, até à dose máxima de 1500 mg.

Tempo de semi-vida: 1,7 a 7h - variabilidade interindividual.

Monitorização do tratamento: é feita pela determinação da excreção do cobre urinário; numa fase inicial a excreção de cobre ultrapassará os 16 µmol/dia, mas a monitorização da eficácia terapêutica deverá ser feita com a melhoria sintomática e com a diminuição das aminotransferases.

Observações: a D-penicilamina deverá ser tomada 1 hora antes das refeições, pois a sua absorção é inibida pela alimentação; porque interfere com a absorção de piridoxina, a suplementação de piridoxina 25 a 50 mg/dia é aconselhada.

Efeitos adversos (motivam a descontinuação terapêutica em 30% dos doentes): febre, *rash* cutâneo, linfadenopatias, neutropenia, trombocitopenia e proteinúria; a toxicidade medular, com trombocitopenia ou aplasia medular, deve levar à descontinuação imediata do fármaco.

Sintomas neurológicos: podem agravar com o tratamento (10-50%) durante a fase inicial do tratamento.

Trientina - grau de evidência II-1, B, 1

Mecanismo de ação: quelante do cobre que promove a excreção urinária do mesmo.

Posologia: 900-2700 mg/dia, dividido em 2 a 3 doses, sendo que a dose de manutenção é mais baixa (900-1500 mg/dia).

Monitorização do tratamento: deve ser feita com o doseamento de cobre na urina das 24 horas e com a determinação da Ceruloplasmina sérica.

Efeitos adversos: anemia sideblástica e reação *lupus-like*.

Observações: deverá ser administrada 1 hora antes ou 3 horas depois da alimentação; como também é um quelante do ferro, a co-administração não deve ser feita devido aos riscos de toxicidade.

Sintomatologia neurológica: pode agravar após o tratamento com trianterina, mas é menos comum que com a D-penicilamina.

Zinco - grau de evidência II-2, C, 2

Mecanismo de ação: interfere com a absorção gastrointestinal de cobre.

Posologia: 150 mg de zinco/dia, dividido em 3 administrações diárias, 30 minutos antes das refeições.

Monitorização do tratamento: melhoria clínica, melhoria analítica e doseamento do cobre na urina das 24 horas.

Efeitos adversos: irritação gástrica, efeitos imunossupressores, elevação da lipase e/ou amilase.

Sintomatologia neurológica: incomum a deterioração.

Transplantação hepática

É frequentemente necessária em doentes com apresentação da doença com falência hepática aguda ou cirrose hepática descompensada. A sobrevivência dos doentes transplantados em contexto de falência hepática aguda é pior que a dos doentes com doença crónica descompensada. A sobrevivência máxima até hoje registada foi de 20 anos.

Rastreio familiar

Deve ser feito às famílias de doentes diagnosticados com DW.

Hemocromatose

Vânia Borba (CHUC)

Definição

A hemocromatose hereditária (HH) é uma patologia caracterizada pela acumulação excessiva de ferro no organismo. Os efeitos tóxicos são geralmente evidentes quando as reservas de ferro ultrapassam valores acima dos 7 gr.

Patofisiologia

As mutações encontradas na HH influenciam a homeostasia do ferro (regulada através da absorção). Quando a sobrecarga de ferro excede a capacidade de ligação da transferrina, aumenta a circulação de ferro livre no plasma. O dano celular ocorre pelo depósito direto de complexos insolúveis de ferro e pela produção de radicais livres, que propagam as lesões mediadas por espécies reativas do oxigénio (Reação de Fenton).

Etiologia primária

Hemocromatose hereditária		
Com relação à mutação do gene HFE		
Tipo 1 (AR)	C282Y/C282Y C282Y/H63D Outras	Na HH tipo 1 a sobrecarga de ferro é gradual e progressiva. As manifestações clínicas surgem numa fase mais avançada da vida (♂40-50 anos / ♀10-20 anos após menopausa). A homozigotia C282Y está presente em 85-90% dos casos. A heterozigotia C282Y ou H63D não condiciona habitualmente sobrecarga de ferro.
Sem relação com mutação do gene HFE		
Tipo 2A (AR) Tipo 2B (AR) Tipo 3 (AR) Tipo 4 (AD)	Hemojuvelina *(HJV)* Hepcidina *(HAMP)* Recetor 2 Transferrina *(TfR2)* Ferroportina *(SLC40A1)*	A HH tipo 2 (juvenil) provoca um aumento súbito e significativo dos níveis de ferro plasmático (presença de complicações antes dos 30 anos de idade). A HH tipo 3 e 4 condicionam fenótipos intermédios (manifestações clínicas iniciais entre os 30-40 anos na HH tipo 3 e entre os 10-80 anos na HH tipo 4).
Sobrecarga de Ferro Africana (Siderose de Bantu)		Considerada como o resultado de uma anomalia genética não relacionada ao gene HFE que pode ser exacerbada pela sobrecarga de ferro na dieta.

(AD: autossómica dominante; AR: autossómica recessiva)

Etiologia secundária

Sobrecarga de ferro secundária	
Anemias com sobrecarga de ferro	Talassemia *major* Anemia sideroblástica Anemia hemolítica crónica Anemia aplásica Deficiência de piruvato cinase Anemia responsiva à piridoxina
Infusão parenteral de ferro	Transfusões de concentrado eritrocitário Administração de ferro dextrano Hemodiálise de longa duração

Sobrecarga de ferro secundária	
Doença hepática crónica	*Porfiria cutanea tarda* Hepatite B, Hepatite C Hepatopatia alcoólica Esteatose hepática não alcoólica Shunt porto-cava
Sobrecarga de ferro dismetabólica	
Outras	Sobrecarga de ferro neonatal Aceruloplasminemia Atransferrinemia congénita

História clínica – quando suspeitar de HH?

- História familiar de HH.
- Alteração das enzimas hepáticas, doença hepática crónica ou cirrose sem etiologia conhecida.
- Miocardiopatia ou arritmia cardíaca de causa inexplicada.
- Diabetes *mellitus*.
- Hipogonadismo, diminuição da libido ou impotência sexual.
- Hiperpigmentação cutânea.
- Fadiga e astenia prolongadas.
- Artropatia (envolvimento típico da 2ª e 3ª articulações metacarpofalângicas).

Manifestações clínicas

Evolução no tempo

Assintomático	• Fadiga, astenia • Perda de peso • Dor abdominal • Artralgias	• Artrite • Amenorreia, menopausa precoce • Perda da líbido, impotência sexual • Dispneia	• Dor abdominal crónica • Hiperpigmentação cutânea (bronze) • Insuficiência hepática, cirrose, carcinoma hepatocelular • Insuficiência cardíaca, miocardiopatia, arritmia • Diabetes, hipopituitarismo, hipogonadismo, hipotiroidismo • Suscetilibidade a infeções *(Listeria monocytogenes, Yersinia enterocilitica, Vibrio vulnificus)*

Meios complementares de diagnóstico

Analítico

Aumento da ferritina (>200 ng/mL ♂/>150 ng/mL ♀) e saturação de transferrina (ST) >45%.

Genético

Mutações do gene HFE (C282Y e H63D). A HH associada a outras mutações que não do HFE são raras (<5%) pelo que o seu *screening* não se recomenda por rotina.

Imagiológico

RMN hepática, RMN cardíaca (doseamento dos depósitos de ferro).

Histológico (biópsia)

Biópsia hepática: determinação da concentração de ferro, cálculo do índice de ferro hepático (HII) e avaliação histológica dos acúmulos de ferro (coloração de Azul da Prússia).

Indicações à realização da biópsia hepática

- Homozigotia C282Y com evidência de lesão hepática;
- Ferritina >1000 ng/mL;
- Idade superior a 40 anos e fatores de risco para doença hepática;
- Heterozigotia C282Y, associada ao aumento da ferritina e alteração das enzimas hepáticas;
- Consumo de álcool >60 gr/dia (indicação relativa).

Outras: Biópsia da pele (evitar amostra dos membros inferiores, considerando maior depósito pela estase). Biópsia miocárdica.

Estadiamento

- **Estadio 1:** doentes com alteração genética, sem evidência de sobrecarga de ferro.
- **Estadio 2:** alteração genética e evidência fenotípica de sobrecarga de ferro, sem lesão de órgão.
- **Estadio 3:** alteração genética associada a sobrecarga de ferro e lesão de órgão.

Prognóstico

O prognóstico está em relação com o grau de lesão dos diferentes órgãos. As condições associadas a maior mortalidade são a cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, cardiomiopatia e complicações da diabetes *mellitus*.

Screening familiar

Rastreio a todos os familiares em primeiro grau.

- Genótipo (mutação do gene HFE);
- Fenótipo (doseamento de ferritina e ST).

(Nas crianças, deve ser realizada a análise no outro progenitor, pois se os resultados forem normais, a criança é heterozigota e não necessita ser submetida a novos testes, pois tem baixo risco).

Interpretação dos resultados

- Homozigotia C282Y / heterozigotia composta associada ao aumento dos níveis séricos de ferritina tratamento;
- Homozigotia C282Y / heterozigotia composta associada a doseamento de ferritina normal seguimento anual;
- Heterozigotia C282Y / heterozigotia H63D baixo risco de desenvolver a doença;
- Homozigotia H63D podem desenvolver formas leves de HH.

(Todos os genótipos associados a fatores de risco para doença hepática crónica propiciam o seu desenvolvimento).

Tratamento

Flebotomia

Tratamento regular *ad eternum*. A frequência da terapia é baseada nos níveis séricos de ferritina. A flebotomia pode melhorar ou curar algumas das manifestações e complicações da doença, como a fadiga, a alteração das enzimas hepáticas, a hepatomegalia, dor abdominal, artralgias e hiperpigmentação.

Fase de indução

Flebotomia semanal, com remoção de 7 mL/kg de sangue por sessão (não exceder os 550 mL). Antes de cada sessão é doseada a hemoglobina (12-13 gr/dL). A eficácia do tratamento é controlada pela avaliação do nível de ferritina no plasma uma vez por mês até os valores normalizarem. Posteriormente a avaliação da concentração de ferritina deve ser realizada bimestralmente até o seu nível ser <50 ng/mL.

Fase de manutenção

A flebotomia deve ser realizada a cada 2-4 meses. O intervalo entre procedimentos é determinado pelo nível de ferritina, que se deve manter entre 50-100 ng/mL.

Quelantes do ferro

Em pacientes com HH associada a patologia cardíaca, anemia ou pobres acessos venosos, a flebotomia pode ser mal tolerada. Nestes casos, assim como nas etiologias secundárias de sobrecarga de ferro é recomendada a utilização de agentes quelantes do ferro.

Deferasirox

Dose: 10-30 mg/kg/dia, od por VO. Usado como adjuvante ou em substituição da flebotomia. **Efeitos adversos:** aumento da creatinina, exantema, diarreia, distúrbios visuais e auditivos.

Deferoxamina

Dose: 25 a 40 mg/kg/dia, IV ou SC. A infusão IV deve ser lenta (8-10h) e é repetida 5 noites por semana. Podem ser obtidos efeitos semelhantes com doses SC 2od. **Efeitos adversos:** reações inflamatórias nos locais de punção, anafilaxia, distúrbios visuais, auditivos e do crescimento ósseo.

Deferiprona

Dose: 75 mg/kg/dia, 3od por VO. **Efeitos adversos:** agranulocitose, neutropenia, artralgias, reações gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas.

Cirurgia

Doença hepática crónica em estadio terminal/carcioma hepatocelular: transplante hepático. **Artropatia severa:** artroplastia.

Considerações dietéticas

- Moderar os alimentos ricos em ferro: carnes vermelhas, leguminosas e vegetais de folha verde;
- Evitar comer peixe e mariscos crus (podem conter bactérias que crescem mais facilmente em locais ricos em ferro);
- Evitar alimentos/bebidas com vitamina C ou suplementos de ferro;
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas.

Referenciação a outras especialidades

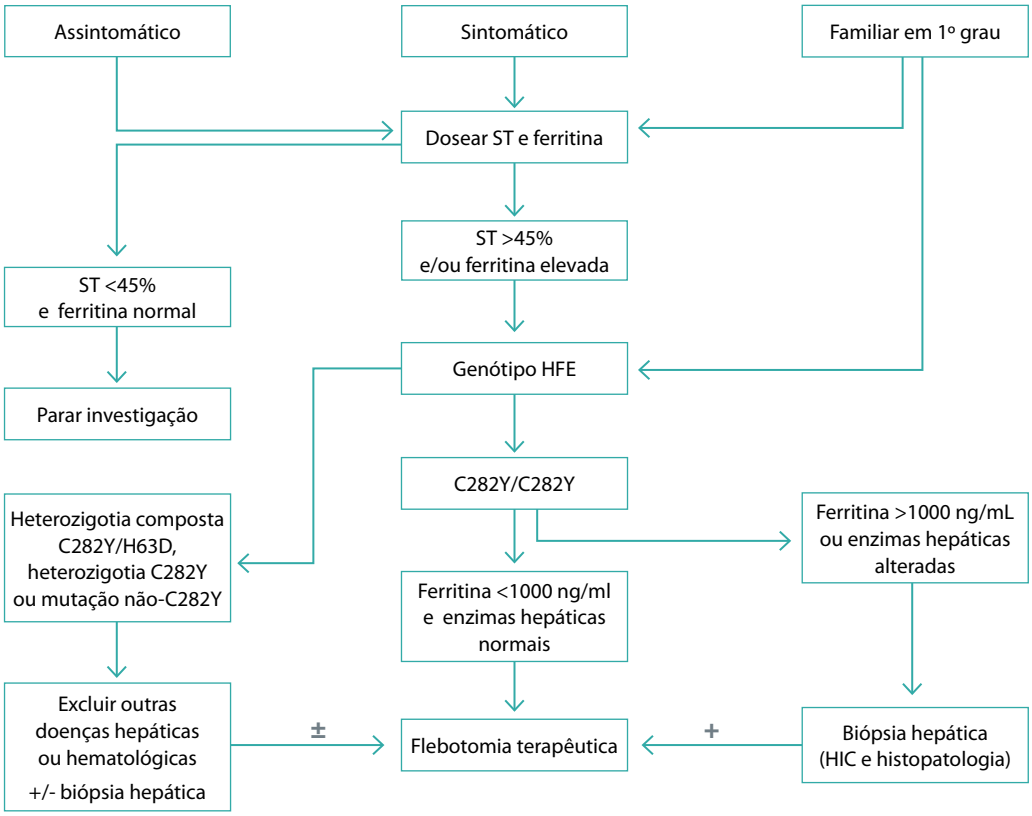
- **Imunohemoterapia:** agendamento e realização das sessões de flebotomia.
- **Endocrinologia:** ajuda no tratamento das complicações endócrinas.
- **Cardiologia:** auxilia no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva grave e outras complicações cardíacas, como as arritmias.
- **Ortopedia:** necessário para o manejo de complicações articulares severas.

Seguimento e monitorização

Com sobrecarga de ferro: cada 3-6meses. Em doentes com cirrose realizar doseamento de alfa feto proteína (AFP) cada 6 meses.

Sem sobrecarga de ferro: consulta anual. Monitorizar o estado clínico e analítico (ferritina e ST) anualmente. Estudos adicionais (avaliação da função hepática, ecocardiografia) são requisitados se existir algum indicador de progressão da doença. A flebotomia é iniciada nos doentes que desenvolvem sobrecarga de ferro ou têm níveis progressivamente aumentados de ferritina e/ou ST.

Algoritmo


Assintomático
Sintomático
Familiar em 1º grau
Dosear ST e ferritina
ST >45%
e/ou ferritina elevada
ST <45%
e ferritina normal
Genótipo HFE
Parar investigação
C282Y/C282Y
Heterozigotia composta
C282Y/H63D,
heterozigotia C282Y
ou mutação não-C282Y
Ferritina >1000 ng/mL
ou enzimas hepáticas
alteradas
Ferritina <1000 ng/ml
e enzimas hepáticas
normais
Excluir outras
doenças hepáticas
ou hematológicas
+/- biópsia hepática
±
Flebotomia terapêutica
+
Biópsia hepática
(HIC e histopatologia)

Colangite Biliar Primária

Arsénio Santos (CHUC)

Definição

A **colangite biliar primária (CBP),** anteriormente conhecida como cirrose biliar primária, é uma doença crónica do fígado, presumivelmente de natureza autoimune, que causa colestase progressiva e pode evoluir para doença hepática terminal.

A mudança de nome reflete o facto de a cirrose ocorrer apenas em estadio tardio e, portanto, a antiga designação não identificava corretamente os pacientes com doença em estágio inicial, sendo, além disso, estigmatizante.

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia é desconhecida, embora se presuma ser de natureza autoimune. Há dados que sugerem estar implicados:

- **fatores genéticos**
- **fatores ambientais:** componentes do fumo de cigarro; infeções das vias urinárias por microorganismos da família das *Enterobacteriaceae*, suspeitando-se de reatividade cruzada entre antigénios da parede bacteriana e estruturas mitocondriais do doente.

A principal característica anátomo-patológica desta doença é a **destruição dos ductos biliares de pequena e média dimensão,** o que leva a colestase progressiva. A perda dos ductos biliares intra-hepáticos, compromete o fluxo biliar normal, com retenção e deposição de substâncias tóxicas, que normalmente são excretadas na bílis. A retenção de substâncias tóxicas, como os ácidos biliares e o cobre, contribui para a destruição secundária de mais ductos biliares e dos hepatócitos.

Epidemiologia

- Afeta o sexo feminino em 75-90% dos casos. Tem maior incidência entre os 40 e os 60 anos.
- A prevalência média estima-se em valores variáveis entre 1,9 e 40,2/100 000, sendo maior no norte da Europa e menor nas populações de origem africana.

Clínica e exames complementares

A. Sintomatologia

- Os sintomas mais frequentes são fadiga (65% dos casos), prurido (55%) e desconforto no hipocôndrio direito (10-15%).
- Em cerca de 25% dos casos, não existe qualquer sintoma e a doença é incidentalmente detetada durante uma avaliação analítica de rotina.

B. Exame físico

- Nos estadios iniciais, o exame físico é normal.
- Com o avanço da doença, podem surgir escoriações cutâneas, xantomas, xantelasmas ou sinais de cirrose. Podem observar-se: hepatomegalia, hiperpigmentação cutânea, esplenomegalia, icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar, ascite, atrofia muscular e edemas.

C. Avaliação analítica

- Fosfatase alcalina e *γ -glutamyl transpeptidase* estão elevadas, predominando sobre a elevação das aminotransferases;
- Aminotransferases ligeira ou moderadamente elevadas;

- Imunoglobulina M (IgM) elevada;
- Colesterol total e HDL habitualmente elevados;
- Prolongamento do tempo de protrombina, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia indiciam evolução para cirrose;
- Trombocitopenia em caso de hipertensão portal;
- Anticorpos anti-mitocondriais (AMA) positivos em 90-95% dos casos; têm uma especificidade de 98% para CBP;
- Anticorpos anti-nucleares (ANA) presentes em 30% dos casos. Alguns tipos de ANA são específicos para CBP: anti-sp100 (sugeridos por padrão de pontos nucleares na imunofluorescência) e anti-gp210 (sugeridos por padrão de anel perinuclear na imunofluorescência).

D. Exames complementares

- **Ecografia abdominal:** para avaliação da morfologia hepática, exclusão de lesão obstrutiva das vias biliares, pesquisa de sinais de hipertensão portal;
- **Biópsia hepática:** reservada para casos de dúvida diagnóstica ou de coexistência de outra causa de doença hepática;
- **Elastografia transitória:** para avaliação basal da rigidez hepática e para monitorizar a sua evolução.

Avaliação inicial

- **História clínica completa e** detalhada (**não esquecer:** ingestão de álcool, toma de fármacos, chás e produtos naturais, contexto epidemiológico, história familiar de doença hepática e de doenças autoimunes);
- **Hemograma, tempo de protrombina, bioquímica completa com glicemia, função renal, enzimas hepáticas e ficha lipídica e proteinograma eletroforético**;
- **Ecografia abdominal:** exame de primeira linha para distinguir entre colestase intra e extra-hepática;
- **Autoanticorpos com AMA e ANA**.

Se persiste dúvida diagnóstica:

- **Colangio-RM** para avaliação das vias biliares extra e intra-hepáticas (a ecoendoscopia pode ser alternativa para despiste de doença biliar distal);
- **Biópsia hepática;**
- **Testes genéticos** para síndromes colestáticas hereditárias se clinicamente apropriado.

Critérios de diagnóstico

Existência simultânea de:

- Elevação persistente das enzimas de colestase e
- AMA positivos. Se AMA negativos, presença de ANA específicos para CBP: anti-sp100 - ou anti-gp210.

A Biópsia hepática é:

- Geralmente desnecessária para o diagnóstico;
- Essencial para o diagnóstico na ausência de autoanticorpos específicos para CBP;
- Necessária na suspeita de coexistência de hepatite autoimune, esteatohepatite ou outra comorbilidade.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial coloca-se sobretudo com:

- Obstrução biliar;
- Hepatotoxicidade medicamentosa;
- Colangite esclerosante primária;
- Hepatite autoimune;
- Sarcoidose;
- Doença enxerto *versus* hospedeiro;
- Síndromes colestáticas hereditárias.

Estratificação do risco

Realiza-se para predizer do risco de evolução para cirrose, de complicações da doença, de necessidade de transplante hepático e de morte.

A. Marcadores de estratificação estáticos

Predizem pior prognóstico: início antes dos 45 anos, sexo masculino, astenia ou prurido (controverso), hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, anticorpos anti-gp210, sp-100 e anti-centrómero (controverso), *scores* ELF (*enhanced liver fibrosis*) e APRI (*aspartate aminotransferase-to platelet ratio index*) elevados, rigidez hepática por elastografia transitória superior a 9,6 kPa, histologia com hepatite de interface significativa ou ductopenia e HVPG (*hepatic venous pressure gradient*) elevada.

O *Mayo risk score* (disponível em http://www.mayoclinic.org) e o *model for end-stage liver disease* (MELD) são também adequados para definir o prognóstico.

Na prática, deve ser feito o **estadiamento inicial da doença**, considerando **doença ligeira *vs.* doença avançada**, em função de:

- **Níveis de bilirrubina e albumina**: ambos os parâmetros normais *vs.* pelo menos um alterado;
- **Elastografia** - rigidez hepática ≤9,6 *vs.* >9,6 kPa;
- **Histologia** (quando a biópsia está indicada) – fibrose ausente ou ligeira *vs.* fibrose em ponte ou cirrose.

B. Parâmetros dinâmicos que avaliam a resposta ao tratamento

A evolução dos parâmetros bioquímicos hepáticos como forma de avaliar a resposta ao tratamento foi validada como ferramenta simples e robusta, útil na prática clínica.

A avaliação da resposta bioquímica ao ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode ser feita por sistemas qualitativos que usam variáveis binárias discretas ou por *scores* quantitativos computorizando parâmetros contínuos.

1. ***Scores* prognósticos baseados em variáveis qualitativas -** São vários (ver **quadro 1**) e não há consenso quanto à maior validade de qualquer deles. Contudo, os mais reconhecidos são os scores **Paris-I** e **Paris-II** que têm a melhor *performance* e que são simples e fáceis de usar. O *score* **Paris-II** foi concebido para aplicação aos estadios mais precoces de doença, que na atualidade representam a maioria dos casos.

Na prática clínica, devem ser utilizados para avaliar a resposta ao tratamento e para selecionar doentes para terapêuticas de segunda linha.

Quadro 1. Sistemas prognósticos baseados em variáveis qualitativas

Sistema prognóstico	Tempo (**meses**)	Critérios de não resposta à terapêutica
Rochester	6	FA ≥2xLSN ou Mayo score ≥4,5
Barcelona	12	Diminuição da FA ≤40% e FA ≥1xLSN
Paris-I	12	FA ≥3xLSN ou AST ≥2xLSN ou bilirubina >1 mg/dl
Roterdão	12	Bilirrubina ≥1xLSN e/ou albumina <1xLSN
Toronto	24	FA >1,67xLSN
Paris-II	12	FA ≥1,5xLSN ou AST ≥1,5xLSN ou bilirubina >1 mg/dl
Ehime	6	Diminuição da GGT ≤70% e GGT ≥1xLSN

Legenda: LSN – limite superior do normal; FA – fosfatase alcalina; AST – aspartato aminotransferase; GGT - gamaglutamiltranspeptidase

2. ***Scores* quantitativos**

Consideram parâmetros de gravidade da doença em conjunto com dados da resposta ao tratamento.

Estão disponíveis:

- **UK-PBC** (http://www.uk-pbc.com) que considera bilirubina, ALP e AST (ou ALT) aos 12 meses e albumina e plaquetas na *baseline*.
- **Globe** (http://www.globalpbc.com/globe) que considera bilirrubina, ALP, albumina e plaquetas aos 12 meses e a idade na *baseline*.

Estes dois sistemas parecem, relativamente aos anteriores, aumentar apenas ligeiramente a acuidade na estratificação do risco da doença e na avaliação do prognóstico, sendo usados sobretudo no âmbito de ensaios clínicos com novos fármacos.

Terapêutica

Os **objetivos do tratamento são impedir ou retardar a progressão da doença e aliviar os sintomas** (prurido, osteoporose, síndrome *sicca*).

1. Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

- É o tratamento *standard* e deve ser instituído em todos os doentes com CBP;

- Iniciar na dose de 13-15 mg/Kg/dia, em dose única vespertina (ou em doses divididas se houver problemas de tolerância);
- Terapêutica, em geral, para toda a vida;
- **Efeitos secundários são mínimos:** ganho de peso, enfraquecimento de cabelo e, raramente, diarreia e flatulência.

2. Ácido obeticólico
- Recentemente aprovado pela FDA e pela EMA para a CBP;
- Indicado, em combinação com o AUDC, nos doentes com resposta inadequada ao AUDC;
- Indicado em monoterapia nos doentes intolerantes ao AUDC;
- Iniciar na dose de 5 mg/dia e aumentar para 10 mg se boa tolerabilidade aos 6 meses;
- **Efeitos secundários:** o aparecimento ou exacerbação do prurido é frequente, é dose dependente e obriga à suspensão do fármaco em 1-10% dos casos. O seu controlo implica o tratamento sintomático ou a redução da dose.

Tratamentos não aprovados

- **Budesonido** – com resultados incertos;
- **Fibratos (bezafibrato e fenofibrato)** – em associação com o AUDC, tem sido demonstrada melhoria bioquímica em pequenas séries de doentes mas impacto no prognóstico não foi ainda comprovado.

Prevenção e tratamento dos sintomas e das complicações

Prurido: Colestiramina (1ª linha, administrar 2-4 h antes ou depois de outras medicações); em alternativa, rifampicina (150-00 mg/dia), naltrexona ou sertralina. Se prurido persistente ou intratável, referenciar a centro diferenciado. Possibilidade de tratamento com MARS (*molecular absorbance recirculating system*) ou de transplante.

Fadiga: Não existe tratamento específico. Fármacos como ondansetron, fluoxetina e antioxidantes foram tentados para melhorar a astenia mas nenhum demonstrou eficácia.

- **Osteoporose**: A densitometria deve ser utilizada para avaliação inicial do risco de osteoporose e no *follow-up*. Deve considerar-se a suplementação com cálcio e vitamina D. Os bifosfonatos, quando indicados, são seguros e eficazes mas devem ser usados com cautela nos doentes com varizes esofágicas.
- **Défice de vitaminas lipossolúveis**: Há má absorção de vitaminas lipossolúveis nos doentes com CBP, sobretudo naqueles com icterícia prolongada. A suplementação deve ser considerada caso a caso.
- **Hiperlipidemia**: Pode existir em até 80% dos casos mas não se associa a risco aumentado de morte por aterosclerose. Tratamento farmacológico não está contraindicado nos casos de CBP associada a síndrome metabólica, com colesterol total elevado, colesterol HDL baixo e colesterol LDL elevado.

Transplante hepático

Indicado na cirrose descompensada (score MELD > 15), hiperbilirrubinemia persistente acima de 3-5 mg/dl e em casos selecionados de prurido refratário ao tratamento médico.

Seguimento

Perante um caso diagnosticado com CBP:

- Estadiar a doença: com provas hepáticas, ecografia e elastografia;
- Iniciar tratamento com AUDC;
- Avaliar a resposta bioquímica ao fim de 1 ano (para identificar os doentes de baixo e alto risco de progressão da doença):
  - **se critérios de resposta:** seguir e monitorizar de acordo com os sintomas e o estadio da doença
  - **se ausência de resposta ou resposta incompleta:** associar ácido obeticólico, fibrato ou budesonido
- **Monitorização deve basear-se em:** doseamento de bilirrubina, fosfatase alcalina, AST, albumina, plaquetas e elastografia
- Em caso de cirrose:
  - Fazer **rastreio de carcinoma hepatocelular** com ecografia cada 6 meses
  - **Rastreio de varizes esofágicas:** se rigidez hepática ≥ 20 kPa ou contagem de plaquetas < 150 000
  - **Se descompensação hepática, bilirrubina em crescendo ou prurido intratável medicamente:** referenciar para centro de transplante

Nódulos Hepáticos

Joana Espírito Santo (CHUC)

Definição

Lesões hepáticas focais, sólidas ou quísticas, áreas de tecido identificadas como anómalas em relação ao restante parênquima hepático.

Classificação dos nódulos hepáticos

Origem celular	Benigno	Maligno
Hepatocelular	• Hiperplasia nodular focal (HNF) • Adenoma hepatocelular • Nódulos regenerativos • Hiperplasia nodular regenerativa • Nódulos displásicos (pré-malignas CHC)	• Carcinoma hepatocelular (CHC) • Carcinoma fibrolamelar • Hepatoblastoma • Carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinado
Colangiocelular	• Quistos biliares • Adenoma do ducto biliar • Cistadenoma biliar	• Colangiocarcinoma • Cistadenocarcinoma
Mesenquimatosa	• Hemangioma • Angiomiolipoma	• Angiossarcoma • Hemangioendotelioma epitelioide
Hematopoiética e linfoide	• Linfangioma	• Linfoma primário hepático • Histiocitoma maligno
Neuroendócrina		• Tumor neuroendócrino primário hepático
Heterotópica	• Suprarrenal/pancreática/endométrica	• Tumores secundários

Neste capítulo são discutidos os nódulos hepáticos com maior prevalência, os restantes, mais raros, não são abordados.

Benignos

1. Hiperplasia nodular focal (HNF)

- Proliferação hepatocelular policlonal resultante de malformação arterial.

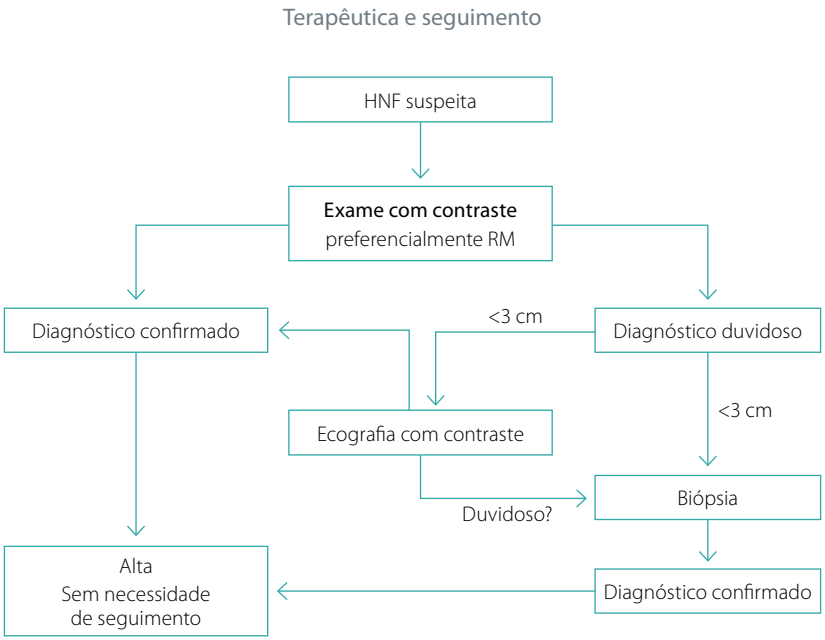
Epidemiologia

- Segundo tumor benigno mais frequente no fígado (prevalência 0,4-3%);
- Predomínio nas mulheres (9:1), 35-50 anos;
- Predominantemente tumores solitários e com tamanho inferior a 5 cm, mas
  - Em 20-30% dos casos são nódulos múltiplos;
  - A associação é possível com hemangiomas em 20% dos casos (associação é menos comum com adenomas hepatocelulares);
  - Podem associar-se com outras doenças vasculares (síndrome de Budd-Chiari, venopatia portal obliterativa, telangiectasia hereditária hemorrágica, agenesia da veia porta);
- A gravidez e a contracepção oral não demonstraram ter papel no desenvolvimento ou progressão deste tipo de tumores.

Diagnóstico

- **Imagem** (características não são completamente específicas):
  - Lesão homogénea com cicatriz central, ligeiramente diferente do parênquima hepático adjacente antes da administração de contraste e com reforço homogéneo e intenso na fase arterial (ecografia com contraste, TC e RM) e que se torna semelhante ao tecido hepático adjacente nas fases portal e tardia » ecografia com contraste, TC e RM podem diagnosticar com ~ 100% de especificidade se características típicas estiverem presentes;
  - Ecografia abdominal: nódulo hipo ou isoecogénico, raramente hiperecogénico;
  - RM é o exame com melhor acuidade diagnóstica (sensibilidade 70-80%, especificidade 100%).
- **Histopatologia**
  - Lesão solitária bem circunscrita, tipicamente não capsulada, com cicatriz central (formas atípicas podem não apresentar) que contém artérias distróficas.
- Expressão específica do marcador imunohistoquímico glutamina sintetase: padrão geográfico (marcador usado quando o diagnóstico morfológico patológico é dúbio);
- Confirmado o diagnóstico de hiperplasia nodular focal:
  - Não há indicação para descontinuar contracepção oral ou manter o seguimento durante a gravidez;
  - O doente poderá ter alta da consulta sem necessidade de seguimento clínico e imagiológico da lesão, a menos que exista doença vascular hepática conhecida.
- Se as características imagiológicas da lesão são atípicas ou o doente se apresenta sintomático, este deve ser referenciado a reunião multidisciplinar de tumores hepáticos;
- O tratamento – ressecção cirúrgica- preconiza-se apenas em determinados casos – lesões pedunculadas, exofíticas, expansivas).

Figura 1. Algoritmo de abordagem da hiperplasia nodular focal (adaptado de EASL *Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours*).



2. Adenoma hepatocelular

- Proliferação clonal hepatocelular que inclui diferentes subgrupos moleculares.

Epidemiologia

- Dez vezes menos comum que a hiperplasia nodular focal (prevalência 0,001-0,004%);
- Predomínio nas mulheres (10:1), 35-40 anos;
- Predominantemente solitários, podem ser múltiplos; tamanho variável, podendo chegar aos 30 cm de maior diâmetro;
- Ao contrário dos restantes tumores benignos do fígado, apresenta risco hemorrágico (habitualmente quando ≥5 cm ou lesões exofíticas) e de transformação maligna (mais comum em adenomas com mutações que implicam a ativação da via de sinalização da β-catenina e em homens; rara em adenomas com mutação de HNF-1α);
- O seu desenvolvimento pode associar-se ao consumo de substâncias hormonais (contracetivos orais e esteroides anabólicos), a obesidade e a outros distúrbios metabólicos (diabetes tipo MODY3, hemocromatose).

Diagnóstico

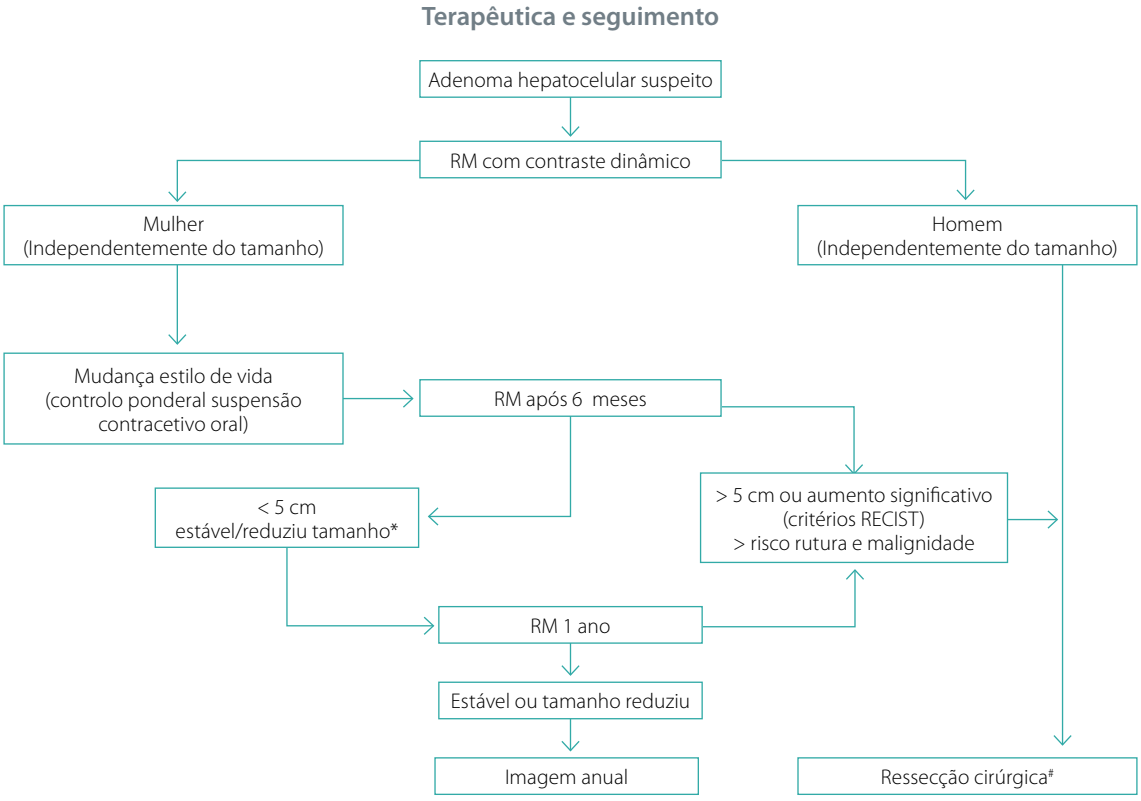
- Características imagiológicas e patológicas relacionam-se com os diferentes subgrupos moleculares;
- A RM com contraste dinâmico é o exame com maior acuidade diagnóstica, permite detetar gordura e espaços vasculares intralesionais, conseguindo subclassificar o adenoma em até 80% dos casos (identificação de adenomas com mutação HNF-1α e de adenomas inflamatórios com especificidade > 90%);
- A biópsia poderá ser considerada para excluir malignidade, no entanto, a avaliação histopatológica e a avaliação molecular dos adenomas não está prevista como rotina na prática clínica:
  - Quando identificadas mutações da β-catenina, independentemente do tamanho do adenoma, a intervenção curativa é aconselhada.

Subgrupo molecular	Histopatologia	Contexto clínico	RM
Adenoma com mutações HNF- 1α (30-40%)	Esteatose extensa	Adenomatose MODY3	Perda homogénea e difusa de sinal em sequência T1
Adenoma inflamatório (40-55%)	Infiltrado inflamatório grupos de vasos dilatação sinusoidal	Obesidade Álcool	Hiperintensidade em fase T2 e realce persistente na fase tardia
Adenoma com mutações β-catenina (5-10%)	Atipias celulares Formações pseudoglandulares Colestase	Homens Uso de androgénios Transformação maligna	Heterogéneo nas sequências T1 e T2 Sem perda de sinal em T1 Sem alterações distintivas
Adenoma não classificado (5-10%)	Sem alterações distintivas		Sem alterações distintivas

Situações especiais

- **Se hemorragia intralesional evidente:** o doente deve ser mantido sob observação com realização de TC com contraste. Se hemorragia *major*, deve ser feita terapêutica de suporte do doente e transferência do mesmo para instituição capaz de realizar embolização para controlo de hemorragia ativa. Se presença de adenoma com hemorragia acompanhada de instabilidade hemodinâmica, a lesão deve ser embolizada e a presença de tumor residual viável constitui indicação para ressecção cirúrgica;
- **Se grávida com adenoma hepatocelular:** deverá ser realizada ecografia hepática cada 6-12 semanas para monitorização do tamanho. O seguimento da doente grávida deverá ser realizado multidisciplinarmente e a coordenação com a equipa obstétrica é essencial, sobretudo se existe evidência de aumento do tamanho da lesão ao longo da gestação, com aumento consequente do risco de rutura. Para lesões com aumento progressivo de tamanho, a embolização da lesão pode ser considerada. Antes das 24 semanas de gestação, a abordagem cirúrgica poderá ser mais adequada, especialmente para lesões que envolvam ressecções hepáticas pequenas e mais periféricas;
- **Se adenomas hepatocelulares múltiplos (no passado designados de adenomatose hepática se mais de 10 adenomas presentes):**
  - O controlo destes tumores deve basear-se no tamanho da maior lesão presente;
  - A ressecção hepática pode ser considerada se doença unilobular e nos casos em que existam várias lesões dispersas, ponderando-se a ressecção das maiores lesões;
  - O transplante hepático não está recomendado, mas pode ser considerado individualmente de acordo com a doença hepática de base do doente.

Figura 2. Algoritmo para abordagem do adenoma hepatocelular (adaptado de *EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours*).



***** para lesões estáveis ou com redução do seu tamanho após 5 anos, exames de imagem bianuais podem ser propostos

modalidades não cirúrgicas, como a embolização de lesões de maior tamanho ou a ablação de lesões de menor tamanho, podem ser consideradas como alternativas terapêuticas à ressecção cirúrgica, constituindo uma opção terapêutica apenas para os doentes sem condições cirúrgicas; aquando de lesões muito pequenas e indeterminadas, a ablação sem confirmação diagnóstica não se preconiza

3. Nódulos regenerativos

- Áreas de proliferação hepatocelular nodular separadas por zonas de parênquima hepático atrófico e fibrótico, ocorrem frequentemente em fígados cirróticos ("nódulos cirróticos");

- Tamanho variável:
  - Micronódulos: <3 mm;
  - Macronódulos: ≥3 mm.
- Em exames imagiológicos com uso de contraste comportam-se de forma similar ao tecido hepático não-neoplásico circundante, não se verificando hipervascularização arterial dos mesmos;
- O diagnóstico definitivo é histopatológico;
- Habitualmente encontrados em fígados cirróticos, devem ser vigiados com ecografia abdominal semestral como parte integrante do rastreio de carcinoma hepatocelular preconizado para doentes cirróticos.

4. Hiperplasia nodular regenerativa

- Transformação difusa do parênquima hepático normal em múltiplos pequenos nódulos regenerativos que não se encontram separados por áreas de tecido fibrótico, ao contrário dos nódulos cirróticos;
- É causa de hipertensão portal intrahepática não-cirrótica, sendo secundária a alterações na circulação portal com dano da perfusão do tecido hepático.

Epidemiologia

- Sem predominância de género, apresenta maior prevalência em doentes com mais de 60 anos;
- Associa-se a diversas condições patológicas (doenças hematológicas como distúrbios mieloproliferativos e trombofilias, doenças vasculares, doenças autoimunes e reumatológicas) e ao uso de fármacos imunossupressores e de quimioterapia.

Diagnóstico

- Estudos de imagem são insuficientes para estabelecer o diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa: lesões são habitualmente demasiado pequenas para serem observadas em exames de imagem e quando detetadas, dificilmente distinguíveis dos nódulos regenerativos cirróticos;
- O diagnóstico é histopatológico.

Terapêutica e seguimento

- O seguimento e a terapêutica são dirigidos pelo diagnóstico e pela terapêutica das condições patológicas identificadas como fatores predisponentes;
- Não existe contraindicação absoluta à gravidez e ao uso de contracetivos orais em doentes com hiperplasia nodular regenerativa;
- O prognóstico da hiperplasia nodular regenerativa depende do prognóstico da condição patológica associada e do desenvolvimento e progressão de hipertensão portal.

5. Quistos hepáticos

- Podem ser quistos simples, quistos múltiplos, quistos parasitários e tumores quísticos.

Epidemiologia

- Quistos simples são lesões benignas comuns do fígado (prevalência 1,6-18%);
- Quistos simples têm geralmente <1 cm, podem crescer até atingir 30 cm e predominam em mulheres (4:1), >40 anos;
- As complicações são raras e habitualmente acontecem com quistos de grande tamanho: hemorragia intraquística, compressão da via biliar, compressão vascular ou visceral, rutura e infeção secundária;
- Quistos múltiplos (>20), com tamanho > 4-5 cm, com septações, calcificações, frenestrações, loculações, heterogéneos, com "quistos-filhas" e a presença de sintomas à data do diagnóstico não são características dos quistos biliares simples »»»» quistos complexos.

Diagnóstico

- Ecografia: quistos hepáticos simples são anecogénicos, líquidos e homogéneos;
- Quistos complexos devem ser caracterizados por TC ou RM e o doente deverá ser referenciado a reunião multidisciplinar de nódulos hepáticos.

Terapêutica e seguimento

- Quistos hepáticos simples assintomáticos não requerem terapêutica ou seguimento imagiológico;
- Quistos hepáticos simples sintomáticos podem ser preferencialmente abordados cirurgicamente em vez de fazer uso de métodos como a aspiração ou a escleroterapia, mas a abordagem é ditada pela disponibilidade e pela experiência técnica do centro onde o doente se encontra a ser seguido;
- Para quistos com características imagiológicas sugestivas de tumores quísticos está indicada a ressecção cirúrgica;
- A abordagem de doentes com doença poliquística do fígado (habitualmente com presença de > 20 quistos) varia de acordo com a apresentação clínica, o tamanho dos quistos, o número de lesões e a sua localização e a experiência da equipa clínica que segue o doente;
- Quistos parasitários implicam terapêutica cirúrgica ou percutânea e terapêutica antiparasitária adjuvante.

6. Hemangioma hepático

• Proliferação clonal de células com origem mesenquimatosa constituída por múltiplos espaços vasculares cavernosos.

Epidemiologia

• Tumor benigno mais comum do fígado (prevalência 0,4-20%);

• Predomínio nas mulheres (1.2-6:1), 30-50 anos;

• Maioritariamente solitários e com <4 cm de diâmetro, mas

- Gigante ou cavernoso quando apresenta >10 cm de diâmetro (pode chegar a 20 cm) – pode ser sintomático;
- Capilar quando <3 cm.

• Pode associar-se a hiperplasia nodular focal ou a doenças vasculares, como a telangiectasia hemorrágica hereditária;

• As complicações são raras: hemorragia e trombose intratumoral.

Diagnóstico

• Imagem

- Ecografia: lesão homogénea, bem delimitada, hiperecogénica, com reforço posterior;
- Hemangiomas sintomáticos, com > 3 cm, em fígados com hepatopatia subjacente, em doente com história de neoplasia maligna e com características atípicas na ecografia abdominal necessitam de exames de imagem com contraste (ecografia com contraste, TC ou RM), preferencialmente RM com contraste dinâmico– apresentam tipicamente reforço periférico e globular seguido de reforço central em fases tardias.

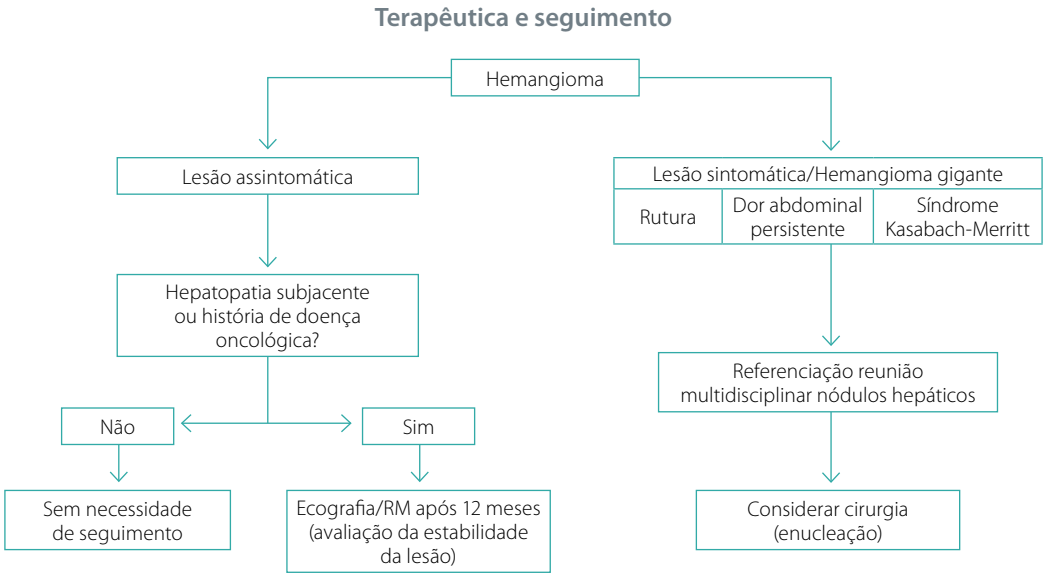
• A RM apresenta a melhor acuidade diagnóstica (sensibilidade e especificidade >90%, contrastes hepatoespecíficos úteis na caracterização de lesões atípicas).

• Histopatologia

- A biópsia da lesão não está contraindicada, mas associa-se a risco hemorrágico;
- A biópsia preconiza-se sempre que o diagnóstico imagiológico (após pelo menos 2 métodos de imagem) não for;
- Microscopicamente caracteriza-se por canais vasculares delineados por células endoteliais sobre os quais se podem distribuir alguns septos fibrosos.

• A gravidez e a contraceção oral não estão contraindicadas na presença de uma lesão assintomática e estável.

Figura 3. Algoritmo para abordagem do hemangioma (adaptado de *EASL non-HCC tumours- iLiver*).



Malignos

A. Carcinoma hepatocelular (CHC)

Epidemiologia

- Quinto tumor maligno mais frequente, terceira causa de morte por cancro no Mundo;
- Representa ~ 80-90% dos tumores malignos primários do fígado;
- Predomínio em homens (2- 4:1), incidência aumenta com a idade (pico aos 70 anos) e é crescente em todo o Mundo;
- Aproximadamente 90% dos casos de carcinoma hepatocelular estão associados a um fator de risco conhecido (hepatites virais crónicas, consumo de álcool, fígado gordo não alcoólico e exposição a aflatoxina, como os mais frequentes);
- Em geral, um terço dos doentes cirróticos desenvolverá carcinoma hepatocelular ao longo da vida e todas as formas etiológicas da cirrose se podem complicar com processos malignos;
- Oitenta a 90% dos carcinomas hepatocelulares são enxertados em fígados cirróticos.

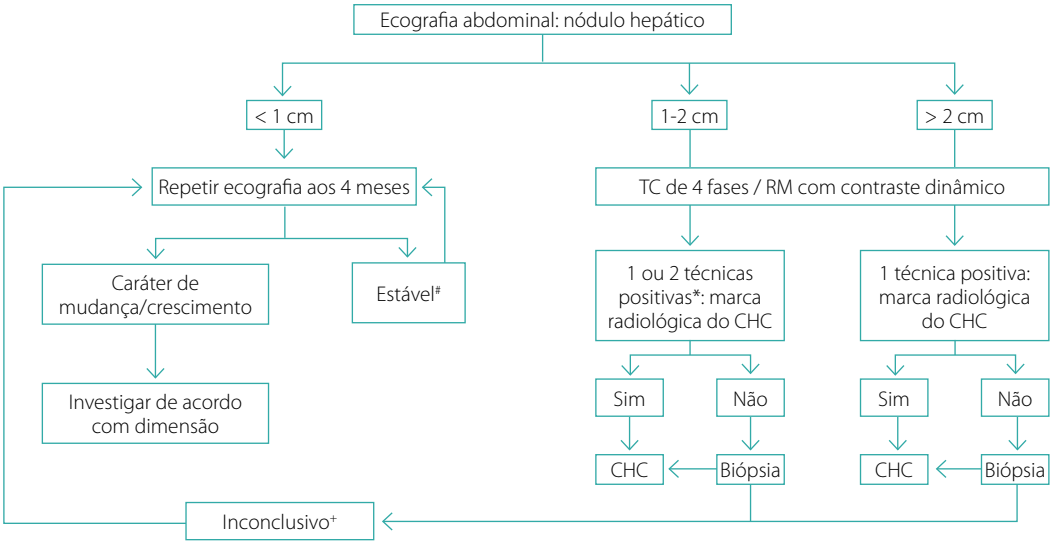
Rastreio

- A ecografia abdominal cada 6 meses (sensibilidade 58% - 89%; especificidade > 90% quando usada como teste de rastreio) é recomendada para todos os doentes cirróticos, todos os não-cirróticos portadores do vírus da hepatite B com hepatite ativa ou antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular e todos os não-cirróticos com hepatite C crónica e fibrose hepática avançada
- A combinação ecografia + determinação de AFP não é recomendada.

Diagnóstico

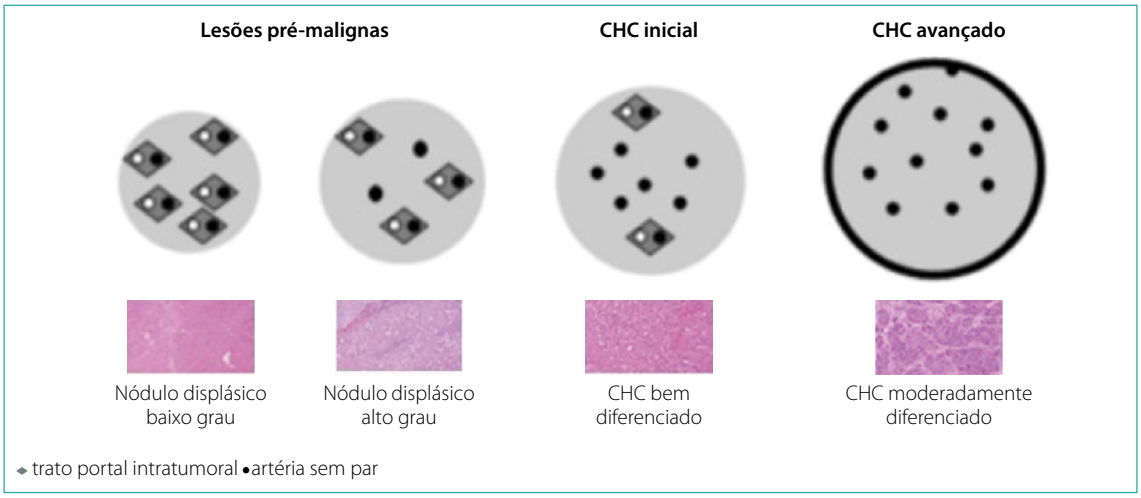
- Apresentação clínica: inespecífica, depende do estadio do tumor, sendo os doentes frequentemente assintomáticos; dor abdominal localizada ao hipocôndrio direito e sintomas constitucionais;
- Atualmente, o diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular é possível em 30-60% dos casos nos países desenvolvidos, permitindo a instituição de tratamentos curativos.

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico para carcinoma hepatocelular (adaptado de *Normas de Orientação Clínica da EASL e da EORTC: Abordagem de carcinoma hepatocelular*).



nos doentes cirróticos, os nódulos com menos de 1 cm de diâmetro detetados em ecografia devem ser seguidos a cada 4 meses no primeiro ano, e depois regularmente a cada 6 meses
* uma técnica radiológica é suficiente apenas nos centros de excelência com equipamento radiológico de topo
+ para nódulos com 1-2 cm recomenda-se uma segunda biópsia no caso dos resultados serem inconclusivos, existir crescimento ou mudança no padrão de realce durante o seguimento do nódulo

Figura 5. Correlações clínico-patológicas: carcinogénese hepatocelular (adaptado de *Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia*).



- **Diagnóstico não-invasivo**
  - Baseia-se no tamanho e no comportamento dinâmico vascular do tumor (estudos com contraste);
  - Marca radiológica típica do CHC: **hipercaptação de contraste na fase arterial com *washout* nas fases venosa portal/tardia** (especificidade 100%).

Marcadores serológicos

- Biomarcadores serológicos não integram atualmente os algoritmos diagnósticos e de rastreio, mas na presença de nódulos hepáticos:
  - AFP >200 ng/mL apresenta sensibilidade de 4-31% e especificidade de 76-100% no diagnóstico de carcinoma hepatocelular;
  - AFP >200 ng/mL constitui fator prognóstico de má resposta à terapêutica instituída.
- **Diagnóstico invasivo**
  - A marca radiológica do carcinoma hepatocelular ocorre apenas numa pequena percentagem de doentes com tumores pequenos (1-2 cm) e, deste modo, a biópsia é necessária na maioria dos casos para fazer o diagnóstico;
  - **O diagnóstico invasivo (biópsia hepática) é recomendado para nódulos em fígados não cirróticos e para todos os nódulos com aparência imagiológica inconclusiva ou desempenho dinâmico vascular atípico**;
  - Uma sequência de lesões precursoras precedem a emergência do carcinoma hepatocelular e constituem um *continuum* hepatocarcinogénico
    - Os achados imagiológicos destas lesões hepatocelulares estão positivamente correlacionados com as alterações do fluxo intranodular: em fases mais iniciais da hepatocarcinogénese existe preservação do fluxo venoso portal, mas à medida que se evolui para estadios mais avançados, o fluxo portal torna-se ausente e a neoangiogénese tumoral (com artérias que não têm par com vénulas portais e capilarização sinusoidal) domina – hipervascularização arterial;
  - O diagnóstico histológico do carcinoma hepatocelular baseia-se nas recomendações do Painel de Consenso Internacional. A imunocoloração para os marcadores imunohistoquímicos glipicano 3 (GPC3), *heat-shock protein* 70 (HSP70) e glutamina sintetase (GS) é recomendada para diferenciar os nódulos displásicos de alto grau do carcinoma hepatocelular inicial: positividade de 2 dos 3 com sensibilidade de 72% e especificidade de 100% no diagnóstico de carcinoma hepatocelular;
  - A imunocoloração adicional com marcador imunohistoquímico citoqueratina 19 (CK19) permite caracterizar carcinomas hepatocelulares com presença de células progenitoras hepáticas (fenótipo mais agressivo).

Estadiamento

- TC e RM dinâmicas abdominais permitem avaliar a extensão do tumor e a sua relação com os vasos hepáticos;
- A cintigrafia óssea pode ser usada para avaliar a presença de metástases ósseas;
- O estadiamento pré-transplante hepático deve incluir a TC/RM dinâmicas abdominais, a TC de tórax e a cintigrafia óssea;
- A PET não é recomendada para estadiamento;
- A classificação clínica de cancro hepático de Barcelona (BCLC) divide os doentes com carcinoma hepatocelular em 5 estadios (0, A, B, C e D) de acordo com as variáveis prognósticas pré-estabelecidas: estado tumoral (tamanho, número, invasão vascular, N1, M1), função hepática (*Child-Pugh*) e o estado de saúde/*performance status* (ECOG);
- A classificação molecular do carcinoma hepatocelular baseada nas assinaturas genéticas e nas alterações moleculares ainda não está apta para aplicação clínica.

Estadio BCLC	Performance *status*	Volume, nº e invasividade tumoral	*Child-Pugh*
O - Muito precoce	0	Único <2 cm	A
A - Precoce	0	Único <5 cm ou 3 nódulos <3 cm cada	A-B
B - Intermédio	0	Multinodular	A-B
C - Avançado	1-2	Invasão vascular e/ou extensão extrahepática	A-B
D - Terminal	3-4	Qualquer um dos acima	C

Terapêutica

- A decisão terapêutica deve ser discutida por equipas multidisciplinares que devem incluir hepatologistas, cirurgiões, oncologistas, radiologistas e patologistas;
- A atribuição do tratamento baseia-se no sistema de estadiamemto BCLC;
- Uma percentagem de doentes de cada estadio não cumpre todos os critérios para a atribuição de tratamento; nestes casos é aconselhável oferecer ao doente a próxima opção mais adequada dentro do mesmo estadio ou do estadio prognóstico seguinte: a **escolha do tratamento mais adequado deve ser sempre individualizada para cada doente**
  - Doentes que excedem os critérios de Milão podem ser submetidos a terapêuticas *down-staging* loco-regionais;
  - Terapêuticas ablativas devem ser consideradas como terapêuticas-ponte em doentes em lista de espera para transplante hepático (>6 meses);
  - Diferentes sistemas para alargamento dos critérios além dos de Milão têm sido propostos nos últimos anos com vista à extensão das indicações para transplante hepático em doentes com carcinoma hepatocelular (critérios *University of California San Francisco –UCSF* e critérios Up-to-7 entre os mais populares);

B. Colangiocarcinoma intrahepático (CCi)

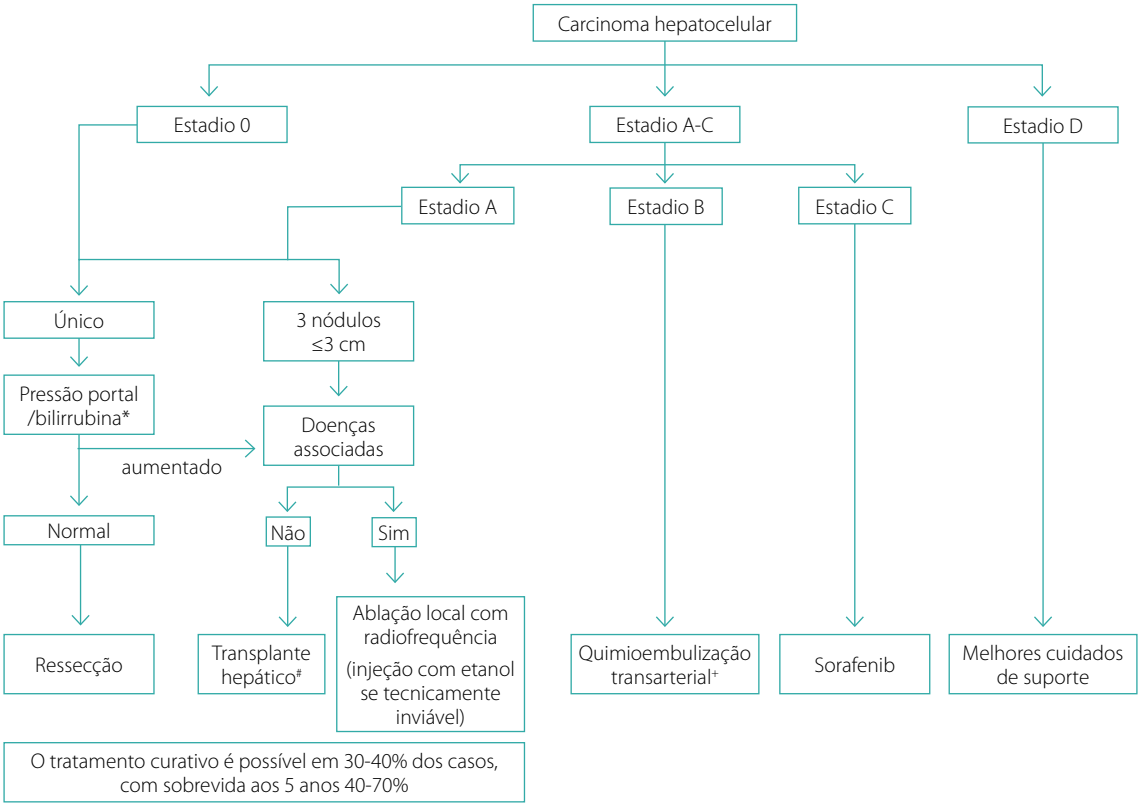
Epidemiologia

- Representa ~ 10-20% dos tumores malignos primários do fígado, constituindo o segundo tumor primário maligno mais frequente do fígado;
- Predomínio em homens (1.2-1.5:1), 60-70 anos;
- Tem apresentado incidência crescente nos últimos anos;
- Para uma significativa percentagem de doentes com colangiocarcinoma não é identificado qualquer fator de risco subjacente;
- Múltiplos fatores de risco são conhecidos e associados a inflamação biliar crónica: parasitas hepatobiliares, colangite esclerosante primária, quistos do trato biliar, litíase e toxinas biliares; muitos fatores de risco são partilhados com o carcinoma hepatocelular, embora sejam menos prevalentes: cirrose, hepatites virais crónicas, distúrbios metabólicos.

Diagnóstico

- **Apresentação clínica:** depende do estadio do tumor, sendo os doentes frequentemente assintomáticos; dor abdominal, sintomas de obstrução do trato biliar e sintomas constitucionais.
- **Diagnóstico não-invasivo**
  - Desempenho dinâmico vascular (estudos com contraste TC/RM): marcação periférica na fase arterial com preenchimento progressivo e concêntrico nas fases tardias - não apresenta a marca radiológica do carcinoma hepatocelular;
  - No entanto, alguns colangiocarcinomas intrahepáticos de menor tamanho podem mimetizar carcinomas hepatocelulares;

Figura 6. Estadiamento BCLC e estratégia terapêutica (adaptado de Normas de Orientação *Clínica da EASL e da EORTC: Abordagem de carcinoma hepatocelular*).



* a ausência de hipertensão portal clinicamente significativa (> 10 mmHg) e bilirrubina normal são os preditores principais de sobrevida nos doentes com tumores únicos submetidos a ressecção cirúrgica

\# o transplante hepático é considerado a opção de tratamento para os doentes que cumprem os critérios de Milão (tumores únicos menores que 5 cm ou ≤3 nódulos ≤3 cm, ausência de invasão vascular tumoral, ausência de evidência de metastização extra-hepática)

\+ quimioembolização não é recomendada nos doentes com doença hepática descompensada, disfunção hepática significativa, invasão vascular ou disseminação extra-hepática.

- Existem diferentes subtipos morfológicos: formador de massa (85%); periductal infiltrativo; com crescimento intraductal.

Marcadores serológicos

- Os marcadores serológicos (CA 19.9 e CEA) são insensíveis e insuficientes no diagnóstico, embora tenham valor prognóstico:
  - CA 19,9 tem sensibilidade 62% e especificidade 63% no diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático;
  - Elevados valores de CA 19.9 pré-cirúrgicos associam-se a maior risco de recidiva tumoral pós-cirúrgica.
- **Diagnóstico invasivo**
  - O diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático é histopatológico (baseado em critérios da OMS definidos para tumores malignos do trato biliar);
  - A imunocoloração com marcadores imunohistoquímicos hepatocelulares e biliares/de células progenitoras é aconselhado na distinção de colangiocarcinoma intrahepático e tumores epiteliais malignos mistos (carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinado constituem cerca de 5% das neoplasias malignas primárias do fígado e apresentam comportamento tumoral agressivo).

Estadiamento

- TC e RM com contraste dinâmico abdominais permitem avaliar a extensão do tumor e a sua relação com os vasos hepáticos;
- O estadiamento pré-cirúrgico deve incluir a TC/RM com contraste dinâmico abdominais, TC de tórax , sendo o doseamento de CA 19,9 e CEA desejável;
- Previamente à ressecção cirúrgica, a PET-FDG poderá ser considerada para excluir neoplasia primária oculta ou doença metastática;
- A classificação *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* (AJCC/UICCA) – TNM é atualmente usada para estadiar doentes com colangiocarcinoma hepatocelular:

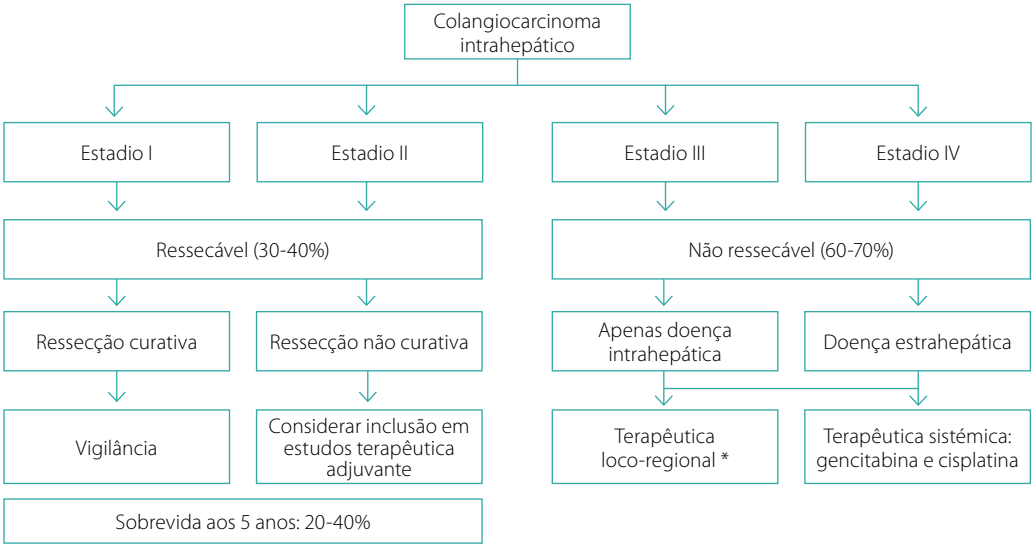
T1	Tumor solitário sem invasão vascular
T2	**a.** Tumor solitário com invasão vascular **b.** Múltiplos tumores ≤5 cm (doença multifocal, metastização intrahepática)
T3	Múltiplos tumores >5 cm ou tumores com envolvimento de estruturas vasculares hepáticas
T4	Tumores com invasão de órgãos adjacentes que não a vesícula biliar ou tumores com perfuração do peritoneu visceral
N0	Sem metastização para gânglios linfáticos regionais
N1	Com metastização para gânglios linfáticos regionais
M0	Sem metástases distantes
M1	Com metástases distantes

Estadio I	T1N0M0	**Estadio IIIB**	T4N0M0
Estadio II	T2N0M0	**Estadio IIIC**	Qualquer T N1M0
Estadio IIIA	T3N0M0	**Estadio IV**	Qualquer T qualquer N M1

Terapêutica e seguimento

- A decisão terapêutica deve ser discutida por equipas multidisciplinares que devem incluir hepatologistas, cirurgiões, oncologistas, radiologistas e patologistas;
- A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para o colangiocarcinoma intrahepático ressecável
  - A linfadenectomia dos nódulos regionais é recomendada dado o seu valor prognóstico

Figura 7. Sugestão de algoritmo terapêutico para o colangiocarcinoma intrahepático (adaptado de EASL *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*).



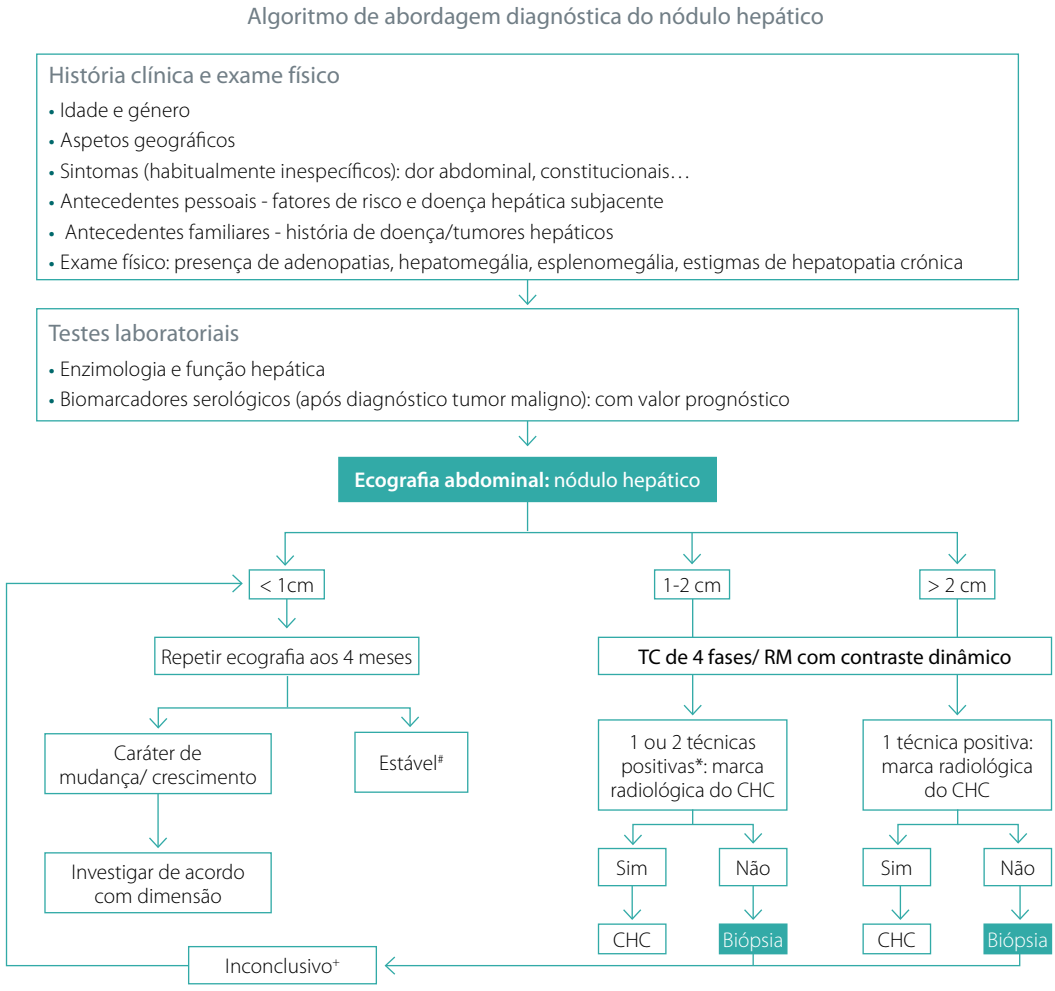
* não existem terapêuticas loco-regionais (ablação, quimioembolização) estabelecidas como primeira linha para doentes com colangiocarcinoma intrahepático não ressecável

- O transplante hepático não está recomendado para o colangiocarcinoma intrahepático ou para os tumores malignos mistos, no entanto esta recomendação baseia-se nos dados publicados até então. O transplante hepático pode ser oferecido no âmbito de protocolos de investigação clínica com recurso a terapêuticas adjuvantes ou neoadjuvantes.

Tumores secundários

- O fígado é o órgão para onde mais frequentemente metastizam neoplasias malignas primárias do trato gastrointestinal, pâncreas, mama e pulmão;
- Apenas 20% das lesões secundárias são solitárias, a maioria são múltiplas;
- TC e RM são os métodos de diagnóstico com maior acuidade na sua caracterização (habitualmente lesões hipovasculares);
- PET-CT (FDG) apresenta elevada sensibilidade e especificidade na deteção de lesões hipermetabólicas e pode ser útil no diagnóstico.

Figura 8. Sugestão de algoritmo de abordagem do nódulo hepático (adaptado de *Normas de Orientação Clínica da EASL e da EORTC: Abordagem de carcinoma hepatocelular*).



nos doentes cirróticos, os nódulos com menos de 1 cm de diâmetro detetados em ecografia devem ser seguidos a cada 4 meses no primeiro ano, e depois regularmente a cada 6 meses

* uma técnica radiológica é suficiente apenas nos centros de excelência com equipamento radiológico de topo

\+ para nódulos com 1-2 cm recomenda-se uma segunda biópsia no caso dos resultados serem inconclusivos, existir crescimento ou mudança no padrão de realce durante o seguimento do nódulo

- **nódulos com características imagiológicas atípicas e/ou com comportamento duvidoso, bem como decisões terapêuticas devem idealmente ser discutidas por equipas multidisciplinares que devem incluir hepatologistas, cirurgiões, oncologistas, radiologistas e patologistas**

Diarreia Crónica

Mariana Aguiar Gonçalves (CHUC)

Definição

Diminuição da consistência das fezes e/ou um aumento da massa fecal (> 200 g/dia) e/ou um aumento da frequência das dejeções (≥3/dia), por um período superior a quatro semanas.

Referenciação à consulta dependente

- Duração dos sintomas.
- Diagnósticos considerados.
- Necessidade e disponibilidade de procedimentos endoscópicos.

Etiologia

Nos países desenvolvidos as causas mais frequentes são:

- Síndrome do cólon irritável/ Distúrbios intestinais funcionais;
- Uso de fármacos;
- Doença Inflamatória Intestinal (DII);
- Colite microscópica;
- Síndromes de mal absorção (Intolerância à lactose e Doença Celíaca);
- Pós-colecistectomia;
- Infeções crónicas em imunodeprimidos.

História clínica

Uma história clínica completa pode orientar a avaliação e sugerir um diagnóstico. Os componentes importantes incluem:

- **Características da diarreia:** início (gradual ou súbito), padrão (intermitente ou contínuo), duração, volume da diarreia e características das fezes (aquosas, sanguinolentas ou gordurosas);
- **Relação da diarreia com o *stress*, a alimentação** (a diarreia osmótica melhora com o jejum, enquanto a diarreia secretora mantém-se) e o período do dia (a diarreia noturna sugere uma doença orgânica);
- **Outros sintomas associados, nomeadamente:** dor abdominal, perda de peso, distensão abdominal, flatulência;
- **Presença de incontinência fecal:** importante diagnóstico diferencial que pode ser confundido com diarreia;
- **Revisão detalhada por aparelhos e sistemas** com o objetivo de procurar doenças sistémicas tais como hipertiroidismo, diabetes, tumores neuroendócrinos, vasculites e imunodeficiências adquiridas;
- **História de infeções bacterianas recorrentes** (pode indicar uma deficiência de imunoglobulinas);
- **Causas iatrogénicas:** medicamentos, radioterapia e cirurgias anteriores;
- **Diarreia fictícia:** consumo abusivo de laxantes, de hidratos de carbono não absorvíveis como a frutose, sorbitol, manitol e a lactulose em indivíduos com deficiência de lactase;
- **Fatores epidemiológicos:** viagens recentes; consumo de água e alimentos contaminados; contactos pessoais.

Exame físico

Alguns achados sugerem determinados diagnósticos:

- Úlceras orais, episclerite, *rash* cutâneo, fissuras ou fístulas anais (DII);
- Linfadenopatia (VIH);
- Nódulos tiroideus e exoftalmia (hipertiroidismo);
- Diminuição do tónus e contratilidade do esfíncter anal (incontinência fecal);
- Hiperpigmentação cutânea (doença de Addison);
- *Flushing,* sibilos, sopros cardíacos e hepatomegalia (tumores carcinoides);
- Dermatite herpetiforme (doença celíaca);
- Sinais de doença vascular periférica (isquemia mesentérica).

Exames complementares de diagnóstico

Avaliação analítica

Na maioria dos doentes, uma avaliação laboratorial mínima deve incluir:

- Hemograma, ionograma, ureia, creatinina, velocidade de sedimentação, função tiroideia, proteínas totais, albumina e pesquisa de sangue nas fezes;
- A análise das fezes pode ser usada para classificar a diarreia em aquosa (secretora ou osmótica), inflamatória e esteatorreia, e assim limitar o número de doenças consideradas no diagnóstico diferencial.

Diarreia aquosa (secretora ou osmótica)

- **A diarreia secretora** caracteriza-se por diarreia que se mantém em jejum, associada a um volume de fezes >1 Litro/dia, e que ocorre tanto de dia como de noite. Ocorre em 80% dos doentes com síndrome carcinoide. As fezes podem variar de poucas a 30 dejeções por dia, tipicamente aquosas e sem sangue. Podem ser explosivas e acompanhadas de cólicas abdominais;
- **Na diarreia osmótica** podem ser desnecessários testes específicos se o agente osmótico dor identificado com base na história clínica (ex: sorbitol em substitutos do açúcar; lactose em doentes com intolerância à lactose). A evicção desses componentes pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. O teste respiratório pode identificar ainda formas de mal-absorção de hidratos de carbono como frutose ou lactose. O abuso de laxantes pode ser sugerido pela presença de melanose do cólon na sigmoidoscopia ou colonoscopia;
- **Na diarreia secretora** o teste de mal-absorção de ácidos biliares ou tratamento empírico com resina sequestradora de ácidos biliares pode ser útil na presença de dismotilidade da vesícula biliar. A diarreia responde à colestiramina;
- **Embora raramente necessário, a distinção entre diarreia osmótica e secretora pode ser estabelecida com base nos eletrólitos presentes nas fezes, e pelo cálculo do gap osmótico (290-2 ({Na +} + {K +})). Um gap osmótico >125 mOsm/Kg é sugestivo de diarreia osmótica, e se <50 mOsm/Kg é compatível com diarreia secretora**;
- Outros exames podem incluir cultura das fezes para exclusão de infeção crónica; exames imagiológicos e testes específicos com secretagogos como a gastrina ou o polipeptídeo intestinal vasoativo (Síndrome *Zollinger-Ellison*; VIPoma);
- Testes de sobrecrescimento bacteriano devem ser realizados em doentes com fatores de risco.

Diarreia inflamatória

- Deve ser suspeitada em doentes com características clínicas que sugerem doença inflamatória intestinal; infeção por *Clostridium difficile*; ou doentes com risco de infeções oportunistas;
- O diagnóstico pode geralmente ser estabelecido por sigmoidoscopia ou colonoscopia ou pela análise microbiológica das fezes;
- Apesar do seu papel ainda não ser claro, os marcadores de inflamação aguda como a taxa de sedimentação e os níveis de proteína C reativa são úteis no diagnóstico, sendo normais em doentes com diarreia crónica como a DII ou intolerância alimentar;
- **Marcadores de diarreia inflamatória:**
  - **Leucócitos fecais** – sensibilidade máxima de 70%, e especificidade de apenas 50%, não sendo considerados um bom teste;
  - **Calprotectina fecal** – é uma proteína de ligação ao zinco e cálcio que é derivada principalmente de neutrófilos e monócitos. Pode ser detetada em amostras de tecido, fluídos corporais e fezes. Os seus níveis estão aumentados na inflamação intestinal, podendo ser um teste adjunto na avaliação diagnóstica;
  - **Lactoferrina fecal** – é um marcador de neutrófilos, igualmente indicador de inflamação intestinal. O seu papel na avaliação de doentes com diarreia crónica permanece incerto.

Esteatorreia

- Deve ser suspeitada em doentes com fezes gordurosas e com cheiro fétido, bem como em doentes com probabilidade de má absorção de gordura como na pancreatite crónica. O *gold-standard* para o diagnóstico é a estimativa quantitativa de gordura nas fezes.

Colonoscopia *versus* sigmoidoscopia

- **Uma avaliação endoscópica deve ser considerada quando:**
  - Sintomas persistentes;
  - Diagnóstico não conclusivo;
  - Ausência de resposta à terapêutica.
- A colonoscopia permite exame e biópsia de todo o colón e íleo terminal, mas a sigmoidoscopia flexível (a 60 cm) é frequentemente suficiente para estabelecer o diagnóstico e está associada a menos riscos;
- É preferível colonoscopia em doentes com anemia ferropénica, em doentes com suspeita de doença de Crohn e em doentes mais velhos para diagnóstico de pólipos e cancro colorretal.

Outros estudos imagiológicos

- Radiografia do abdómen em decúbito e em pé (distensão abdominal, níveis hidroaéreos, megacólon);
- Tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética abdominal (informação detalhada do intestino delgado e do pâncreas).

Terapêutica

- **Na diarreia crónica o tratamento é individualizado,** segundo as causas;
- **O tratamento empírico é usado em três situações:**
  - Quando existe forte suspeita de um diagnóstico ainda não foi confirmado;
  - Quando os exames auxiliares de diagnóstico não permitiram um diagnóstico;
  - Quando o diagnóstico é estabelecido, mas não existe nenhum tratamento específico.
- **A terapêutica sintomática** inclui a loperamida, agentes anticolinérgicos e adsorventes intraluminais (argilas, carvão ativado, bismuto, fibras e residas sequestradoras de ácidos biliares).

Etiologia

Síndrome do cólon irritável/ Distúrbios intestinais funcionais

- É a principal causa de diarreia funcional;
- Afeta homens e mulheres de todas as idades, mas é mais frequente em mulheres e em jovens;
- Caracteriza-se por quadro de dor abdominal crónico, tipo cólica, acompanhada de alteração dos hábitos intestinais – diarreia ou obstipação;
- Geralmente diarreia aquosa após as refeições; muco nas fezes em 50% dos doentes; alívio após dejeções;
- O diagnóstico pode ser feito com base em achados clínicos típicos.

Uso de fármacos

- Vários fármacos podem causar diarreia por diferentes mecanismos;
- Nem sempre é fácil identificar o agente em doentes polimedicados;
- A apresentação clínica e a relação temporal com o início dos sintomas podem ser utéis.

Doença inflamatória intestinal

- A maioria dos casos de Colite Ulcerosa (CU) e Doença de Crohn (DC) têm início entre os 15 e os 40 anos.
- Vários estudos sugerem uma distribuição bimodal com um segundo pico entre os 50 e 80 anos.
- **Doença de Crohn:** pode envolver todo o trato gastrointestinal da boca à região perianal. Diarreia, dor abdominal, perda de peso e febre são manifestações clínicas típicas para a maioria dos doentes com ileíte, ileocolite ou colite e Crohn. A sintomatologia pode ocorrer durante muitos anos até ao diagnóstico;

- **Colite ulcerosa:** apresentação variável. Classificada em leve, moderada ou grave, em relação com extensão anatómica da doença.
  - **Leve** – doença confinada ao reto (proctite) ou ectosigmoide (proctosigmoidite ou colite distal); geralmente com apresentação insidiosa com hemorragia retal intermitente associada a passagem de muco e desenvolvimento de diarreia leve com menos de quatro pequenas dejeções diarreicas por dia; dor leve, tenesmo e períodos de obstipação.
  - **Moderada**- envolvimento para lá do cólon distal, com extensão pelo menos até ângulo esplénico (colite esquerda); fezes frequentemente sanguinolentas até 10 por dia; Anemia sem necessidade de transfusão, dor abdominal e febre baixa.
  - **Grave ou fulminante**- envolvimento extenso do cólon por vezes até ao cego (pancolite); mais de 10 dejeções diárias, febre alta (39,5ºC) e hemorragia com necessidade transfusional frequente; pode haver perda ponderal rápida com comprometimento do estado nutricional; sintomatologia com início gradual, por vezes precedida por episódio de rectorragia autolimitado semanas a meses antes; Num terço dos doentes o episódio inicial é limitado ao reto ou cólon distal, outro terço limitado ao cólon esquerdo, e os restantes casos correspondem a pancolite; a doença fulminante está presente em 10% dos casos.

Colite microscópica

- Normalmente presente em doentes de meia-idade;
- Caracteriza-se por diarreia aquosa crónica (secretora) sem hemorragia, até 2 Litros por dia, com curso clínico intermitente;
- Dois tipos distintos: colite linfocítica e colite colagenosa sem infiltração linfocítica do epitélio superficial, com quadro clínico semelhante;
- A colonoscopia revela mucosa cólica macroscopicamente normal, por vezes apenas com leve edema, eritema e friabilidade. O diagnóstico é histológico. Preferível colonoscopia em relação a sigmoidoscopia.

Síndromes de malabsorção

- Os distúrbios mais comuns incluem:
  - Intolerância à lactose;
  - Pancreatite crónica;
  - Doença Celíaca;
  - Sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado.
- Podem resultar de defeitos congénitos nos sistemas de transporte de membrana do epitélio do intestino delgado (mal absorção primária); de defeitos adquiridos na superfície epitelial como na doença de Crohn, Doença Celíaca ou após recessão cirúrgica extensa ou derivações intestinais (mal absorção secundária); ou por diminuição da digestão de nutrientes como na insuficiência pancreática exócrina ou intolerância à lactose;
- As manifestações clássicas são fezes de coloração clara, gordurosas, volumosas e fétidas, e perda ponderal associada. Muitos doentes são assintomáticos, mas a maioria têm sintomatologia ligeira, como anorexia, flatulência, e distensão abdominal, podendo ser confundida com síndrome do cólon irritável;
- A anemia por défice de ferro pode ser a única alteração em doentes com Doença Celíaca.

Diarreia pós-colecistectomia

- Ocorre em 5 a 12% dos doentes, podendo melhorar significativamente ou até resolver ao longo de semanas a meses;
- Está relacionada com a presença excessiva de ácidos biliares no cólon;
- Responde a terapêutica com resinas de ligação aos ácidos biliares como a colestiramina ou colestipol.

Infeções crónicas

- **Infeções persistentes** por *Clostridium difficile, Aeromonas, Plesiomonas, Campylobacter, Giardia, Amebae, Cryptosporidium*, Doença de Whipple e *Cyclospora*;
- **Suspeitada em doentes com fatores de risco:** viagens, infeção por VIH, uso de antibióticos nos útimos 3 meses, consumo de água potencialmente contaminada;
- **Outras causas descritas de diarreia crónica resultantes de uma infeção presumida:**
  - **Diarreia Brainerd:** forma epidémica de diarreia secretora associada a inflamação linfocítica irregular do cólon; pode causar sintomas até três anos; os fatores de risco incluem consumo de água contaminada e leite não pasteurizado; nenhum agente foi identificado;
  - **Síndrome do cólon irritável pós-infecciosa:** em 30% dos doentes após infeções entéricas bacterianas agudas;
  - **Infeção por *Stenotrophomonas maltophilia*:** só identificável por técnicas de genética molecular;
  - **Infeção por *Candida albicans*:** em doentes imunodeprimidos, desnutridos ou com algum distúrbio imunológico;
  - **Infeção por *Blastocystis hominis*:** parasita protozoário anaeróbio.

Seguimento

- Ponderado consoante etiologia e abordagem terapêutica.

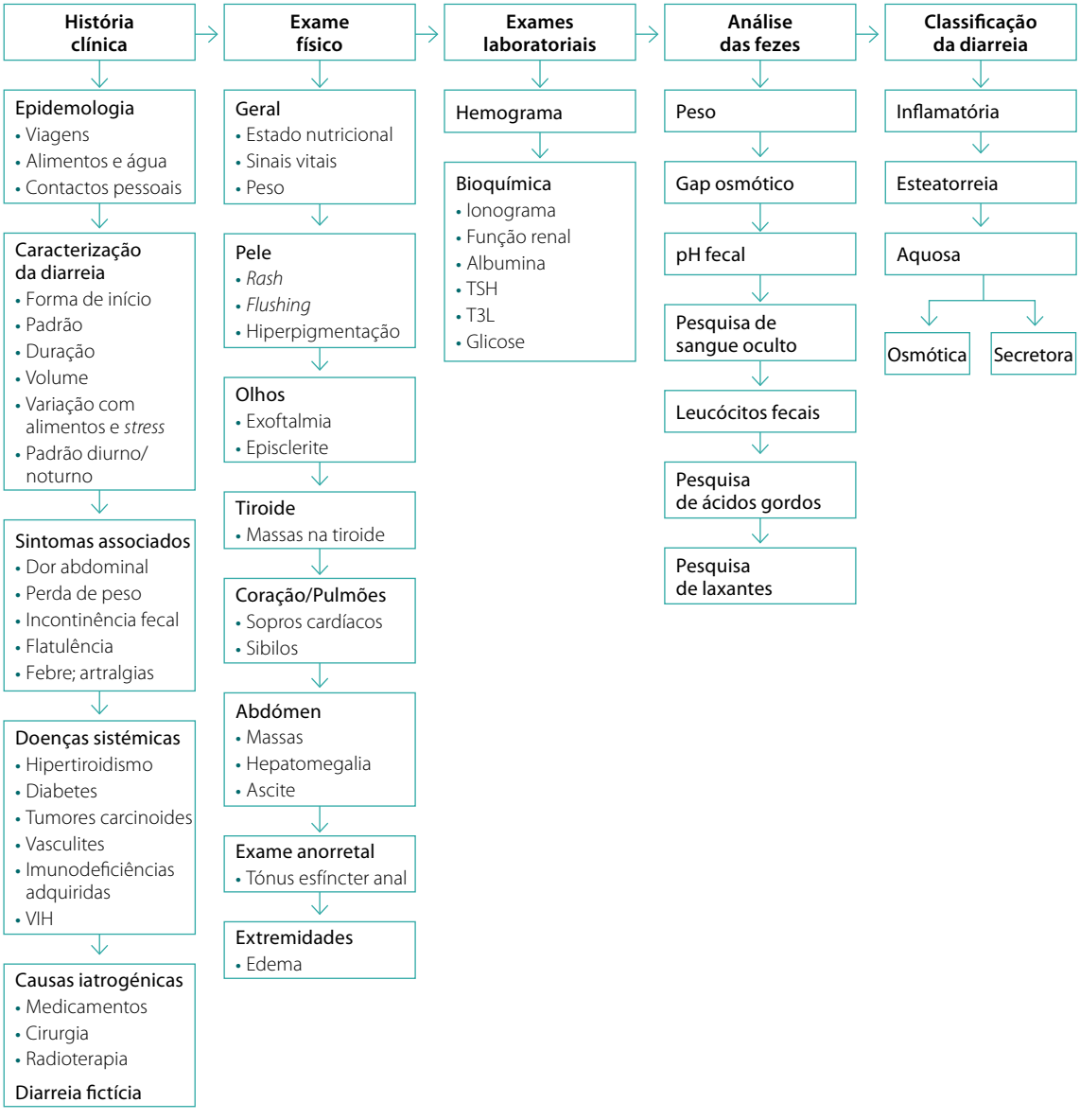
Critérios de referenciação para outra especialidade

1. Doença inflamatória intestinal complicada;
2. Diagnóstico de VIH, ou outra doença imunológica;
3. Diagnóstico de patologia tiroideia;
4. Necessidade de intervenção cirúrgica.

Critérios de alta da consulta

- Diagnóstico e tratamento etiológico com boa resposta à terapêutica.

Algoritmo de abordagem da diarreia crónica



Doença Celíaca

Ana Rita Nogueira (CHUC)

Definição

Doença sistémica imunomediada despoletada pela ingestão de glúten e de prolaminas relacionadas, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Caracteriza-se pela presença de uma combinação variável de manifestações clínicas, autoanticorpos específicos, haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e enteropatia.

O **glúten** faz parte da fração proteica de alguns grãos, sendo constituído por prolaminas, que são responsáveis por desencadear a resposta inflamatória. As prolaminas com propriedades imunogénicas podem ser encontradas no trigo e derivados (gliadina), centeio (secalinas) e cevada (hordeínas).

Critérios de referenciação à consulta

- Investigação etiológica de sintomatologia associada a doença celíaca;
- Avaliação de grupos de risco para doença celíaca;
- Persistência ou recrudescimento de sintomatologia e/ou das alterações analíticas.

Avaliação inicial

Epidemiologia

Prevalência - 1:70 a 1:300 indivíduos, a nível mundial.
Tradicionalmente, foi descrita uma prevalência superior em indivíduos com origem no Norte da Europa, embora estudos epidemiológicos recentes noutras regiões do globo não o confirmem.

Etiopatogenia

Doença multifatorial com componente genético importante associado ao **HLA-DQ2 e HLA-DQ8** e a outros genes de *loci* não-HLA.

Os péptidos de glúten atravessam a submucosa do intestino delgado, onde são desaminados pela enzima transglutaminase, formando-se compostos com elevada afinidade para as moléculas de HLA-DQ2 e HLA-DQ8, permitindo o início da reação inflamatória.

- Ativação de células T presentes no intestino delgado reativas a gliadina;
- Formação de autoanticorpos **anti-transglutaminase** com especificidade **anti-endomísio** e **anti-gliadina desaminada** (anti-GDP);
- Ativação de mecanismos de resposta da imunidade inata perante os péptidos de glúten e possivelmente de outras proteínas presentes no trigo(*wheat amylase-trypsin inhibitors*).

História clínica

- Questionar presença de sintomatologia sugestiva de doença celíaca (DC) -apenas 15 a 30% dos adultos apresentam sintomas; (*consultar tabela 1*);
- Avaliar história familiar para DC e outras circunstâncias conferentes de risco; (*consultar tabela 2*);
- Avaliar existência de patologias associadas à DC (dermatite herpetiforme, diabetes tipo 1, défice seletivo de IgA; síndrome de Down, doença hepática, tiroidite, esofagite eosinofílica, doença do refluxo gastroesofágico, pancreatite, infertilidade e problemas obstétricos, miocardite e cardiomiopatia dilatada;
- Avaliar hábitos alimentares e farmacológicos.

Tabela 1. Manifestações gastrointestinais e não gastrointestinais na doença celíaca.

Manifestações gastrointestinais	Manifestações não gastrointestinais
Diarreia	Anemia ferripriva
Dor abdominal	Défice de vitamina B12, ácido fólico ou ferro
Anorexia	Elevação das transaminases hepáticas; doença hepática
	Estomatite aftosa; defeitos do esmalte dentário
	Dermatite herpetiforme
	Osteoporose ou osteomalacia
	Baixa estatura
	Atraso pubertário; infertilidade; abortos de repetição
	Cardiomiopatia
	Neuropatia periférica; ataxia; epilepsia; cefaleias
	Alterações psiquiátricas (depressão, ansiedade)
	Perda de peso
	Fadiga crónica

São reconhecidos diferentes padrões de apresentação de doença celíaca:

- **DC sintomática**: presença de sintomatologia associada à ingestão de glúten;
- **DC assintomática:** ausência de sintomatologia associada à ingestão de glúten. Habitualmente o diagnóstico é realizado através do rastreio da doença em grupos de risco;
- **DC subclínica:** presença de sinais ou sintomas frustres, que geralmente conduzem ao atraso diagnóstico (p. ex. fadiga crónica);
- **DC potencial:** presença de anticorpos específicos para DC e tipagem HLA compatível mas ausência de alterações histológicas, com consumo de dieta com glúten;
- **DC latente:** HLA compatível sem enteropatia atual num doente com alterações histológicas documentadas anteriormente (independentemente da presença de sintomas e anticorpos específicos).

Exame físico

- Peso, Altura, IMC;
- Avaliação de sinais de má absorção (anemia, queilose, glossite, alterações dermatológicas);
- Inspeção da cavidade oral (alterações do esmalte dentário, úlceras orais);
- Palpação tiroideia;
- Pesquisa de adenopatias periféricas;
- Avaliação cardiovascular;
- Palpação abdominal e pesquisa de organomegalias;
- Pesquisa de edemas periféricos;
- Exame neurológico.

Diagnóstico

Para a correta interpretação dos resultados é necessário que o doente esteja a consumir uma dieta com quantidade normal de glúten. O cumprimento de terapêutica imunossupressora poderá conduzir a falsos negativos.

1. **Perfil de autoimunidade**

- Anticorpos de classe IgA **anti-transglutaminase** (sensibilidade 90-98%; especificidade 95-97%) e **anti-endomísio** (sensibilidade 85-98%; especificidade 97-100%);
- Anticorpos de classe IgA **anti-gliadina desaminada** (sensibilidade 94%; especificidade 99%) → em doentes com elevada probabilidade de DC mas com anticorpos anti-transglutaminase e anti-endomísio negativos.

Avaliar os níveis de **IgA sérica total** → Se <0,2 g/L deverão ser quantificados anticorpos de classe IgG.

Num doente sintomático, se os anticorpos estiverem ausentes a probabilidade de ter DC é baixa. Prosseguir com outros meios diagnósticos se o doente cumprir dieta com baixo teor de glúten, apresentar sintomas graves, história familiar, doença associada à DC ou cumprir medicação imunossupressora.

2. Tipagem para HLA-DQ2 e HLA-DQ8

- Suspeita diagnóstica em doentes com anticorpos para DC negativos;
- Diagnóstico de DC quando os anticorpos específicos são positivos mas não é possível realizar EDA com biópsias;
- Em doentes com patologias associadas à DC ou pertencentes a grupo de risco para selecionar a quem deverão ser pedidos anticorpos específicos de DC.

A ausência destes alelos torna o diagnóstico de DC improvável.

3. **Endoscopia digestiva alta:** pode apresentar um padrão sugestivo de DC (perda de pregas circulares ou padrão em mosaico) e permite a realização de biópsias.
4. **Histologia:** as biópsias devem ser realizadas no bulbo (pelo menos 1 amostra) e na 2ª e 3ª porção do duodeno (pelo menos 4 amostras)
   - Padrão habitual (não patognomónico): atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas, diminuição do rácio vilosidades/criptas, aumento do índice mitótico das criptas, aumento da densidade de linfócitos intra-epiteliais, infiltração por plasmócitos, linfócitos, mastócitos, eosinófilos e basófilos na lâmina própria. Ausência de microvilosidades e alterações das células epiteliais (cuboides, planas ou pseudo-estratificadas);
   - As alterações histológicas devem ser classificadas de acordo com os critérios de *Marsh*, *Marsh-Oberhuber* ou *Corazza*.

Em doentes com alterações histológicas sugestivas de DC, realizadas em EDA pedida noutro contexto, deverão ser pesquisados anticorpos específicos e tipagem HLA → Se negativos considerar outras causas de enteropatia.

A realização de EDA e biópsias poderá ser dispensada quando a sintomatologia é sugestiva de DC e os níveis de anticorpos anti-transglutaminase >10 vezes o limite superior do normal.

Os testes de provocação oral com glúten são dispensáveis, exceto em circunstâncias especiais em que o diagnóstico inicial foi dúbio.

Estratificação de risco

O rastreio sistemático de indivíduos pertencentes a grupos de risco é discutível, contudo pode ser considerado pelo médico (*ver algoritmos*).

Tratamento

Dieta sem glúten, com evicção de trigo, centeio, cevada, triticale, kamut e espelta. A aveia não é tolerada por um pequeno grupo de doentes (<5%).

Uma dieta sem glúten conduzirá à remissão sintomática (cerca de 2 semanas), histológica e serológica (máximo de 12 meses).

Devem ser privilegiados alimentos que naturalmente não contenham glúten uma vez que pode haver contaminação cruzada em alimentos processados (p. ex. charcutaria, queijos fundidos, patés, conservas, gelados, misturas de cafés e chocolates…). Por vezes, a rotulagem não é clara, dificultando a identificação de fontes potenciais de glúten (p. ex. presença de amidos modificados, amiláceos, espessantes, sêmola, fécula, extratos de levedura...). Pequenas quantidades de glúten podem conduzir a enteropatia, ainda que não causem sintomas.

O doente deverá ser referenciado a consulta com nutricionista e informado da existência de associações de doentes celíacos.

Falência de dieta sem glúten - deve-se na sua maioria à má adesão terapêutica ou ingestão inadvertida de glúten.

Deverá ser ainda considerado

- **Presença concomitante de intolerância à lactose ou outras patologias (síndrome do intestino irritável, colite microscópica, insuficiência pancreática, sobrecrescimento bacteriano intestinal)**;
- ***Sprue* refratário**
  - **Tipo 1:** população normal de linfócitos intra-epiteliais. **Tratamento:** corticoterapia;
  - **Tipo 2:** população aberrante ou com características pré-malignas de linfócitos intra-epiteliais (baseada na análise de clonalidade dos recetores de células T e imunopenotipagem). Apresenta pior prognóstico e pode progredir para linfoma de células T. **Tratamento:** corticoterapia + imunomodulador (azatioprina, micofenolato de mofetil). Alguns estudos reportam o uso de alemtuzumab e cladribina;
- **Jejunite ulcerativa e linfoma intestinal**
  - Considerar em doentes com *sprue* refratário não responsivo à corticoterapia;
  - Deverá ser realizada EDA e enterografia por TC ou RMN;
  - Prognóstico desfavorável.

Seguimento

- **No primeiro ano:** consulta com intervalos de 3 a 6 meses.
- **Após o primeiro ano:** se doença estável, as consultas poderão ser anuais.
  - Avaliar adesão a dieta sem glúten e sintomatologia;
  - Doseamento de anticorpos anti-transglutaminase e anti-gliadina desaminada;
  - Pedir hemograma, transaminases hepáticas, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, vitamina D e tempo de protrombina. Considerar doseamento de outros micronutrientes;
  - Considerar a realização de densitometria óssea para deteção precoce de osteopenia ou osteoporose;
  - Vacina antipneumocócica (por hipoesplenismo associado);
  - Não é necessário realizar controlo histológico se doença estável.

Prognóstico: em geral favorável. Existe risco aumentado para doenças linfoproliferativas e neoplasias do trato gastrointestinal.

Critérios para referenciação para outras especialidades

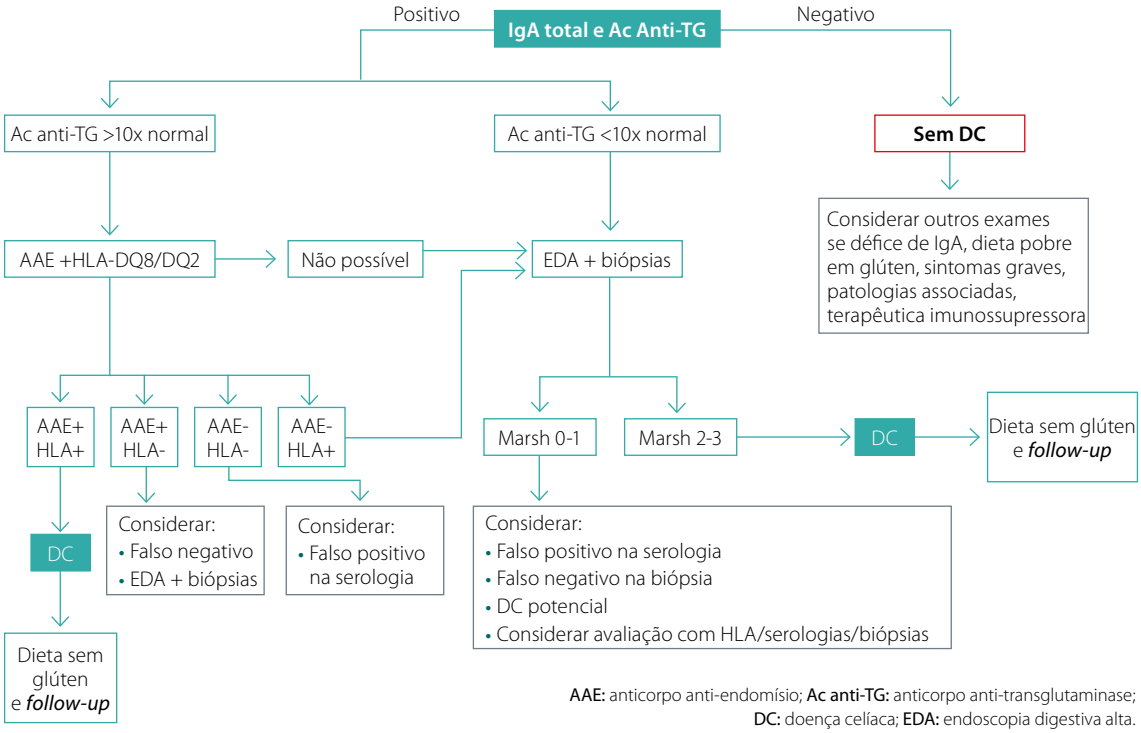
Deverá ser iniciado seguimento com nutricionista logo após o diagnóstico da doença.

Considerar referenciação para outras especialidades se:

- Presença de alterações neuropsiquiátricas;
- Suspeita de doença linfoproliferativa;
- Suspeita de doença neoplásica;
- Miocardiopatia ou doença isquémica cardíaca;
- Alterações importantes da cavidade oral.

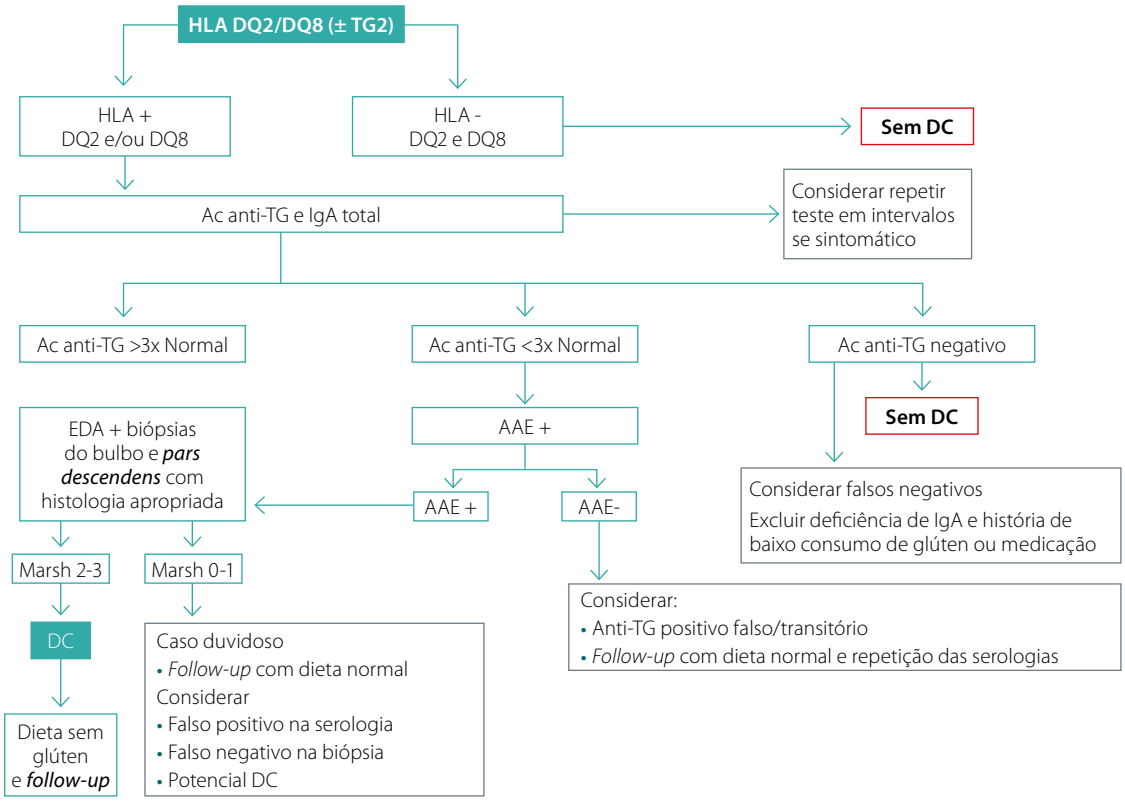
Algoritmo

Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico em doente com sintomatologia sugestiva de doença celíaca.



AAE: anticorpo anti-endomísio; **Ac anti-TG:** anticorpo anti-transglutaminase; **DC:** doença celíaca; **EDA:** endoscopia digestiva alta.

Algoritmo 2. Algoritmo diagnóstico em doente assintomático com risco elevado para doença celíaca



AAE anticorpo anti-endomísio; **Ac anti-TG** anticorpo anti-transglutaminase; **DC** doença celíaca; **EDA** Endoscopia Digestiva Alta.

Doença Inflamatória Intestinal

Diana Martins Oliveira (CHUC)

Definição

Grupo de condições inflamatórias crónicas idiopáticas que afetam o trato gastrointestinal. As 2 principais doenças são: Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerosa (CU).

Critérios de referenciação à consulta

Diarreia >4 semanas com sangue ou muco, anorexia, anemia e dor abdominal.

Sinais e sintomas

Trata-se de doenças crónicas e intermitentes que evoluem com períodos de agudização e remissão. Os sintomas dependem do segmento do trato intestinal afetado.

- **Sinais/Sintomas relacionados com o trato digestivo**
  - Diarreia (fezes podem conter muco ou sangue; diarreia noturna; incontinência);
  - Obstipação (pode ser o 1º sintoma na CU limitada ao reto);
  - Dor ou sangramento retal com o peristaltismo;
  - Ruídos hidroaéreos aumentados;
  - Tenesmo;
  - Cólica abdominal e dor (QIE – CU; QID – DC);
  - Naúseas e vómitos (DC>CU).
- **Sintomas gerais comuns a ambas**
  - Febre;
  - Anorexia;
  - Perda ponderal;
  - Fadiga;
  - Sudorese noturna.
- **Manifestações extraintestinais**
  - **Sistema musculoesquelético: artropatia axial ou periférica**;
  - **Dermatológicas:** eritema nodoso, pioderma gangrenoso;
  - **Oftalmológicas:** esclerite, epiesclerite, uveíte;
  - **Doenças hepatobiliares:** colangite esclerosante primária, esteatose hepática, doenças hepáticas autoimunes;
  - **Hematopoiéticas/coagulação:** tromboembolismo venoso e arterial, anemia hemolítica autoimune;
  - **Pulmonares:** inflamação das vias aéreas, doenças do parênquima pulmonar, serosite, tromboembolismo venoso, toxicidade induzida por fármacos.

Complicações

- Hemorragia (CU>>DC).
- Perfuração Intestinal.
- Abcesso intra-abdominal (+DC).
- Estenose e obstrução intestinal.
- Doença perianal: fístula, abcesso, fissura (+DC).
- Megacólon tóxico.
- Cancro (intestino delgado ou grosso; se colangite esclerosante primária -> risco de colangiocarcinoma: CU>DC).

Complicações extraintestinais

- **Musculoesqueléticas:** artrite axial (espondilite anquilosante ou sacroileíte – independente da atividade da doença) ou periférica (monoarticular, migratória e assimétrica – relacionada com a atividade da doença).
- **Oftalmológicas:** episclerite, uveíte.
- **Dermatológicas:** eritema nodoso, pioderma gangrenoso.
- **Urológicas:** litíase renal por cálculos de oxalato de cálcio (+DC), obstrução uretérica com hidronefrose, fístulas.
- **Outras:** úlceras aftosas, pericolangite, colangite esclerosante primária, litíase vesícular, anemia por perdas hemáticas crónicas e défice de absorção de ferro, osteoporose.

Avaliação Inicial

- História clínica
  - Questionar acerca dos sintomas intestinais e extraintestinais, sua evolução e duração;
  - Antecedentes pessoais e familiares;
  - Hábitos medicamentosos, toxicómanos e tabágicos.
- Exame físico
  - Aspeto geral, palpação abdominal, atentar na região perianal;
  - Atentar nas manifestações extraintestinais do sistema musculoesquelético, alterações oftalmológicas, dermatológica, …
- MCDTs

Análises sanguíneas:

- Estudo analítico completo com hemograma, bioquímica com albumina, coagulação, vitamina B12, ácido fólico, ferritina, saturação de transferrina;
- Autoimunidade - pesquisa de p-ANCA, anti-*Sacccharomyces cerevisiae* (ASCA) (p-ANCA+/ASCA- -> CU; p-ANCA -/ ASCA+ -> DC) – fazer IGRA se ASCA positivo;
- Calprotectina – mede a atividade da DII (CU>DC);
- Anticorpos para a doença celíaca (exceto se o doente apresentar manifestações que claramente não se encaixam na doença celíaca – fístulas, doença perianal, sangue nas fezes);
- Em indivíduos imunocomprometidos, originários de países em desenvolvimento, ou história recente de viagens, tuberculose intestinal deve ser excluída: IDR e IGRA.

Exames às fezes:

- Coproculturas (CMV, *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*, *E. coli* O157:H7 e parasitas);
- Pesquisa de *Clostridium difficile* (mesmo na ausência de antibioterapia prévia);
- Pesquisa de lactoferrina e alfa 1 antitripsina – permite excluir DII.

Exames de imagem:

- Radiografia do abdómen;
- Endoscopia digestiva alta e colonoscopia total com biópsias;
- Ecografia abdominal;
- Trânsito com bário - se suspeita de fístula e não identificada por outro método imagiológico, colonoscopia incompleta ou para determinar a extensão de estenose;

- Enteroscopia por duplo balão;
- Ressonância magnética (RM) abdominal, enteroscopia por cápsula ou tomografia computorizada abdominal se suspeita de atingimento do intestino delgado;
- Colangiopancreatografia por RM (se colestase ou suspeita de colangite esclerosante primária);
- Pesquisa do bacilo de *Koch* por PCR em áreas endémicas.

Principais diferenças entre CU e DC

	CU	DC
Clínica	• Pequeno volume de diarreia com urgência • Predominantemente diarreia sanguinolenta	• Diarreia acompanhada por dor abdominal e malnutrição • Massa abdominal • Lesões perianais
Alterações radiológicas e endocoscópicas	• Inflamação colónica difusa superficial • Envolvimento do reto • Erosões e úlceras superficiais • Sangramento espontâneo	• Lesões assimétricas e transmurais descontínuas • +++ íleon e cólon descendente • Aspeto de pedra de calçada • Úlceras longitudinais • Fissuras profundas
Histopatologia	• Inflamação difusa na mucosa ou submucosa • Arquitetura das criptas distorcida	• Inflamação granulomatosa • Fissuras ou úlceras aftosas podem ocorrer; inflamação transmural
Marcadores serológicos	• Anticorpos anti-neutrófilos citoplasmáticos	• Anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae e outros microorganismos

Classificação da CU

Localização:

- **Proctite:** atingimento limitado ao reto;
- **Lado esquerdo:** atingimento do cólon distal ao ângulo esplénico;
- **Extensa:** atingimento proximal ao ângulo esplénico, podendo incluir pancolite.

Gravidade da doença (adaptado de *Truelove & Witts score*):

- **Média:** ≤4 dejeções/dia com ou sem sangue; sem sinais de toxicidade sintémica, VS normal; sem febre, sangramento profuso, perda de peso ou dor abdominal grave;
- **Moderada:** >4 dejeções/dia sanguinolentas, anemia que não requer transfusão, dor abdominal moderada, sinais de toxicidade sistémica mínimos, febricula. Não inclui perda de peso;
- **Grave:** ≥6 dejeções sanguinolentas/dia e cólicas graves; inclui sinais de toxicidade sistémica como: febre, taquicardia, anemia, VS elevada e perda ponderal rápida.

Classificação da DC

Localização:

- **Proctite:** atingimento limitado ao reto;
- **Lado esquerdo:** atingimento do cólon distal ao ângulo esplénico;
- **Extensa:** atingimento >100 cm de intestino.

Gravidade da DC extensa:

- **Quiescente:** *Crohn's Disease Ativity Index** (CDAI)<150, equivalente a *Harvey-Bradshaw score*** ≤4;
- **Média:** CDAI 150-220, equivalente a *Harvey-Bradshaw score*: 5-6;
- **Moderada:** CDAI 220-450, equivalente a *Harvey-Bradshaw score*: 7-15;
- **Grave**: CDAI >450 equivalente a *Harvey Bradshaw* >15.

*https://www.ibdsupport.org.au/cdai-calculator; **http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/hb-index

Diagnósticos diferenciais

CU	DC
• Colite aguda auto-limitada	• TB intestinal
• Colite por amibas	• Doença de Behçet
• Schistosomíase	• CU
• Doença de Crohn	• Intolerância à lactose
• Cancro do cólon	• Enteropatia induzida por AINEs
• Síndrome do intestino irritável	• Síndrome do intestino irritável
• Tuberculose intestinal	• Doença celíaca
• Colite induzida por medicação	• Colite isquémica
• Colite infecciosa	• Colite microscópica
• Colite diverticular	• Colite radica
• Colite isquémica	• Enteropatia induzida por fármacos
• Colite rádica	• Enterite eosinofílica
• Síndrome da úlcera solitária do reto	• Linfoma intestinal
• Doença do enxerto *vs* hospedeiro	• Cancro do cólon
• Púrpura de *Henoch-Schönlein*	
• Colite linfocítica ou colagenosa	
• Doença de Behçet	
• VIH complicada por colite	

Tratamento

Dieta e estilo de vida:

- Durante a crise é aconselhável reduzir o consumo de fibras;
- Na DC, em crise, é vantajoso fazer dieta líquida ou zero para evitar sintomas obstrutivos;
- Cessação tabágica é benéfica para doentes com DC mas está associada a agudização em doentes com CU.

Tratamento farmacológico:

5-ASA

- *Per os*: messalazina, sulfassalazina, olssalazina, balssalazida;
- Via retal: enemas de messalazina (líquida ou em espuma) e supositórios;
- Têm a mesma eficácia quando comparados entre si; parecem ser mais eficazes no tratamento da CU do que na DC;
- Indicados para tratamento de fase aguda e de manutenção;
- Doentes a tomar 5-ASA devem tomar ácido fólico;
- Dose messalazina: 2-4.8 g/dia em doença ativa; ≥2 g/dia para manutenção (não há evidência de doses maiores serem mais vantajosas).

Antibióticos

- Metronidazole e ciprofloxacina: para tratamento de doentes com DC e doença perianal, fístulas e massas inflamatórias intra-abdominais;
- Infeção por C*lostridium difficile* deve ser pesquisada se ocorrer um agravamento da diarreia.

Corticoides

- Indicados para tratamento de fase aguda; sem indicação na manutenção da remissão;
- Intravenosos: metilprednisolona e hidrocortisona – formas graves da DII que requerem internamento;
- *Per os*: prednisona, prednisolona, budesonido e dexametasona;
- Prednisona 10-40 mg/dia podendo ser utilizado até 60 mg/dia nos casos mais graves – assim que seja obtida resposta clínica deve ser tentada diminuição da dose; quanto maior for o período de utilização, maior será o período de redução necessário para prevenir o agravamento – estes casos podem beneficiar de escalar terapêutica para imunomoduladores ou agentes anti-TNF;
- Budesonido – indicado no tratamento de DC média a moderada ileal ou do lado direito, sem indicação na CU.

Via retal - indicados se proctite ou proctosigmoidite

- Deve ser iniciada redução da dose assim que a remissão seja induzida;
- Doentes sob corticoterapia >3 meses devem ser observados pelo oftalmologista pelo risco de desenvolvimento de glaucoma e catarata e fazer avaliação periódica da densidade mineral óssea.

Imunomoduladores

- Início de ação lento (cerca de 2-3 meses);
- Usados como poupadores de corticoides em doentes com doença refratária ou utilizados como 1ª linha para tratamento de fístulas ou na manutenção da remissão em doentes intolerantes ou não respondedores a 5-ASA;
- 6- mercaptopurina (6-MP) e azatioprina: usados em doentes cuja remissão é difícil de manter apenas com 5-ASA;
- Ciclosporina: quase exclusiva para tratar a colite aguda grave;
- Tacrolimus: DC e CU perianal.

Tiopurinas

- Utilizar com cuidado se a atividade da tiopurina metiltransfrase (TPMT) é anómala; usar em baixa dose se a TPMT é abaixo do normal; Se o doseamento de TPMT não está disponível, a dose de tiopurina deve ser aumentada progressivamente com vigilância regular do hemograma - Efeito citopénico é dose-dependente;
- Azatioprina: 2-2.5 mg/Kg/dia;
- 6-MP: 1-1,5 mg/Kg/dia.

Anti-TNF

Infliximab

Indicado na DC moderada a grave com inflamação documentada, dependente de corticoides ou incapacidade para reduzir a dose de corticoides ou doença refrataria a corticoides; DC com fístula.

3 doses separadas de 5 mg/Kg para indução da remissão da DII moderada a grave nas semanas 0, 2 e 6 e depois de 8/8 semanas para manutenção da remissão.

- **Adalimumab** – 4 administrações sc em 4 semanas -> 1 administração a cada 2 semanas;
- **Certolizumab** – 1 administração sc a cada 4 semanas;
- **Golimumab** – 2 administrações sc ➔ 1 administração a cada 4 semanas.

Terapêutica sintomática e suplementos

- Probióticos: sem evidência clínica;
- Antidiarréicos (loperamida) se a colite não é grave – se grave perigo de megacólon; colestiramina se o doente foi submetido previamente a resseção ileal;
- Analgésicos como o paracetamol ou codeína podem ser usados; narcóticos aumentam a mortalidade;
- Suplementação nutricional pode ser realizada durante os períodos de redução da ingesta alimentar;
- Suplementação de vitamina B12 se défice;
- Suplementação com vitamina D se défice ou se estão a tomar tiopurinas;
- Uso rotineiro de vitamina D e cálcio se uso de corticoides;
- Ferro endovenoso se anemia ferropénica grave. O ferro oral não é tolerado.

Tratamento na manutenção da remissão

Uma vez atingida a remissão, a medicação usada para tal deve ser continuada, com exceção dos corticoides cuja dose deve ser reduzida com vista à suspensão.

Quando referenciar para outras especialidades

A abordagem ao tratamento da DII e suas complicações deve ser multidisciplinar podendo integrar gastroenterologistas, cirurgiões gerais, oftalmologistas…

- CU grave;
- DC moderada a grave;
- DC ou CU com complicações;
- Manifestações extra-intestinais difíceis de controlar/tratar;
- DC extensa do intestino delgado;
- DC ou CU de difícil controlo.

Prognóstico

Tratam-se de doenças com curso e complicações bastante heterogéneas portanto, cada caso tem de ser considerado individualmente. Fatores como a idade de diagnóstico, taxa de complicações ou resposta ao tratamento fazem com que o prognóstico seja bastante variável para ambas. Estudos recentes têm provado que doentes com DC têm apenas uma pequena redução da esperança média de vida, quando comparado com pessoas saudáveis. Relativamente à CU estudos demonstram que a mortalidade é mais elevada no primeiro ano após o diagnóstico. Os doentes com CU têm uma taxa de mortalidade superior à de indivíduos com doenças infecciosas ou outros distúrbios gastrointestinais contudo, os índices de mortalidade têm vindo a diminuir ao longo dos anos.

NEFROLOGIA
UROLOGIA

Lesão Renal Aguda

Ana Rafael (CHTMAD)

Definição

Perda abrupta da função renal, resultando na retenção de ureia e outros produtos de degradação nitrogenados e na desregulação do volume extracelular e eletrólitos. Esta, substituiu a designação previamente utilizada de "insuficiência renal aguda", reconhecendo que pequenas alterações na função renal são de substancial relevância clínica e estão associados com morbilidade e mortalidade aumentada sem que haja falência de órgão.

De acordo com a KDIGO, lesão renal é definida por um dos seguintes:

- Aumento na creatinina sérica ≥0,3 mg/dL em 48 horas; ou
- Aumento na creatinina sérica ≥1,5 vezes o basal, tendo conhecimento ou presumindo-se ter ocorrido nos últimos 7 dias; ou
- Débito urinário <0,5 ml/kg/h em 6 horas.

Critérios de referenciação à consulta

1. Suspeita de lesão renal aguda.

Avaliação inicial

Etiologia

1. Pré-renal

- Hipovolémia
- Diminuição do débito cardíaco
- Diminuição do volume cardíaco efetivo (insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática)
- Diminuição da autorregulação renal (AINEs, IECA, ARA, Ciclosporina)

2. Intrínseca

- Glomerular
  - Glomerulonefrite aguda
- Túbulos e interstício
  - Isquemia
  - Sépsis/infeção
  - Nefrotoxinas
    - Exógenas: contraste iodado, aminoglicosídeos, cisplatina, anfotericina B
    - Endógenas: hemólise, rabdomiólise, mieloma, cristais intratubulares

- Vascular
  - Vasculite
  - Hipertensão maligna
  - Púrpura trombótica trombocitopénica-Síndrome hemolítica urémica

3. Pós-renal
- Obstrução vesical
- Obstrução pelveureteral bilateral (ou unilateral em rim funcionante único)

História clínica

- **Pré- renal:** vómitos, diarreia, glicosúria a causar poliúria, fármacos (diuréticos, AINEs, IECAs e ARAs), história de ingestão hídrica insuficiente ou perda de líquidos (hemorragia, diarreia, vómitos, sequestro para o espaço extravascular).
- **Pós-renal:** doença prostática, nefrolitíase, obstrução do cateter vesical, neoplasia retroperitoneal ou pélvica.
- **Revisão dos fármacos** e das respetivas doses, **consumo de drogas ilícitas e produtos hervanária**.
- **Viagens recentes:** malária.
- **Revisão das condições sanitárias**.
- **Contacto com roedores:** leptospirose, hantavírus.
- **Nefrite intersticial alérgica:** exposição recente a fármacos; febre, artralgias e *rash* eritematoso pruriginoso.
- **Rabdomiólise:** lesões traumáticas com esmagamento, convulsões, imobilização.
- **Hemólise**: transfusão sanguínea recente com reação transfusional.
- **Síndrome de lise tumoral:** quimioterapia recente.
- **Exposição a contraste iodado.**
- **Lesão tubular:** antibióticos aminoglicosídeos, cisplatina, tenofovir, zoledronato, etilenoglicol, ácido aristolóquico e melamina (entre outros).
- **Vasculite/glomerulonefrite:** erupção cutânea, artralgias, rinossinusite (doença antiMBG), hemorragia pulmonar (anti-MBG, ANCA, lúpus), infeção cutânea ou faringite recente (pós-estreptocócica).
- **PTT/SHU:** alterações neurológicas e/ou LRA; diarreia recente; uso de inibidores da calcineurina; gestação ou pós-parto; espontânea??
- **Ateroembólica:** manipulação recente da aorta ou de outras artérias calibrosas.

Exame físico

- Sinais de depleção do volume circulante (taquicardia, hipotensão absoluta ou postural, redução da pressão venosa jugular, mucosas desidratadas), redução do volume circulante efetivo (cirrose, insuficiência cardíaca).
- Púrpura palpável.
- Isquemia membros inferiores.

Avaliação analítica

- Hemograma, função renal, ionograma, fosfato, fósforo, cálcio, LDH, haptoglobina, esfregaço de sangue periférico, eletroforese de proteínas, mioglobina, CK, ácido úrico, gasimetria, PCR .
- Sedimento urinário.
- Hemocultura e urocultura.
- ANAs, ANCAs, anticorpos anti-membrana basal, crioglobulinas, níveis complemento, título de ASO.
- Osmolaridade urinária, Fe Na.
- Marcadores víricos.

Avaliação imagiológica

- Ecografia renal e vesical.
- TC.
- Pielografia anterógrada ou retrógrada.

Biópsia renal

- Considerar se estudo inconclusivo.
- Pode fornecer o diagnóstico definitivo e inclusive informação prognóstica.
- Utilizada mais frequentemente na suspeita de etiologias como glomerulonefrite, vasculite, nefrite intersticial e quando causas como pré-renal, pós-renal, isquémica ou nefrotóxica são consideradas improváveis.

Estadiamento

- **Estadio 1** - Aumento na creatinina sérica 1,5 a 1,9 vezes o basal, ou aumento na creatinina sérica ≥0,3 mg/dl, ou redução no débito urinário <0,5 ml/kg por hora em 6 horas a 12 horas.
- **Estadio 2** - Aumento na creatinina sérica 2,0 a 2,9 vezes o basal, ou redução no débito urinário <0,5 ml/kg por hora por ≥12 horas
- **Estadio 3** - Aumento na creatinina sérica 3,0 vezes o basal, ou aumento na creatinina sérica ≥4,0 mg/dl, ou redução no débito urinário <0,3 ml/kg por hora por ≥24 horas, ou anúria por ≥12 horas, ou início de técnica de substituição renal.

Terapêutica

A terapêutica da LRA depende fundamentalmente da causa, tendo em consideração que existem etiologias para as quais não há terapêutica específica. Em geral, o rim possui grande capacidade de regeneração mesmo após LRA severa com necessidade de diálise, no entanto, muitos doentes com LRA não recuperam totalmente e permanecem dependentes de terapêutica de substituição renal.

Medidas gerais

1. Otimização da hemodinâmica sistémica e renal através da ressuscitação volémica e uso criterioso de vasopressores;

2. Eliminação de agentes nefrotóxicos (por exemplo, IECAs, ARA, AINEs, aminoglicosídeos), se possível, e ajuste dos fármacos necessários à função renal;

3. Início de terapêutica de substituição renal quando indicado.

Medidas específicas

1. Nefrotoxinas

a. Rabdomiólise: hidratação endovenosa agressiva; considerar diurese alcalina forçada

b. Síndrome de Lise Tumoral: hidratação endovenosa agressiva e alopurinol ou rasburicase

2. Sobrecarga de volume

a. Restrição de água e sal

b. Diuréticos

c. Ultrafiltração

3. Hiponatrémia

a. Restrição hídrica, minimizar uso de soluções hipotónicas, incluindo aquelas que contêm glicose

b. Solução salina hipertónica raramente é necessária na LRA. Os antagonistas da vasopressina geralmente não são necessários

4. Hipercaliémia

a. Restrição de potássio na dieta

b. Descontinuação de diuréticos poupadores de potássio, IECAs, ARAs, AINEs

c. Diuréticos de ansa para promover perda de potássio na urina

d. Resina permutadora de iões (sulfonato de poliestireno sódico)

e. Insulina (10 unidades de insulina rápida) e glicose (50 mL de 50% dextrose) para promover a entrada de potássio intracelular

f. Beta-agonistas inalados para promover a entrada de potássio intracelular

g. Gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio (1 g) para estabilizar o miocárdio

5. Acidose metabólica

a. Bicarbonato de sódio (se pH <7,2 de forma a manter o bicarbonato sérico >15 mmol/L)

b. Administração de outras bases, e.g., THAM

c. Terapêutica de substituição renal

6. Hiperfosfatémia

a. Restrição de fosfato na dieta

b. Agentes quelantes de fosfato (p. ex., acetato de cálcio, cloridrato de sevelâmero, hidróxido de alumínio – ingeridos junto das refeições)

7. Hipocalcémia

a. Carbonato de cálcio ou gluconato de cálcio se for sintomática

8. Hipermagnesémia

a. Descontinuar antiácidos que contenham Mg^{2+}

9. Hiperuricémia

a. Na fase aguda, em geral não é necessário tratamento exceto na síndrome de lise tumoral

10. Nutrição

a. A ingestão proteico-calórica suficiente (20 a 30 kcal/kg por dia) para evitar balanço nitrogenado negativo. A nutrição deve ser fornecida por via entérica sempre que possível

11. Dosagem de fármacos

a. Controlo rigoroso das doses e da frequência de administração dos fármacos; ajustes com base na gravidade da lesão renal

b. Considerar que as concentrações séricas de creatinina podem sobrestimar a função renal no estado de desequilíbrio característico de pacientes com LRA

Seguimento

- Avaliação aos 3 meses após LRA para avaliar resolução, recorrência, ou agravamento de doença renal crónica (DRC) pré-existente:
  - Se tem DRC orientação segundo normas de orientação;
  - Se não tem DRC, considerar que são doentes de risco de a desenvolver.
- Reduzir complicações decorrentes do desenvolvimento de LRA;
- Orientação segundo estadio e causa.

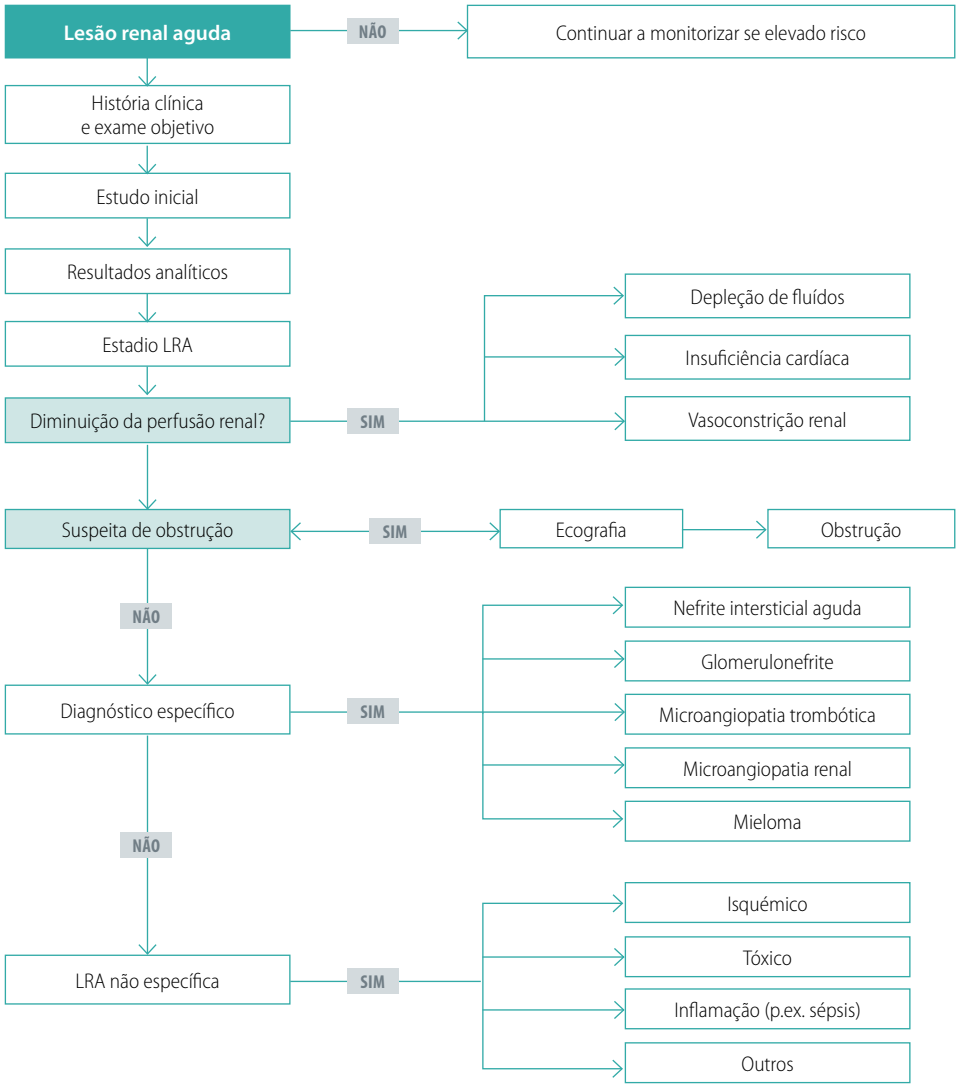
Critérios de referenciação para outras especialidades

- Em relação com causa estabelecida (p.ex. Mieloma Múltiplo- Hematologia, necessidade de TSR- Nefrologia).

Critérios de alta da consulta

- Resolução da lesão renal aguda com causa estabelecida reversível.

Avaliação da lesão renal aguda de acordo com estadio e causa



Doença Renal Crónica

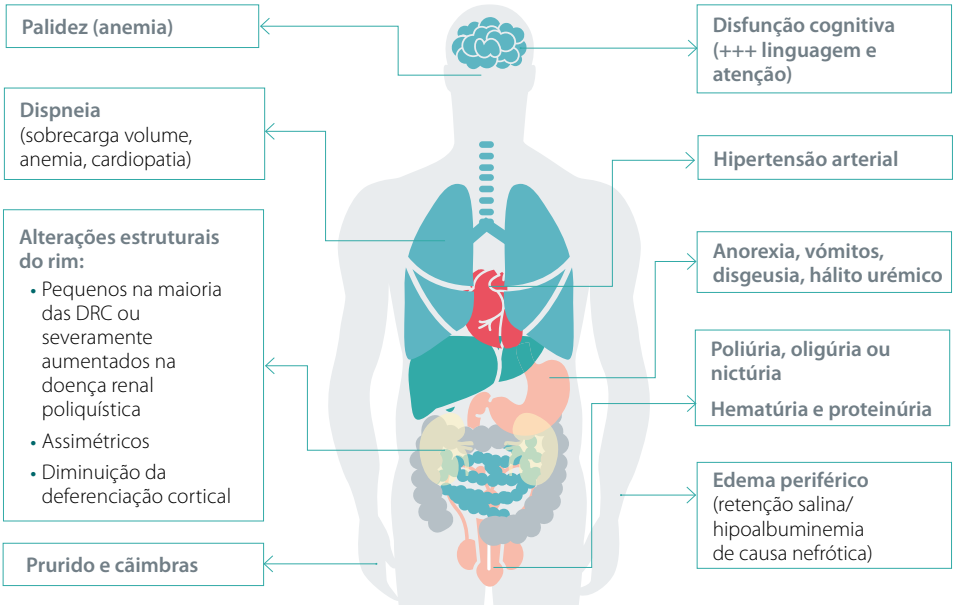
João Rosinhas (ULSM)

Definição

Critérios diagnóstico KDIGO 2012: diminuição da **função renal e**/ou **lesão renal estrutural** com instalação **>3 meses**	
Marcadores de lesão renal	• Albuminúria • Alterações do sedimento urinário • Distúrbios eletrolíticos/alterações tubulares • Alterações histopatológicas • Evidência imagiológica de alterações estruturais • História de transplantação renal
Diminuição taxa filtração glomerular (TFG)	• TFG <60 ml/min/1,73 m^2

Sinais e sintomas

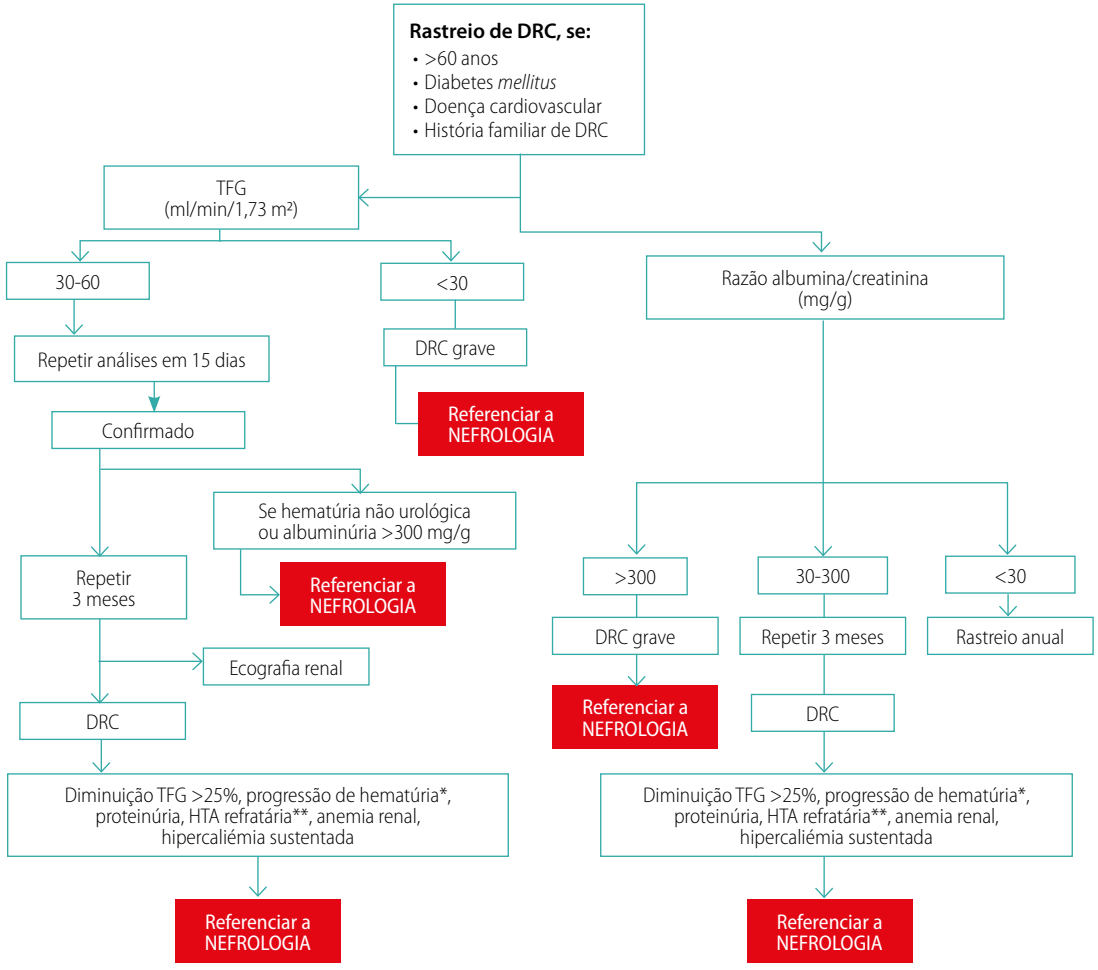
Figura 1. Sinais e sintomas da DRC.



Adaptado de *Webster, AC et al. Chronic kidney disease; Lancet. 2016; 389: 1238 - 1252.*

Sugestão de algoritmo de atuação

Figura 2. Rastreio da DRC.



Legenda: DRC: doença renal crónica; TFG: taxa de filtração glomerular; HTA: hipertensão arterial. *sedimento urinário com >20 eritrócitos/campo, sustentada ou inexplicada. ** ≥4 fármacos anti-hipertensores

Figura 3. Especialidade para seguimento em consulta.

Estadio DRC	TFG (ml/min/1,73 m²)	Estadio de albuminúria		
		A1 (<30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (>300 mg/g)
1	>90	MGF	Medicina Interna	Nefrologia
2	60-89	MGF	Medicina Interna	Nefrologia
3a	45-59	Medicina Interna	Medicina Interna com avaliação frequente*	Nefrologia
3b	30-44	Medicina Interna com avaliação frequente*	Medicina Interna com avaliação frequente*	Nefrologia
4	15-29	Nefrologia **	Nefrologia **	Nefrologia
5	<15	Nefrologia **	Nefrologia **	Nefrologia

Adaptado de *Alberto Martinez-Castelao et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica Nefrologia, 2014; 34(2): 243-62.*

Legenda: MGF: Medicina Geral e Familiar; DRC: doença renal crónica; TFG: taxa de filtração glomerular.

* Avaliação a cada **3-6 meses**, com referenciação para consulta de Nefrologia se: 1) progressão da albuminúria em duas medições consecutivas; 2) razão albumina/creatinina próxima de 300 mg/g; 3) TFG 30-45 ml/min/1,73 m^2 em doente <70 anos.

** Se **>80 anos**, mesmo com TFG <30 ml/min/1,73 m^2, não deve ser referenciado a Nefrologia, exceto se: 1) albuminúria >300 mg/g; 2) hematúria não-oligúrica; 3) progressão >5 ml/min/1,73 m^2/ano; 4) aumento da TFG >25%/mês; 5) previsão de necessidade de técnica de substituição renal. Isto não invalida referenciação a Consultas Mutidisciplinares de Tratamento Conservador.

Exames auxiliares diagnóstico

Avaliação geral	Avaliação dirigida
• Hemograma completo com plaquetas • Ureia e creatinina • Razão albumina/creatinina (RAC) • Ionograma (K^+, Na^+, Cl^-) • Perfil lipídico • Glicemia • Sedimento urinário • Ecografia renal	• HbA1c • Ca^{2+}, Mg^{2+}, fósforo, PTH, FA, vit. D • Reticulócitos, Fe sérico, ferritina, transferrina, CTLF, vit. B12, folatos • ANA, ENA, C3, C4, ANCA, FR, VS, imunoglobulinas • Serologia VHB, VHC, VIH • Eletroforese de proteínas/imunoeletroforese urinária e sérica • Estudo imagiológico dirigido

Legenda: HbA1c: hemoglobina A1c; PTH: paratormona; FA: fosfatase alcalina; Fe sérico: ferro sérico; CTLF: capacidade total de ligação do ferro; ANA: *Antinuclear Antibodies*; ENA: *Extractable Nuclear Antigens*; C3, C4: complemento 3 e 4; ANCA: *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*; FR: fator reumatoide; VS: velocidade de sedimentação; VHB: vírus hepatite B; VHC: vírus hepatite C; VIH: vírus da imunodeficiência humana.

Principais causas

Pré-renal	• Compromisso persistente da perfusão renal
Renal	• **Vascular:** nefropatia isquémica (nefrosclerose, estenose da artéria renal, displasia fibromuscular) • **Glomerular*:** - **Padrão nefrítico**: cilindros eritrocitários, eritrocitúria dismórfica, leucocitúria ocasional, proteinúria variável) - **Padrão nefrótico:** proteinúria, normalmente nefrótica (>3,5 g/dia) • **Tubulointersticial:** doença renal poliquística, nefrocalcinose, sarcoidose, Sjögren, nefropatia refluxo (jovens), doença renal medular cística
Pós-renal	• Doença prostática, metástases, nefrolitíase

* existem dezenas de causas possíveis para doença glomerular, não sendo do âmbito deste capítulo uma descrição exaustiva das mesmas.

Estratificação de risco

Figura 4. Estratificação de risco na DRC.

Risco de complicações e intercorrências			Albuminúria		
			A1	A2	A3
Taxa de Filtração Glomerular	Estadio	ml/min/1,73 m^2	<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
	1	>90			
	2	60-89			
	3a	45-59			
	3b	30-44			
	4	15-30			
	5	<15			

Adaptado de *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.*

Legenda: verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: risco alto; vermelho: risco muito alto

Terapêutica/ Seguimento

1. Vigilância de progressão da doença

- Avaliar **TFG** e **albuminúria** anualmente (2x ano se risco alto);
- Progressão = aumento de pelo menos 1 estadio de TFG;
- Considera-se **progressão rápida** se >5 ml/min/1,73 m^2/ano.

2. Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Devem ser utilizados **IECA/ARAII**, para:

- TA <140/90 mmHg, em doentes com RAC <30 mg/g;
- TA <130/80 mmHg, em doentes com RAC ≥30 mg/g;
- Diabéticos com RAC 30-300 ,mg/g;
- RAC >300 mg/g.

NOTA: Vigiar efeitos adversos dos anti-hipertensores (síncope, hipotensão ortostática, desequilíbrios hidro-eletrolíticos).

3. Controlo glicémico

- **Diabetes *mellitus* (DM)**: principal causa conhecida de DRC;
- Alvo de **HbA1c = 7%**
  - **>7%** se risco de hipoglicemia, grande carga de comorbilidades ou reduzida esperança de vida.

4. Dieta e exercício

- **Dieta hiposalina (<2 g/dia), hipoproteica** (até **1,3 g/kg/dia:** peixe com Ω3 >>> carne) e com **restrição de potássio**
- Avaliação por **nutricionista**;
- Promoção de **exercício físico** (ideal: 30 min 5x semana).

5. Anemia

- Diminuição mais severa da TFG ➔anemia mais frequente;
- Relacionada com diminuição da produção e eficiência da **eritropoietina** (EPO);
- Avaliação anual da **hemoglobina** se TFG <60 ml/min/1,73 m^2
  - semestral se TFG <30ml/min/1,73 m^2;
- Começar **suplementação ferro*** se:
  - **Saturação da transferrina** (Fe sérico/CTLF) ≤30%; **ou**
  - **Ferritina** ≤500 ng/mL.

* *trial* de ferro EV dose única ou *trial* 1-3 meses de ferro oral

- Tratamento com **EPO** (orientação consulta Nefrologia)

6. Metabolismo ósseo

- Se **TFG <45 ml/min/1,73 m^2**
  - Medição **cálcio, fósforo, paratormona (PTH) e fosfatase alcalina**;
  - **Densitometria óssea** de rotina **não é** informativa;
  - Evitar níveis elevados de fósforo**.** Utilizar **quelantes de fósforo** antes da maior refeição (ex.: carbonato de cálcio, sevelâmero);
  - Pode haver papel na suplementação de **vitamina D**;
- Se TFG **<30 ml**/min/1,73 m^2, **bifosfonatos** não sugeridos.

7. Acidose metabólica

- Associado a aumento de catabolismo e sarcopenia;
- Aumento de mortalidade se **<22 mmol/L** ou **>32 mmol/L**;
- Suplemento de bicarbonato oral para **alvo 22-26 mmol/L.**

8. Doença arterial periférica

- Avaliação regular controlo de fatores de risco cardiovasculares.

Situações especiais

Cardiopatia	• **Todos** os DRC devem ser considerados com **risco cardiovascular aumentado** • O tratamento da **cardiopatia isquémica** não deve ser alterado ou protelado por DRC (ex. contraste no cateterismo) • O tratamento de **insuficiência cardíaca** deve ser o mesmo (ajustado aos níveis de K^+) • A valorização de marcadores como **BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) e troponina** para TFG <60 ml/min/1,73 m^2 deve ser feita com muitas reservas
Medicação nefrotóxica	• Deve ser ajustada à TFG • **Metformina*** - OK: TFG >45 ml/min/1,73 m^2 - Cuidado: 30-44 ml/min/1,73 m^2 - Suspensa: <30 ml/min/1,73 m^2 • Nefrotoxicidade não deve ser limitante para tratamentos *life-saving* em doentes com DRC * risco de acidose metabólica associada à metformina
Utilização de contraste iodado	• Ponderar risco/benefício se TFG <60 ml/min/1,73 m^2 • Devem ser usados agentes com **menor osmolaridade**, em **menor dose**, **sem nefrotóxicos concomitantes**, com **hidratação adequada** (1 ml/kg/h de soro salino 12h antes e 12h depois do procedimento) e **reavaliação de TFG** às 48-96h • **Gadolíneo** (contraste não iodado) apresenta riscos de **fibrose sistémica nefrogénica**, sobretudo se TFG <30 ml/min/1,73 m^2, sendo desaconselhada a sua utilização se TFG <15 ml/min/1,73 m^2
Risco de infeção aumentado	• **Vacina anti-gripal** anual • Se TFG <60 ml/min/1,73 m^2, devem fazer **vacina anti-pneumocócica** polivalente com re-vacinação em **5 anos** • Se TFG <60 ml/min/1,73 m^2, devem estar imunizados contra a **hepatite B**

Nefrolitíase

Helena Gonçalves (CHTMAD)

Definição

Formação e retenção anormal de areias e cálculos no sistema urinário.

Avaliação inicial

A. Etiologia

A nefrolitíase pode ter origem em vários fatores: geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos e genéticos.

1. Classificação dos cálculos

Etiologia

Classificação	Exemplo
Não infecciosos	Oxalato de cálcio; fosfato de cálcio; ácido úrico
Infecciosos	Fosfato amoníaco-magnesiano; apatita; urato de amónia
Genéticos	Cistina; xantina; 2,8-dihidroxiadenina
Fármacos	Cálculos de indinavir

Características radiológicas

Classificação	Radiopacos	Pouco radiopacos	Radiolucentes
Exemplo	Oxalato de cálcio dihidratado	Fosfato-amoníaco-magnesiano	Ácido úrico
	Oxalato de cálcio monohidratado	Apatita	Amónia- urato
	Fosfato de cálcio	Cistina	Xantina
	–––	–––	2,8-dihidroxiadenina
	–––	–––	Fármacos

2. Grupos de risco

Determinados indivíduos têm maior risco para a formação de cálculos.

Fatores de risco gerais
Litíase em idade jovem
História familiar de cálculos
Cálculos com bruxite
Cálculos de ácido úrico ou que contenham ácido úrico
Cálculos de infeção
Rim único

Doenças genéticas
Cistinúria
Hiperoxalúria primária
Acidose tubular renal tipo I
2,8-Dihidroxiadeninuria
Síndrome de Lesch-Nyahn
Xantinúria
Fibrose Quística

Doenças associadas à formação de cálculos
Hiperparatiroidismo
Síndrome metabólica
Nefrocalcinose
Doença do rim poliquístico
Doença gastrointestinal (ex.: *bypass* jejuno-ileal, Doença de Crohn, ressecção intestinal, hiperoxalúria entérica, cirurgia bariátrica)
Sarcoidose
Lesão da medula espinal, bexiga neurogénica

Alterações anatómicas
Rim de "esponja medular"
Obstrução uretero-pélvica, refluxo vesico-uretero-renal
Divertículos e quistos cálices
Uréter estreito, ureterocelo
Rim "em ferradura"

3. Formação dos cálculos

A formação de cálculos é um processo complexo que implica a presença de determinados fatores, tais como a supersaturação da urina e a diminuição/ausência de fatores inibidores da formação de cálculos (ex.: citrato, magnésio, pirofosfato, proteína Tamm-Hosfall).

Cálculos	Particularidades
Cálcio	São os mais comuns; a maioria é de causa desconhecida; em 30 a 60% dos casos há hipercalciúria, 26-67% hiperoxalúria e 15-46% hipomagnesúria; o consumo dietético de cálcio, associado a outros fatores, aumenta o risco; a hiperoxalúria (de origem alimentar, geneticamente determinada e/ou secundária a ressecção/má absorção intestinal) é um fator de risco porque aumenta a saturação urinária de oxalatos de cálcio; a hipocitratúria (ex.: acidose tubular renal, diarreia crónica), induz a formação de cálculos porque há diminuição da ligação do citrato ao cálcio urinário; o sódio (excessos alimentares) aumenta a excreção de cálcio e diminui a produção de citrato; as proteínas animais influenciam a produção de cálculos ao induzirem alterações no pH, cálcio e ácido úrico.
Ácido úrico	O pH urinário baixo pode ser a causa mais importante de nefrolitíase idiopática por cálculos de ácido úrico, sendo que, também pode haver um contributo do volume de urina e da hiperuricosúria.
Cistina	Ocorrem na cistinúria (doença autossómica recessiva), caracterizada pela excreção excessiva de cistina, lisina e arginina.
Estruvite	Cálculos relacionados com infeção, produzidos na presença de pH urinário alcalino (pH >7,2) micro-organismos produtores de urease e urina supersaturada em magnésio, amónia e fosfato.

Patologia associada à formação do cálculo		Mecanismo fisiopatológico associado
Hipercalciúria por absorção		Aumento da absorção gastrointestinal de cálcio
Hipercalciúria renal		Aumento da absorção renal de cálcio
Hipercalciúria reabsortiva		Hiperparatiroidismo primário
Nefrolitíase de cálcio hiperuricosúrica		Excesso ácido úrico alimentar, superprodução de ácido úrico
Nefrolitíase de cálcio hipocitratúria	Isolada	Idiopática
	Síndrome da diarreia crónica	Perdas gastrointestinais de alcaloides
	Induzida por tiazidas	Hipocaliémia
Nefrolitíase de cálcio hiperoxalúrica		Superprodução de oxalatos (Hiperoxalúria primária), aumento do oxalato da dieta (Hiperoxalúria nutricional) e aumento da absorção intestinal (Hiperoxalúria entérica)

B. História clínica

- *História de litíase:* número de episódios, terapêuticas prévias, composição dos cálculos, intervenções cirúrgicas;
- *História médica*: avaliar fatores de risco;
- *História familiar* de nefrolitíase;
- *Hábitos alimentares:* consumo de cálcio, ingestão excessiva de proteínas animais, excesso de sal, baixa ingestão hídrica, consumo diminuído de fruta e vegetais;
- *História farmacológica:* utilização de fármacos associados à formação de cálculos (suplementos de cálcio, vitamina C, inibidores da anidrase carbónica, inibidores da protease).

C. Exame físico

- PA e FC, glicémia capilar, peso e altura (IMC), perímetro abdominal, estado nutricional, pesquisa de dor à palpação e percussão renal.

D. Avaliação analítica

- *Sangue*: hemograma, creatinina sérica, sódio, potássio, bicarbonato, cloro, cálcio sérico, ácido úrico, outras medições consoante etiologia (ex.: PTH, na suspeita de hiperparatiroidismo; PCR, se infeção concomitante). Se intervenção cirúrgica programada: estudo da coagulação;
- *Urina*: sedimento urinário (pH, cristalúria, eritrocitúria, leucocitúria, bacteriúria, nitritos) e urocultura;
- *Análise da composição do cálculo*: deve ser feita em todos os episódios inaugurais de litíases, e repetida se: recorrência apesar de terapêutica e/ou eliminação total do cálculo previamente, recorrência após um longo período sem cálculos;
- *Investigação metabólica*: deve ser realizada em doentes com litíase recorrente e/ou alto risco; inclui 2 colheitas de urina de 24h consecutivas com avaliação de: volume total, pH, cálcio, oxalato, ácido úrico, citrato, sódio, metabolitos das proteínas (ex. ureia nitrogenada), potássio e creatinina. No primeiro episódio deve ser realizada após 20 dias sem cálculos; no seguimento, deve ser repetida 8 a 12 semanas após o início da terapêutica de prevenção. Quando os valores normalizarem, só deve ser repetida a cada 12 meses.

E. Exames imagiológicos

Em caso de febre, rim único e quando há dúvida no diagnóstico, deve ser feita uma imagem de imediato.

- *Radiografia renovesical*: permite a diferenciação entre radiolucente e radiopaco;
- *Ecografia renal:* deve ser o primeiro exame, identifica a dilatação provocada pelo cálculo, mas não identifica o cálculo;
- *TC renal:* deve ser usada para confirmar a presença de cálculo nos doentes com dor no flanco; permite a reconstrução 3D do sistema excretor; TC sem contraste, está indicada para doentes com IMC <30 mg/m^2, permite observar a densidade do cálculo e a distância entre a pele e o cálculo; o contraste pode ser útil quando está programada a remoção cirúrgica do cálculo.

NOTA: Na gravidez a ecografia abdominal pode não ser útil devido às alterações fisiológicas, mas deve ser o primeiro exame a usar; como 2ª linha pode ser usada a RM; a TC (mesmo em baixas doses) deve ser usada em casos especiais.

Tratamento

a. Tratamento da cólica renal

- **Objetivo primário:** alívio da dor;
- Os casos de obstrução por cálculo, acompanhada de infeção urinária e/ou anúria, consideram-se emergências urológicas, e a descompressão é urgente;
- **1ª linha:** AINEs (ex.: diclofenac vo 50 mg 8/8h); manter durante 3 a 10 dias para prevenir a recorrência da dor; avaliar risco cardio-vascular e disfunção renal;
- **2ª linha:** opioides conforme gravidade da dor (ex.: tramadol 50-100 mg vo 8/8h);
- **Co-adjuvantes:** alfa-bloqueadores (tansulosina 0,4 mg vo od) funcionam como terapêutica expulsiva e previne a recorrência da cólica renal; manter até à expulsão do cálculo ou 30 dias consecutivos;
- Reavaliar a clínica, função renal e imagem renal (se cálculo detetado no episódio agudo) em 3 a 4 semanas.

b. Tratamento conservador/terapêutica médica expulsiva

- **Abordagem indicada se:**
  - Cálculo renal inaugural de pequenas dimensões ("pequeno cálculo" se <6 mm, mas cálculos até 10 mm existe alta probabilidade de expulsão espontânea, pelo que até esta medida se pode adotar esta abordagem);
  - Ausência de evidência de infeção, disfunção renal e se dor controlada;
- Os bloqueadores alfa (ex.: tansulosina) devem ser a terapêutica de eleição; os estudos não mostram evidência do benefício da corticoterapia em monoterapia ou terapia combinada;
- Estes doentes devem ser monitorizados regularmente para avaliar a posição do cálculos, presença de hidronefrose e outras complicações associadas à litíase.

c. Tratamento de remoção ativa

- **A indicação depende de:** velocidade de crescimento, risco de recorrência, presença obstrução e/ou infeção, sintomas, tamanho (> ou <15 mm), comorbilidades e preferência do doente;
- **Condições que devem motivar a remoção do cálculo:** infeção, crescimento do cálculo, obstrução *de novo* e dor não controlada;
- **A dimensão e localização do cálculo são importantes para a escolha do método**;
- A indicação para laparoscopia ou cirurgia aberta passa pela falência/impossibilidade de LEOC (litotrícia extracorpórea) e/ou terapêuticas endoscópicas.

Cálculos dos cálices superiores e médios
Cálculos com <2 cm: LEOC e terapêutica endourológica (nefrolitotomia percutânea, cirurgia renal retrógrada)
A nefrolitotomia percutânea é a terapêutica de 1ª linha nos cálculos com >2 cm
Se a nefrolitotomia percutânea não for possível, cálculos com >2 cm devem ser tratados com LEOC ou ureterorrenoscopia Nestes casos pode ser necessária a colocação de *stent* ureteral à *posteriori*
Cálculos da porção inferior do rim
Está indicada a realização de nefrolitotomia percutânea ou cirurgia renal retrógrada, devido à limitada eficácia da LEOC (inclusive em cálculos com >1 cm)
Cálculos ureterais
São indicação para remoção ativa destes cálculos se: pouco prováveis de serem expelidos espontaneamente, dor persistente apesar de analgesia adequada, obstrução e insuficiência renal

d. Tratamento de cálculos residuais

- A presença de fragmentos de cálculos aumenta o risco de formação de novos cálculos, de infeções urinárias recorrentes e obstrução;
- Doentes com cálculos residuais devem ser avaliados para o risco metabólico, medicados para prevenção da recorrência e avaliados regularmente para averiguar a presença de complicações;
- Nos casos de fragmentos que produzem sintomas, devem ser removidos;
- Fragmentos com <4-5 mm, assintomáticos e tendo em conta os risco associados, podem ser mantidos em vigilância.

e. Terapêutica de prevenção da recorrência do cálculo

Controlo alimentar

Fluidoterapia

- 2,5-3 L/dia, para uma diurese de 2,0-2,5 L/dia;
- Não existe evidência suficiente para recomendar uma bebida em preferência da outra.

Cálcio

- Recomenda-se o consumo de 1000-1200 mg de cálcio diariamente; preferencialmente na forma de alimentos ricos em cálcio; se necessário, pode-se usar suplementos de cálcio, que devem ser tomados durante as refeições.

Oxalato

- Hiperoxalúria entérica: redução de alimentos ricos em gordura e de alimentos ricos em oxalato (ex.: espinafres, beterraba, cacau, pimenta, nozes, amendoim, salchichas, etc.);
- Hiperoxalúria primária: dieta restrita em oxalato.

Sódio

- O consumo deve ser limitado a um máximo de 3-5 g/dia.

Proteínas

- Doentes com cálculos de oxalato de cálcio e ácido úrico: redução da ingestão de proteínas de origem animal (inclui: aves, carnes vermelhas e peixe), com um máximo de 0,8-1,0 g/kg/dia.

Farmacoterapia

- Está indicada nos doentes de alto risco;
- A escolha deve ser baseada na composição do cálculo, patologia associada, nos efeitos adversos e via de administração.

Fármaco	Tipo de cálculo	Patologias/Distúrbios metabólicos associadas	Dose	Efeitos adversos e especificidades
Bicarbonato de sódio (® Alka-Seltzer)	• Oxalato de cálcio • Ácido úrico • Cistina	---	5-12 g/dia	Titulação consoante pH urinário
		---	4,5 g/dia	
Citrato de potássio (® Acalka, ® Uralit U)	• Oxalato de cálcio • Ácido úrico • Cistina	*Hipocitratúria* *Acidose tubular renal* *Hiperuricosúria* *Hiperuricemia* *Cistinúria* *Hiperoxalúrica entérica*	15-30 mEq/dia	Se cálculo de ácido úrico: titular até pH 6,0-6,5. Se cálculo de cistina: titular até pH 7,0-7,5 Na hiperoxalúria entérica, pode ser usada uma formulação líquida Na ATR pode ser substituído por bicarbonato de sódio ou citrato de sódio com ácido cítrico EA: irritação GI, diarreia
Alopurinol	• Oxalato de cálcio • Ácido úrico • 2,8-dihidroxiadenina	*Hiperuricosúria* *Hiperuricemia*	100-300 mg/dia	Ajuste à função renal Efeitos adversos: eritema da pele (síndrome de Stevens-Johnson em casos raros), aumento das transaminases
Cálcio	• Oxalato de cálcio	*Hiperoxalúria entérica*	1 g/dia	Tomar 30 minutos antes das refeições
Magnésio	• Oxalato de cálcio	*Hipomagnesúria,* *Hiperoxalúria entérica*	200-400 mg/dia	Ajuste à função renal EA: sintomas GI, hipocitratúria
Piridoxina (®Benadon)	• Oxalatos de cálcio	*Hiperoxalúria primária*	Início: 5 mg/kg/dia, titular até ao máximo de 20 mg/kg/dia	Polineuropatia
Hidroclorotiazida	• Oxalato de cálcio • Oxalato de fósforo	*Hipercalciúria* *Acidose Tubular Renal*	25-50 mg/dia	EA: hipotensão, hiperglicemia, hiperuricemia
Captopril	• Cistina	*Cistinúria grave*	75-150 mg/dia	Terapêutica de 2ª linha (efeitos adversos)
Ácido acetohidroxâmico	• Estruvite	*Infeção*	15 mg/kg/dia	---

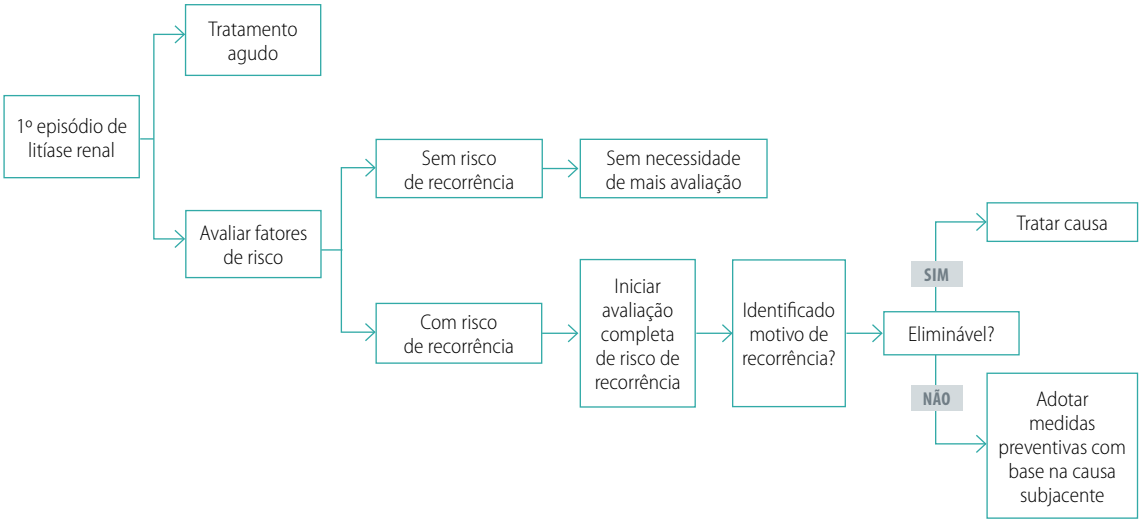
Quadro resumo do tratamento por tipo de cálculo

Cálculo	Tratamento dirigido
Cálcio	Alterações gerais na dieta; casos refratários: diuréticos tiazídicos, citrato de potássio oral
Oxalato de cálcio	Medidas para a prevenção dos cálculos de cálcio em geral, com a ressalva de que devem também ser evitados alimentos ricos em oxalato (ex.: batata-doce, beterraba, espinafre, chocolate, café, chá, refrigerantes à base de cola e frutos secos)
Ácido úrico	Medidas dietéticas: diminuição da ingestão de carnes gordas (porco e pato) e jovens (frango, vitela, cabrito, leitão), órgãos e vísceras (miolos, fígado, coração, rins), peixes gordos (atum, sardinha, salmonete, cavala, anchova), conservas, mariscos, queijos e bebidas alcoólicas (cerveja); casos refratários: alopurinol
Estruvite	Prevenção de infeções urinárias de repetição; em casos particulares, poderá utilizar-se ácido acetohidroxâmico
Cistina	Terapêutica com citrato de potássio oral e captopril

Critérios de referenciação à consulta de Urologia

- Cálculos volumosos (>8 mm).
- Dor não controlada.
- Sinais de infeção.
- Cólica renal bilateral.
- Litíase renal com disfunção renal secundária.
- Lesão do aparelho urinário pelo cálculo.
- Doentes com rim único ou nefropatia do rim contralateral ao rim com litíase, em que a obstrução provoca agravamento da função renal.
- Persistência de obstrução após 4 semanas de terapêutica médica adequada.

Algoritmo de avaliação



Abordagem das Massas Renais

Anusca Paixão, Rita Silva (CHTMAD)

Definição

Massas renais são um grupo heterogéneo de doenças que compreendem desde massas benignas a neoplasias malignas que podem ter um comportamento indolente ou agressivo.

Avaliação inicial

A. História clínica

- Avaliar história pessoal de HTA ou doença renal crónica;
- **Fatores de risco para neoplasia renal maligna:** - Tabaco, Obesidade, Hipertensão Arterial, DRC em Programa Regular de Hemodiálise;
- Avaliar a História familiar positiva para **as seguintes patologias** que aumentam a probabilidade de neoplasias renais malignas com aparecimento mais precoce e multifocais (Tabela 1);

Tabela 1. Patologias que aumentam o risco de neoplasias renais

Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)
Carcinoma Renal Papilar Hereditário
Síndrome de Birt Hogg-Dubé
Carcinoma de Células Renais associado a Leiomatose Hereditária
Carcinoma de Células Renais com défice de succinato-desidrogenase
Esclerose Tuberosa
Síndrome do Tumor Hamartoma - PTEN

- Sinais e sintomas urológicos: **hematúria, dor lombar ou no flanco, e massa abdominal**;
- Sinais e sintomas não urológicos: **astenia, anorexia, emagrecimento, anemia, hipertensão, febre, alterações digestivas e cardiovasculares, varicocelo e dor óssea.**

B. Exame físico

- Tem um papel limitado quando se trata de doença limitada, particularmente em massas de pequena dimensão;
- Palpação abdominal, peso, pressão arterial e pesquisa de adenopatias e varicocelo.

C. Avaliação analítica

- Não existem biomarcadores para a neoplasia renal maligna;
- Na presença/suspeita de massa renal deve ser pedida: **função renal** (ureia e creatinina), **exame sumário de urina e hemograma completo**. Calcular a taxa de **Filtração Glomerular.**

D. Avaliação imagiológica

- Ecografia Abdominal/Renal pode avaliar a presença, características e dimensões de uma massa renal;
- **TC renal ou RM renal contrastadas** devem ser realizadas para melhor caracterização da massa renal bem como avaliação da **morfologia renal** e da **invasão extra-renal** e **estratificação do risco**;
- Massas que captem contraste e que não sejam constituídas por gordura (angiomiolipomas), devem ser consideradas suspeitas;
- Massas quísticas renais - **CLASSIFICAÇÃO DE BOSNIAK** (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação de Bosniak

Categoria	Descrição	Risco de malignidade	Abordagem
I	Quisto simples, benigno, com parede fina, sem septos, calcificações ou segmentos sólidos. Densidade = a água. Não capta contraste	<1%	Sem necessidade de seguimento
II	Quisto com septos finos, calcificações finas ou discreto espessamento da parede ou dos septos. Quistos hiperdensos (<3 cm) bem marginados e que não captem contraste	20%	Sem necessidade de seguimento
IIF ("follow-up")	Quisto com múltiplos septos finos ou espessamento da parede ou septos, pode ocorrer realce não mesurável destes. Podem conter calcificações espessas ou nodulares porém sem realce mesurável. Lesões bem circunscritas. Quistos hiperdensos com >3 cm desde que totalmente renais	30% -40%	Seguimento imagiológico
III	Massas quísticas indeterminadas que apresentam parede ou septos espessos e irregulares nos quais há realce mesurável	60%	Abordagem cirúrgica
IV	Massas com todas as características da categoria III, mas que contêm realce de tecidos moles adjacentes	90%	Abordagem cirúrgica

O seguimento imagiológico das massas quísticas complexas ou de massas sólidas em que o risco benefício é equívoco e/ou o doente opta pela vigilância em detrimento do tratamento: **repetir imagem 3-6 meses (TC ou RM Renal) durante pelo menos 3 anos,** para avaliar crescimento e considerar biópsia para estratificação de risco adicional.

E. Biópsia

- Teste seguro e baixo risco. Valor preditivo positivo (99,8%) e negativo (63%), taxa de biópsia não diagnóstica (14%-163);
- Massas sólidas: **biopsar** se suspeita de doença hematológica (linfoma), metastática, inflamatória (sarcoidose), ou infecciosa (pielonefrite focal ou abcesso). (Captação de contraste >15-20 HU na TC ou >20 na RMN, ou ausência de gordura);
- **Não é necessária biópsia** nos doentes jovens que preferem tratamento independentemente do resultado, ou nos doentes idosos/frágeis que receberão tratamento conservador, independentemente do resultado;
- **Massas quísticas**: biópsia ou aspiração geralmente **não é recomendada** devido a alta probabilidade de biópsia não informativa e risco de sementeira. Como alternativa utilizar classificação de Bosniak (Tabela 2).

Etiologia

Carcinomas de células renais
Carcinoma de células claras
Neoplasia cística multilocular
Carcinoma papilar
Carcinoma renal associado a leiomatose hereditária
Carcinoma cromófobo
Carcinoma dos ductos coletores (Tumor de Bellini)
Carcinoma medular renal
Carcinomas de translocação familiar MiT
Carcinoma com défice de sucinato-desidrogenase
Carcinoma tubulomucinoso e de células fusiformes
Carcinoma tubulocístico

Neoplasias benignas
Adenoma papilar
Oncocítoma
Angiomiolipoma
Adenoma metanéfrico
Nefroma cístico do adulto
Tumor de células justaglomerulares
Outras neoplasias
Leiomiosarcomas
Tumor de Wilms do adulto
Tumor neuroectodérmico primitivo

Complicações

Complicações de quistos renais

- Infeção de quisto renal: febre de origem indeterminada por vezes acompanhada de *shivering* e dor abdominal ou no flanco;
- Rutura de quisto renal: dor excruciante e súbita na região lombar ou flanco;
- Obstrução do trato urinário: pode levar à ocorrência de hidronefrose e agravamento da função renal .

Complicações de carcinomas de células renais

- Hipertensão arterial refratária;
- Hipercalcemia;
- Policitemia secundária à produção excessiva de eritropoietina;
- Alterações da função hepática na ausência de metástases (Síndrome de Stauffer);
- Disseminação da doença.

Critérios de referenciação para outras especialidades

Urologia

- Massas renais quísticas com Classificação de Bosniak superior ou igual a IIF;
- Massas renais quísticas simples, mas sintomáticas (dor lombar, hematúria persistente,...);
- Massas renais captantes de contraste e com ausência de gordura;
- Qualquer massa renal que condicione obstrução do trato urinário com consequente hidronefrose.

Nefrologia

- Alto risco de progressão da DRC;
- Proteinúria;
- TFGe <45 mL/min/1,73 m^2.

Genética

- <46 anos com neoplasia renal maligna;
- Considerar se: massas renais multifocais e/ou bilaterais; ou se a história pessoal ou familiar sugerir uma síndrome neoplásica familiar.

Tratamento

O tratamento pode ser **cirúrgico** (nefrectomia parcial ou radical ou tumorectomia), por **termo-ablação** e/ou **quimioterapia.**

Vigilância ativa (iniciar tratamento ou aumentar a intensidade da vigilância):

- Se massa >3 cm ;
- Se progressão de estadio, com aumento de >5 mm/ano;
- Se houver alterações clínicas do doente ou das características da massa.

Situação particular: a doença renal poliquística (DRPQ)

A DRPQ autossómica dominante (DRPQ-AD) é uma doença progressiva e multissistémica caracterizada pela formação de quistos e aumento do tamanho dos rins e outros órgãos. É a quarta causa mais frequente de falência renal. Até 50% dos doentes com DRPQ-AD necessitaram de terapêutica de substituição renal aos 60 anos de idade.

A. Sinais e sintomas

1. **Hipertensão arterial** é a manifestação precoce mais frequente. Aumento da pressão arterial diastólica é a regra.
2. **Dor abdominal ou lombar** (mais frequente se rins >15 cm)
   - Está presente em 60% dos casos de DRPQ-AD, por crescimento de quistos;
   - Se dor aguda, suspeitar de:
     - **Hemorragia:** confinada ao quisto, levando a hematúria macroscópica com coágulos e/ou hematoma peri-renal;
     - **ITU** - ex: pielonefrite aguda, quistos infetados, abcesso peri-renal. (infeção de quistos renais » fluroquinolonas durante 4 semanas | pielonefrite 2 semanas (alternativas: sulfametoxazol/trimetropim ou cefalosporinas de 3ª geração);
     - **Nefrolitíase e cólica renal** (20-30% *vs* 1-2% população geral);
     - Raramente, **carcinoma células renais concomitante** (investigar se hematúria >1 semana) »» controlo da dor: paracetamol, tramadol, aspiração dos quistos/esclerose ou nefrectomia (se doente em diálise);
3. **Hematúria macroscópica,** presente em 50% dos casos (incluído a forma pós-traumática causada por atividade desportiva, ou hemorragia de quistos);
4. **Outros:** anorexia, obstrução gastrointestinal, e mal-nutrição – podem resultar da obstrução do TGI ou atingimento hepático pelos quistos.

B. Envolvimento extra-renal

- **Quistos hepáticos** (>80%, ++ mulheres) ou pancreáticos. - Terapia de substituição hormonal pode aumentar a proliferação. Também podem infetar (antibióticos + necessidade ocasional de drenagem);
- **Doença valvular:** prolapso válvula mitral ou regurgitação aórtica. Realizar Ecocardiograma TT se sopro audível;
- **Aneurisma cerebral:** se **adulto com história familiar, sintomas de alarme, rutura prévia ou profissão de alto-risco,** deve-se realizar **AngioRM a cada 5-10 anos**;
- **Hérnias (inguinais ou umbilicais) e diverticulose:** tratamento igual a doentes sem DRPQ.

C. Diagnóstico

Critérios imagiológicos (doente sintomáticos = doentes assintomáticos).

Com **história familiar de genótipo desconhecido:** [Pei 2009].

- Se 15-39 anos, ecografia com ≥3 quistos uni ou bilaterais;
- Se 40-59 anos, ecografia com ≥2 quistos em cada rim;
- Se ≥60 anos, ecografia com ≥4 quistos em cada rim.

EXCLUSÃO: se ≥40 anos, pode-se afastar o diagnóstico se ecografia com 0 ou 1 quisto.

Com **história familiar de DRPQ-AD tipo 1:** [Ravine 1994]

- Se <30 anos, ecografia com **≥2 quistos (uni ou bilaterais)**;
- Se 30-39 anos, ecografia com **≥2 quistos em cada rim**;
- Se ≥60 anos, ecografia com **≥4 quistos em cada rim.**

Sem história familiar, não há um número e/ou localização de quistos que façam diagnóstico inequívoco de DRPQ-AD.

- Maior probabilidade se >10 quistos;
- Ponderar repetir de ecografia, TC ou realizar estudo genético se ≥16 anos de idade, e ecografia/TC/RM com ≥5 quistos uni ou bilateralmente.

Não está recomendado o rastreio em crianças ou adultos jovens.

Diagnósticos a excluir	
• Quistos renais simples múltiplos	• Doença quística medular do rim (nefronoftise juventil córtex renal poupado na TC ou RM)
• Acidose tubular renal	• Doença quística adquirida do rim (após diálise)
• Rim poliquístico displásico	• DRPQ - AR (pequenos quistos no tubulocoletor, gene PKHD1, diagnóstico perinatal)
• Quistos mutiloculares do rim	

D. Estudo imagiológico

- **TC renal/abdominal**: se suspeita de neoplasia ou para avaliação de complicações dos quistos;
- **RM renal/abdominal** se dúvida na TC. **Melhor** para avaliar tamanho e resposta ao tratamento;
- **AngioRM** para rastreio de aneurismas intracranianos relacionados com DRPQ.

E. Estudo genético

Necessário quando:

- Achados imagiológicos duvidosos;
- Potenciais dadores – necessidade de diagnóstico definitivo.

Genes:

- **PKD1** (78-85%, rins maiores, mais rápida progressão da DRC);
- **PKD2** (5-10% de mutações *de novo* - sem história familiar).

F. Estadiamento

Conforme a taxa de filtração glomerular (Se estimada preferir fórmula CKD-EPI).

Fatores de risco para rápido declínio da TFG	
• Sexo masculino	• Alterações urinárias precoces (hematúria antes dos 30 anos)
• Gene PKD1	• Rins grandes ou com rápido aumento
• Hipertensão arterial	• Hipertrofia cardíaca ventricular esquerda
• Proteinúria	---

G. Seguimento e tratamento

- **TC** a cada 2-5 anos se volume renal total ≤1000 cc; ou anualmente ou cada 2 anos se volume renal >1000 cc;
- Tratar **HTA**;
- Iniciar **IECA** se ausência de contraindicações;
- Incentivar hidratação. Evitar períodos de desidratação (promove crescimento dos quistos por aumento da vasopressina);
- Ponderar **aspiração de quistos** se necessário para controlo da dor ou para diagnóstico e tratamento de quistos infetados;
- **Tolvaptano** (antagonista do recetor V2 da vasopressina) – recomendado em doentes DRPQ-AD com ClCr ≥60 mL/min e um volume renal total ≥750 cc ou evidência de rápida progressão. Atrasa aumento do volume renal e o declínio da função renal.

H. Critérios de referenciação para outras especialidades

Nefrologia

- Alto Risco de progressão da DRC;
- Pré-diálise.

ENDOCRINOLOGIA

Diabetes

Classificação, Diagnóstico e Complicações da Diabetes *Mellitus*

Natacha Silveira, Francisco Adragão (CHUA)

1. Classificação

A diabetes pode ser classificada nas seguintes classes:

1. Diabetes *mellitus* tipo 1 – Surge na maioria das vezes em crianças ou jovens devido a destruição autoimune de células ß dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, geralmente conduzindo a insulinopenia absoluta;
2. Diabetes *mellitus* tipo 2 – Perda progressiva de secreção de insulina por parte das células ß dos ilhéus de Langerhans do pâncreas com existência de insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulinorresistência;
3. Diabetes *mellitus* gestacional – corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez;
4. Outros tipos específicos de diabetes (por exemplo, diabetes neonatal, MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*), doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzida por medicação ou substâncias químicas).

2. Diagnóstico da diabetes *mellitus*

O diagnóstico é efetuado com base nos seguintes parâmetros:

1. Glicemia em jejum ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L); ou
2. Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) em doente com sintomas de hiperglicemia (polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso, visão turva, cansaço); ou
3. Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) ≥6,5% (48 mmol/mol); ou
4. Glicemia ≥200 mg/dL (ou ≥11,1 mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose.

O diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. É aconselhável usar um só parâmetro para o diagnóstico de diabetes. No entanto, se houver avaliação simultânea de glicemia de jejum e de HbA1c, e se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado. Contudo se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda avaliação laboratorial.

3. Complicações da diabetes

As complicações da diabetes evoluem de forma silenciosa, podem já estar presentes no momento do diagnóstico da doença e sua frequência aumenta com o tempo.

Estas surgem como consequência de lesão:

- Macrovascular - doença coronária, doença cerebral, doença arterial dos membros inferiores e hipertensão arterial;
- Microvascular - retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética;
- Neuro, macro e microvasculares - pé diabético.

Uma vez presentes, a sua progressão pode ser retardada com o controlo apertado da glicemia, pressão arterial, lípidos e ainda com vigilância periódica dos órgãos alvo (olho, rim, coração, etc.). Estas medidas parecem reduzir a incidência de complicações relacionadas com diabetes, incluindo enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), amputação das extremidades inferiores e doença renal terminal.

Terapêutica da Diabetes

Natacha Silveira, Francisco Adragão (CHUA)

1. Terapêutica da diabetes tipo 1

O tratamento visa, essencialmente, manter um bom controlo metabólico de forma e evitar complicações. Estes doentes têm sempre que fazer insulinoterapia, uma vez que o pâncreas não é capaz de produzir insulina.

Genericamente são recomendados os seguintes alvos terapêuticos:

- **Glicemia pré-prandial <140 mg/dL**;
- **Glicemia ocasional <180 mg/dL**;
- **HbA1c <7,0%.**

Reforça-se a ideia que os alvos terapêuticos não devem ser generalizados a todos os diabéticos, pois devem ser ajustados de acordo com a situação clínica (idade, comorbilidades, tempo de evolução da diabetes, risco de hipoglicemia, etc.).

A efetividade da terapêutica insulínica nos diabéticos tipo 1 está dependente da adequada educação terapêutica e implementação do autocontrolo. Os diabéticos tipo 1 devem determinar a sua glicemia capilar em jejum, nos momentos pré-prandiais e 2 horas depois das refeições e ao deitar, realizando os devidos ajustes terapêuticos quando necessário.

O regime terapêutico deve incluir:

- **Insulina basal administrada 1 a 2 vezes por dia**
  - Insulina humana de ação intermédia ou análogo lento;
- **Insulina prandial ou nutricional antes das 3 principais refeições**
  - Insulina humana de ação curta ou análogo rápido;
- **Insulina suplementar ou de correção administrada com a insulina prandial, para correção dos valores glicémicos prévios**
  - Insulina humana de ação curta ou análogo rápido.

Dose diária total de insulina (DDTI)

O cálculo das necessidades da DDTI é feito de acordo com o peso do doente:

Baixo peso/Idoso/DRC ou Hemodiálise	0,2 a 0,3 U/Kg nas 24 horas
Peso normal	0,4 U/Kg nas 24 horas
Excesso de peso	0,5 U/Kg nas 24 horas
Obesos ou sob corticoterapia	0,6 U/Kg nas 24 horas

- Da dose diária total de insulina calculada, ½ serão de insulina basal e ½ de insulina nutricional (ou prandial);
- A insulina basal deverá ser administrada uma ou duas vezes ao dia;
- A insulina prandial será dividida pelas três refeições principais (caso o doente não se alimente, esta não deverá ser administrada).

Insulina suplementar

A insulina suplementar é uma insulina de ação curta que se adiciona à insulina prandial de acordo com a glicemia capilar, com o objetivo de corrigir a hiperglicemia.

A dose a administrar varia em função do fator de sensibilidade à insulina (FSI) de cada doente. **O FSI reflete a diminuição de glicemia capilar após 1U de insulina de ação curta** e calcula-se através da regra dos 1800 (esta regra entra em conta com a DDTI).

Regra dos 1800
1800 ÷ DDTI = FSI

*Se a DDTI for desconhecida: FSI = 3000/peso do doente em Kg

2. Terapêutica da diabetes tipo 2

Terapêutica inicial

1. Modificações do estilo de vida:
   - Nutrição, exercício físico, controlo do peso, qualidade do sono, cessação tabágica e do consumo de álcool;
2. **Metformina:** terapêutica farmacológica de **primeira linha** (exceto se não tolerada ou contraindicada);
3. Ponderar início de **terapêutica dupla** de início quando HbA1c ≥9%;
4. Ponderar início de **insulina** quando HbA1c ≥10% ou sintomas de hiperglicemia (poliúria ou polidipsia).

A escolha da terapêutica deve ser individualizada para cada diabético e ter em consideração: eficácia, proteção cardiovascular, risco de hipoglicemia, impacto no peso, potenciais efeitos adversos, custo e a própria preferência do diabético (figura 1).

Deve ser definido o valor-alvo de HbA1c a atingir em cada diabético e trabalhar no sentido de atingir esse objetivo. Quando os objetivos terapêuticos não são atingidos com a terapêutica não insulínica, deve ser associada a insulinoterapia à terapêutica do diabético

Algoritmo para o tratamento da diabetes tipo 2 *(Standards of Medical Care In Diabetes-2017)*

INICIAR MONOTERAPIA A MENOS QUE:

- A1C ≥9% considerar a Terapêutica Dupla
- A1C ≥10%, glicose no sangue 300 mg/dL ou doente nitidamente sintomático, considerar Terapêutica Injetável Combinada

MONOTERAPIA — **METFORMINA** — Gestão do Estilo de Vida

Eficácia	alta
Risco de hipo	baixo
Peso	neutro/perda
Efeitos adversos	GI/acidose láctica
Custo	baixo

Se o objetivo A1C não for alcançado após ± 3 meses de monoterapia, prosseguir para combinação de 2 medicamentos (a ordem não significa qualquer preferência específica - a escolha depende de uma variedade de fatores específicos do doente e da doença):

TERAPÊUTICA DUPLA — **METFORMINA+** — Gestão do Estilo de Vida

	Sulfonilureia	Tiazolidinediona	Inibidor DPP-4	Inibidor SGLT2	Agonista do recetor GLP-1	Insulina (basal)
Eficácia	alta	alta	intermédia	intermédia	alta	máxima
Risco de hipo	moderado	baixo	baixo	baixo	baixo	alto
Peso	ganho	ganho	neutro	perda	perda	ganho
Efeitos adversos	hipoglicemia	edema, IC, fxs	raros	GU, desidratação, fxs	GI	hipoglicemia
Custo	baixo	baixo	alto	alto	alto	alto

Se o objetivo A1C não for alcançado após ± 3 meses de terapêutica dupla, prosseguir para combinação de 3 medicamentos (a ordem não significa qualquer preferência específica - a escolha depende de uma variedade de fatores específicos do doente e da doença):

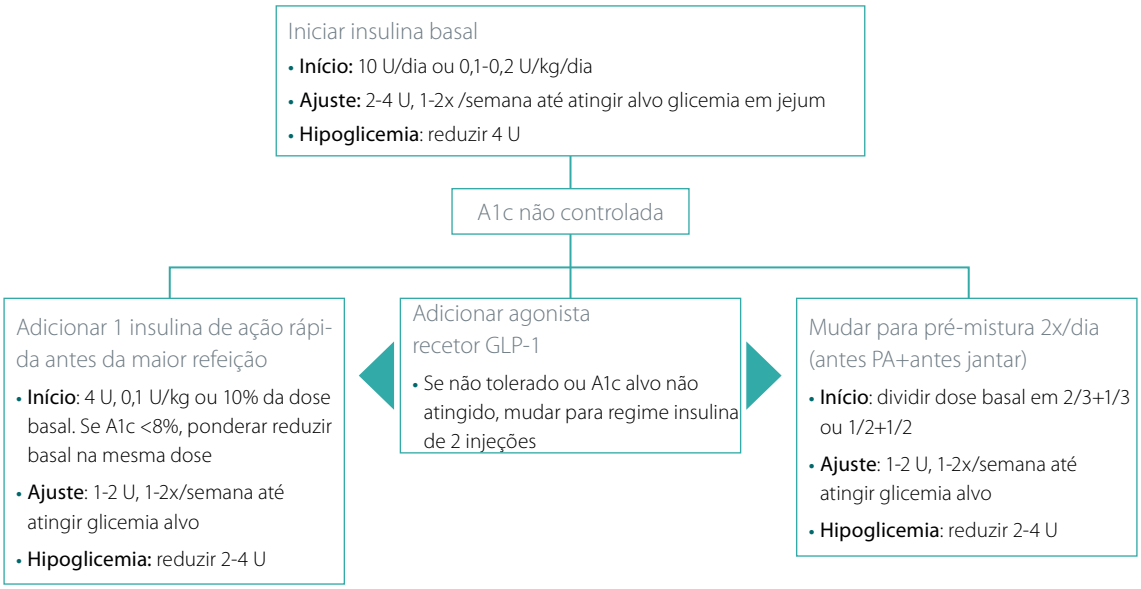
TERAPÊUTICA TRIPLA — **METFORMINA+** — Gestão do Estilo de Vida

Sulfonilureia +		Tiazolidinediona +		Inibidor DPP-4 +		Inibidor SGLT2 +		Agonista do recetor GLP-1 +		Insulina (basal) +	
	TZD		SU		SU		SU		SU		TZD
ou	DPP-4-i	ou	DPP-4-i	ou	TZD	ou	TZD	ou	TZD	ou	DPP-4-i
ou	SGLT2-i	ou	SGLT2-i	ou	SGLT2-i	ou	DPP-4-i	ou	SGLT2-i	ou	SGLT2-i
ou	GLP-1-RA	ou	GLP-1-RA	ou	Insulina	ou	GLP-1-RA	ou	Insulina	ou	GLP-1-RA
ou	Insulina	ou	Insulina			ou	Insulina				

Se o objetivo A1C não for alcançado após ± 3 meses de terapêutica tripla e o doente (1) em combinação oral, mudar para insulina basal ou GLP-1 RA , (2) em GLP-1 RA, adicionar insulina basal, ou (3) em insulina basal titulada de forma ideal, adicionar GPL-1 RA ou insulina à hora das refeições. A terapêutica à base de metformina deve ser mantida, enquanto outros agentes orais podem ser descontinuados numa base individual para evitar regimes desnecessariamente complexos ou dispendiosos (isto é, adicionar um quarto agente anti-hiperglicémico).

TERAPÊUTICA INJETÁVEL COMBINADA

Algoritmo para início da insulinoterapia na diabetes tipo 2



Abordagem da Hipoglicemia

Natacha Silveira, Francisco Adragão (CHUA)

1. Definição e clínica da hipoglicemia

Define-se a hipoglicemia como diminuição da concentração de glicose plasmática que pode induzir sinais e sintomas (tríade de Whipple). O limiar glicémico pode variar, não existindo um valor limiar único definidor da hipoglicemia. O valor de corte para hipoglicemia é de ≤70 mg/dL (≤3,9 mmol/L) na concentração plasmática.

Em relação às manifestações clínicas da hipoglicemia distinguem-se duas classes de sintomas, podendo ser a apresentação muito variável:

- **Sintomas Neuroglicopénicos**: alteração da cognição e do comportamento, convulsão, coma;
- **Sintomas Neurogénicos**: adrenérgicos (tremor, palpitações, ansiedade) e colinérgicos (sudorese, fome, parestesias).

2. Classificação da hipoglicemia

- **Grave**: hipoglicemia com alteração cognitiva severa que requer ajuda de terceiros para a recuperação da hipoglicemia;
- **Sintomática documentada**: glicemia capilar ≤70 mg/dL (≤3,9 mmol/L) + sintomas típicos;
- **Sintomática provável**: sintomas típicos, mas não acompanhados de uma determinação de glicemia capilar;
- **Assintomática**: glicemia capilar ≤70 mg/dL (≤3,9 mmol/L) mas sem sintomas típicos de hipoglicemia;
- **Pseudo-hipoglicemia**: relato de sintomas típicos de hipoglicemia com glicemia capilar >70 mg/dL (>3,9 mmol/L), mas próxima desse limiar.

3. Correção da hipoglicemia

Os diabéticos, em particular os que fazem terapêutica insulínica e antidiabéticos orais hipoglicemiantes, devem ser educados para a adequada correção da hipoglicemia:

- Glicose (15-20 g = 2 pacotes de açúcar)

- Após 15 minutos da ingestão repetir se mantiver hipoglicemia – regra dos 15;
- Quando glicemia normalizada ingerir lanche rico em hidratos de carbono;

- Prescrever Glucagon se risco significativo de hipoglicemia grave (necessária a educação do cuidador/coabitante para a correta administração do Glucagon);
- Em caso de hipoglicemias de repetição é fundamental reavaliar o regime de tratamento (reduzir dose de insulina ou rever antidiabéticos orais).

4. Hipoglicemia em não diabéticos

Define-se hipoglicemia em não diabéticos como diminuição dos níveis plasmáticos de glicose (geralmente ≤55 mg/dL) acompanhada de sintomas e que melhoram com a administração de glicose (Tríade de Whipple). As manifestações clínicas possíveis são sobreponíveis às dos diabéticos.

Etiologia de hipoglicemia em não diabéticos

- **Hipoglicemia sem hiperinsulinismo:** álcool, insuficiência hepática, doença renal crónica, insuficiência cardíaca grave, desnutrição severa, sépsis, tumores não pancreáticos, défice de hormonas contrareguladoras (hipopituitarismo, doença de Addison, défice de adrenalina ou glucagon), alterações enzimáticas do metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas ou lípidos
- **Hipoglicemia com hiperinsulinismo:** fármacos (insulina ou secretagogos, quinina), hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, síndrome hipoglicémica pancreatogénica não-insulinoma, autoimune)

Para o estudo desta condição deve ser realizado

1. Avaliação analítica
   - Glicose, insulina, péptido C, beta-hidroxibutirato, doseamento de sulfonilureias;
   - Anticorpos anti-insulina (quando hiperinsulinismo endógeno);
   - PTGO;
   - Prova do jejum prolongado.

2. Avaliação imagiológica
   - Ecografia abdominal;
   - TC abdominal;
   - RMN abdominal;
   - Cintigrafia com octreótido;
   - PET.

O tratamento deve ser dirigido à causa subjacente

- **Fármacos**: ajuste terapêutico;
- **Insulinoma**: cirurgia (cura >75%), tratamento médico (hidroclorotiazida, octreótido, verapamil).

Distúrbios Hidroeletrolíticos Crónicos

Hiponatrémia

Miguel Seixal (CHUA)

1. Introdução

A hiponatrémia é definida por uma concentração sérica de sódio abaixo dos 135 mmol/L. A sua principal causa é um distúrbio na excreção normal de água livre, no entanto podem existir outras causas. A hiponatrémia é considerada crónica quando tem mais de 48 horas de evolução e, ao contrário da hiponatrémia aguda, não se encontra associada a sintomas severos, nomeadamente náuseas, vómitos, obnubilação do estado de consciência ou herniação central.

2. Critérios de referenciação à consulta

Valores séricos de sódio <135 mmol/L e que cumpram os seguintes critérios:

a. Valor sérico de sódio corrigido para a glicemia <135 mmol/L[1];

b. Valor sérico de sódio refratário a reposição de sódio por história de desidratação por vómitos ou diarreia;

c. Sem história de discrasia de plasmócitos, ou uso de diuréticos tiazídicos;

d. Sem história psiquiátrica de polidipsia primária ou potomania com consumo excessivo de cerveja;

e. Sem história de *Tea and Toast Syndrome*, principalmente em idosos que residam sozinhos.

3. Avaliação inicial

Tabela 1. Avaliação inicial do doente com hiponatrémia.

História clínica
• Identificação do paciente e data de aparecimento/deteção de hiponatrémia em estudo analítico
• Medição do peso e altura do doente
• Descrição dos sintomas (náuseas, vómitos, diarreia, cefaleias, confusão, fadiga, episódios de inquietação e/ou irritabilidade)
• História de cirurgia recente com utilização de fluidoterapia pobre em eletrólitos
• História de ressecção transuretral da próstata ou histeroscopia
• História de dieta pobre em proteínas ou rica em consumo de fluídos
• História de presença de neoplasia, doença do sistema nervoso central, doença pulmonar, infeção pelo VIH, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática ou discrasia de plasmócitos
• História de medicação com diuréticos (principalmente tiazídicos), manitol, imunoglobulinas intravenosas, desmopressina, MDMA, antidepressivos (fluoxetina, sertralina, amitriptilina), antiepiléticos (carbamazepina, oxcarbamazepina, valproato), antipsicóticos, antineoplásicos (ciclofosfamida, vincristina, vimblastina, cisplatina, imatinib em doses elevadas), imunossupressores (antimaláricos, metotrexato), amiodarona, bromocriptina, anti-inflamatórios não esteroides.

1. Sódio corrigido = sódio medido + 0,016x(glucose sérica -100)

Exame objetivo

- Pesquisa de sinais vitais (tensão arterial em decúbito e em ortostatismo, frequência cardíaca);
- Tempo de preenchimento capilar, pressão venosa jugular, coloração das mucosas, pesquisa de edemas periféricos e/ou ascite;
- Sinais e sintomas sugestivos de hipotiroidismo ou insuficiência suprarrenal.

Meios complementares de diagnóstico

- Hemograma completo, ureia (ou BUN), creatinina, glucose em jejum, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos), bilirrubina total e direta, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina, ionograma completo (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, magnésio, bicarbonato), TSH, T4 livre;
- **Se necessário:** osmolaridade sérica (mosmol/kg), osmolaridade urinária, sódio urinário |Na^+|U, pró-BNP;
- **Suspeita de discrasia de plasmócitos ou hiperproteinemia:** proteínas totais, eletroforese de proteínas, imunoeletroforese sérica e urinária, imunoglobulinas totais (IgA+IgG+IgM).

4. Abordagem diagnóstica

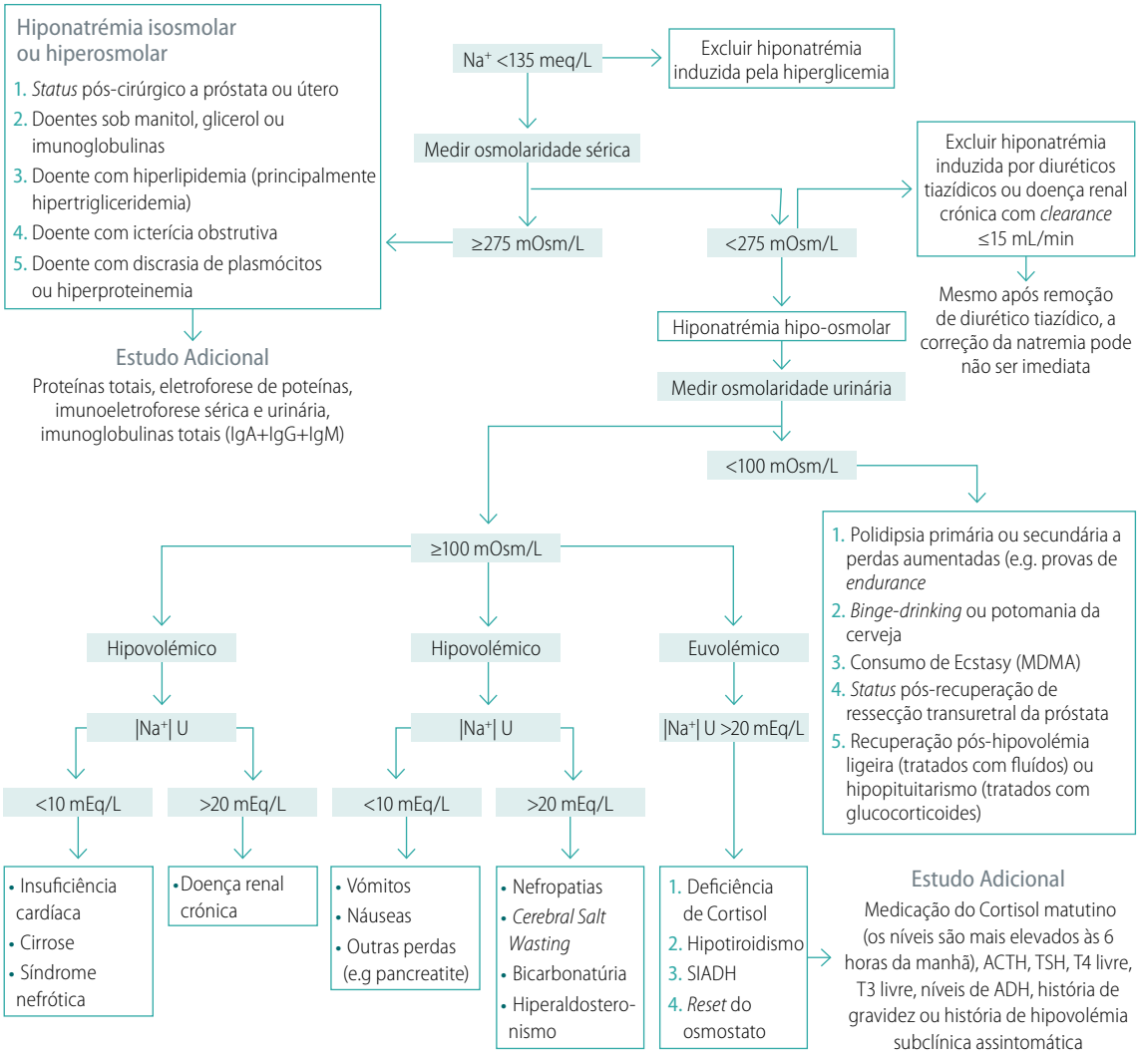


Figura 1. Esquema da Abordagem Diagnóstica da Hiponatrémia. ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica; ADH: Hormona Antidiurética; SIADH: Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética; TSH: Hormona Tirostimulante; T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina.

5. Abordagem terapêutica

No presente manual consideramos a abordagem terapêutica da hiponatrémia crónica. A abordagem inicial vai depender, essencialmente, da causa subjacente. No entanto, a principal diferença para a hiponatrémia aguda é a taxa de correção, que não deverá ultrapassar os 8 mEq/L num período de 24 horas, pois a principal consequência de uma correção rápida da natremia, e uma das mais graves, é a Síndrome Desmielinizante Osmótica.

Os casos que podem ser tratados em regime de hospital de dia ou em ambulatório incluem os seguintes:

a. Hiponatrémia crónica severa (<120 mEq/L) assintomáticos ou com sintomas *minor*;

b. Hiponatrémia crónica moderada (120-129 mEq/L) com sintomas *minor* ou moderados.

Os casos que devem ser encaminhados para o serviço de urgência incluem os seguintes:

a. Pacientes com sintomas severos (e.g. deterioração do estado de consciência);

b. Pacientes com instalação súbita de hiponatrémia, mesmo com sintomas *minor*;

c. Pacientes com instalação súbita de hiponatrémia por ingestão hídrica tóxica, mesmo sem sintomas;

d. Pacientes com hiponatrémia grave com sintomas moderados a graves;

e. Hiponatrémia associada a patologia intracraniana (e.g. *Cerebral Salt Wasting*);

f. Pacientes cuja correção da hiponatrémia necessita de monitorização apertada (e.g. tratamento com inibidores da vasopressina em doentes com Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética secundária a neoplasia).

Tabela 2. Abordagem terapêutica da hiponatrémia assintomática crónica em regime de Hospital de Dia ou em ambulatório.

Hiponatrémia Hipovolémica	**1. Soro fisiológico isotónico 0,9% (154 mEq/L)** a. calcular a variação prevista da natremia com 1 litro de soro fisiológico $\Delta [Na^+] = (154 - [Na^+]\ plasmática) \div (Peso\ [Kg] \times 0,5$ se ♀ ou 0,6 se ♂ +1) Tendo como exemplo uma mulher de 60 kg com hiponatrémia de 130mEq/L $\Delta [Na^+] = (154-130) \div (60 \times 0,5 +1) \approx 0,77$ mEq/L b. calcular a taxa de administração e a quantidade máxima para evitar a correção rápida Nota: a obtenção de um estado euvolémico conduz à diurese de água livre, corrigindo, por sua vez, a natremia.
Hiponatrémia Hipervolémica	**1. Otimização da terapêutica da insuficiência cardíaca e/ou da cirrose** **2. Diuréticos de ansa** a. Furosemida oral 20 mg 2 vezes ao dia **3. Restrição hídrica** a. calcular o valor do rácio (Na^+ Urinário + K^+ Urinário) ÷ Na^+ Sérico - **se <0,5**; o consumo deve ser restringido a 1L por dia - **se entre 0,5 a 1**; o consumo deve ser restringido a 500 mL por dia **4. Ingestão salina aumentada**

Hipocaliémia

Miguel Seixal (CHUA)

1. Introdução

A hipocaliémia é definida por uma concentração sérica de potássio abaixo dos 3,5 mmol/L.

2. Critérios de referenciação à consulta

Valores séricos de potássio <3,5 mmol/L e que cumpram os seguintes critérios:

a. Refratária à terapêutica de reposição com potássio oral ou por via endovenosa;

b. Associada a sintomas como fadiga, mialgias, fraqueza muscular dos membros inferiores ou obstipação;

c. Valores séricos <3,0 mmol/L.

3. Fisiopatologia

Tabela 1. Causas de Hipocaliémia.

1. Diminuição do aporte de potássio

Raramente constitui uma causa única de hipocaliémia, mas pode exacerbar se estiver associada a outros mecanismos.

2. Aumento da entrada de potássio para as células

- Insulinoterapia em excesso (por aumento da atividade da Na-K-ATPase);
- Atividade β-adrenérgica aumentada (por aumento da atividade da Na-K-ATPase ou do cotransportador NKCC1);
- Feocromocitoma;
- Elevação do pH extracelular (alcalose metabólica e/ou respiratória)[1];
- Paralisia hipocaliémica periódica (e.g. descanso após exercício extenuante, refeição com hidratos de carbono ou *stress*);
- Hipocaliémia paradoxal pós-reposição (mais frequente na tirotoxicose);
- Aumento da produção celular (reposição com vitamina B12, ácido fólico ou tratamento para a neutropenia);
- Hipotermia;
- Intoxicações (Bário, Césio, Cloroquina);
- Alguns fármacos antipsicóticos (Risperidona, Quetiapina).

3. Aumento das perdas por via gastrointestinal

Detetadas por Caliurese <20 mmol/L e/ou por Gradiente Transtubular de Potássio (TTKG)[2]<2

- Perdas gastrointestinais altas, por vómitos – alcalose metabólica;
- Perdas gastrointestinais baixas, por diarreia – maioritariamente acidose metabólica;
- Causas mais raras: Geofagia (ligação do potássio às paredes do trato gastrointestinal), Síndrome de Ogilvie (com diarreia secretória).

4. Aumento das perdas por via renal

Detetadas por Caliurese >20 mmol/L e/ou por TTKG >4

4.1. Associadas a Hipertensão Arterial

- Aumento da atividade mineralocorticoide (Hiperaldosteronismo primário e/ou secundário);
- Síndrome de Cushing;
- Défice da atividade da 11β-hidroxilase (Síndrome de Excesso Aparente de Mineralocorticoide com aldosteronemia normal);
- Síndrome de Liddle (ganho de função da ENaC, mimetizando a Síndrome de Excesso de Mineralocorticoide).

4.2. Não Associadas a Hipertensão Arterial

- Diuréticos: acetazolamida, diuréticos de ansa, diuréticos tiazídicos;
- Aniões não-reabsorvíveis: bicarbonato após vómitos abundantes, β-hidroxibutirato na cetoacidose diabética, penicilina, tolueno;
- Hipomagnesemia (por vezes associada a tubulopatias tóxicas por gentamicina, ifosfamida anfotericina B, cisplatina);
- Síndromes de Bartter e/ou Gitelman.

5. Aumento das perdas por outras vias

- Hipersudorese extrema/ Diálise/ Plasmaferese

4. Meios complementares de diagnóstico

O estudo inicial da hipocaliémia deve conter os seguintes elementos:

a. Hemograma completo;

b. Glicose, Ureia (ou BUN), Creatinina, Ionograma Completo (Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}, PO_4^{3-});

c. Gasometria arterial;

d. Eletrocardiograma de 12 derivações;

e. Urina de 24 horas com medição de Caliurese e Osmolaridade Urinária.

1. A alcalemia é compensada pela saída de H+ para o meio extracelular, com entrada de iões de K+ para manter a eletroneutralidade. Por sua vez, a diminuição da [K+] sérica aumenta a reabsorção renal de bicarbonato, impedindo a sua excreção. 2. Gradiente Transtubular de Potássio (TTKG) = (K+ urinária / K+ sérica) ÷ (Osmolaridade urinária / Osmolaridade sérica)

5. Abordagem terapêutica

O tratamento da hipocaliémia depende da etiologia subjacente. No entanto podemos dividir o tratamento em 2 grupos, conforme a gravidade.

1. **Se existir uma hipocaliémia moderada sem alterações eletrocardiográficas, geralmente a suplementação oral de potássio é suficiente**:
   - Alimentos ricos em potássio incluem fruta (principalmente bananas), frutos secos, legumes, carne e chocolate;
   - Cloreto de Potássio oral (em Portugal temos disponíveis os comprimidos de cloreto de potássio de 600 mg de libertação prolongada).
2. **No caso de existir hipocaliémia severa (<3,0 mmol/L) ou com alterações eletrocardiográficas (com prolongamento do intervalo PR, infradesnivelamento do segmento ST, inversão de onda T, aparecimento de onda U, QRS alargados com complicações – extrassístoles, taquicardia ventricular, torsade de pointes), é necessário recorrer a correção por terapêutica endovenosa:**
   - A administração não deve exceder os 40 mEq/L através de uma veia periférica ou os 100 mEq/L através de uma veia central;
   - A taxa de infusão não deve exceder os 20 mEq por hora.

Hipercaliémia

Miguel Seixal (CHUA)

1. Introdução

A hipercaliémia é definida por uma concentração sérica de potássio acima dos 5,0 mmol/L.

2. Critérios de referenciação à consulta

Valores séricos de potássio >5,5 mmol/L e que cumpram os seguintes critérios:

a. Refratária a reajuste terapêutico com suspensão de diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, betabloqueadores, ciclosporina ou excesso de anti-inflamatórios não esteroides;

b. Doente assintomático com exclusão de pseudohipercaliemia por venopunção ou por armazenamento prolongado do sangue em meio frio;

c. Doente assintomático portador de eletrocardiograma sem alterações, uma vez que as alterações do eletrocardiograma deverão motivar contacto precoce com o Serviço de Urgência pelo risco de arritmia grave (bradicardia sinusal, ritmos idioventriculares lentos, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e assistolia).

3. Fisiopatologia

No estudo da hipercaliemia temos de considerar dois grandes grupos de causas: (*i*) efluxo de potássio das células para o meio extracelular e (*ii*) redução da excreção renal.

Tabela 1. Causas de Hipercaliémia.

1. Efluxo de potássio das células para o meio extracelular
• Acidose metabólica aguda (diminuição do pH extracelular);
• Diabetes *mellitus* descompensada ou estados hiperosmolares;
• Catabolismo celular agudo (rabdomiólise, hemólise maciça, lise tumoral, quimioterapia, hemorragia digestiva grave, hipotermia);
• Exercício físico intenso (secreção de glucagon, inibição da secreção de insulina, libertação de potássio pelas células musculares);
• Uso de betabloqueadores não cardiosseletivos (principalmente em casos de doença renal crónica);
• Intoxicação digitálica, com bloqueio da atividade da Na-K-ATPase;
• Paralisia hipercaliémica periódica;
• Intoxicação (por fluoretos ou cianetos);
• Alguns fármacos: Ciclosporina, Tacrolimus, Succinilcolina, Minoxidil, Isoflurano.

2. Redução da excreção renal

2.1. Redução da secreção da aldosterona

- Hipoaldosteronismo Hiporreninémico, associado a acidose metabólica (Acidose Tubular Renal Tipo 4) hiperclorémica, que pode ser induzida por heparina, inibidores da calcineurina ou modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona;
- Insuficiência Suprarrenal (Doença de Addison ou défices enzimáticos).

2.2. Resposta reduzida à aldosterona

- Diuréticos Poupadores de Potássio (Amilorido, Triamtereno, Espirolactona, Eplerenona);
- Outros fármacos: Timetoprim, Pentamidina;
- Acidose Tubular Renal dependente de voltagem, associada a nefrite lúpica, amiloidose renal e/ou a doença de células falciformes.

2.3. Diminuição do volume circulante efetivo

- **Mecanismo:** a diminuição da entrega distal de sódio e água ao nefrónio distal impede a excreção de potássio (nas células principais do túbulo coletor).

2.4. Doença renal crónica/Lesão renal aguda.

2.5. Causas mais raras

- Pseudohipoaldosteronismo do Tipo I;
- Síndrome de Gordon;
- Ureterojejunostomia.

4. Abordagem inicial e avaliação diagnóstica

Tabela 2. Abordagem inicial e avaliação diagnóstica da hipercaliémia.

História clínica

- Identificação do paciente e data de aparecimento/deteção de hipercaliémia em estudo analítico;
- Medição do peso e altura do doente;
- Descrição dos sintomas (astenia de progressão ascendente, paralisia, palpitações);
- História dietética e de uso de suplementos dietéticos;
- História de doenças crónicas (insuficiência cardíaca, cirrose hepática, doença renal crónica);
- História de anomalias da morfologia eritrocitária (e.g. esferocitose);
- Uso de fármacos que podem contribuir para hipercaliémia (betabloqueadores não cardiosseletivos, inibidores da calcineurina, diuréticos poupadores de potássio, inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, digitálicos, Pentamidina, Trimetoprim, Succinilcolina, Minoxidil, Isoflurano).

Exame objetivo

- Pesquisa de sinais vitais (tensão arterial em decúbito e em ortostatismo, frequência cardíaca);
- Tempo de preenchimento capilar, pressão venosa jugular, coloração das mucosas;
- Avaliação da diurese;
- Sinais e sintomas sugestivos de insuficiência suprarrenal, insuficiência cardíaca, doença de Addison.

Abordagem inicial

- Hemograma completo, ureia (ou BUN), creatinina, osmolaridade sérica, ionograma completo, urina tipo II, gasometria arterial, eletrocardiograma de 12 derivações;
- Se presença de caliémia >6,0 mmol/L ou alterações eletrocardiográficas é considerada uma emergência médica, necessitando de monitorização e de tratamento imediato.

5. Abordagem terapêutica

Nos casos dos doentes assintomáticos, a terapêutica crónica passa por eventuais reajustes terapêuticos, modificações dietéticas (restrição de sais de potássio, frutos secos, nozes, tomate, batatas, espinafres, bananas e laranjas), correção da acidose metabólica com fármacos alcalinizantes, promoção da caliurese com diuréticos (diuréticos de ansa). Nos doentes com hipoaldosteronismo pode ser considerada a administração de mineralocorticoides exógenos (e.g. na doença de Addison), sendo a primeira opção a Fludrocortisona.

Hipomagnesémia

Miguel Seixal (CHUA)

1. Definição

A hipomagnesémia é definida por uma concentração sérica de magnésio <1,3 mEq/L (ou <1,6 mg/dL).

2. Manifestações clínicas

Os sintomas atribuídos ao défice de magnésio podem ser divididos em duas principais categorias (*i*) sintomas ligeiros ou (*ii*) sintomas mais graves. De facto, quando existe um sintoma mais grave o doente deverá ser encaminhado para o Serviço de Urgência, onde deverá ser monitorizado. Em casos mais graves, poderá ocorrer *Torsade de Pointes*, que é a arritmia clássica associada à hipomagnesémia.

1. **Sintomas ligeiros**: astenia, perda de força muscular, nistagmo, tremores;
2. **Sintomas mais graves**: espasmos musculares, fasciculações, ataxia, tetania, convulsões, movimentos involuntários, arritmias auriculares e/ou ventriculares, especialmente se associadas à digoxina.

3. Etiologia

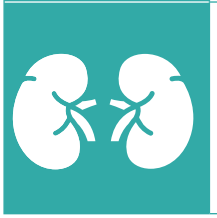
	• Perdas gastrintestinais (principalmente diarreia) • Cirugia bariátrica (*bypass* intestino delgado) • Hipomagnesémia intestinal primária (hipocalcémia secundária) • Pancreatite aguda • Utilização prolongada de inibidores da bomba de protões
	• Fármacos: diuréticos da ansa, tiazídicos, aminoglicosídeos, anfotericina B, cisplatina, pentamidina, inibidores da calcineurina • Álcool • Diabetes *mellitus* descontrolada • Hipercalcémia • Síndromes de Perda Renal Familiar Primária de Magnésio (Síndrome de *Gitelman*, Síndrome de *Bartter*, Hipomagnesémia Familiar com Hipercalciúria)

Tabela 1. Causas de hipomagnesémia.

4. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da hipomagnesémia faz-se com a documentação da deficiência sérica de magnésio juntamente com os sintomas anteriormente descritos.

Uma abordagem inicial ao estudo da hipomagnesémia inclui um pedido de hemograma, ureia (ou BUN), creatinina, ionograma completo (Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}, PO_4^{3-}), gasometria arterial, eletrocardiograma de 12 derivações e urina de 24 horas.

Para melhor esclarecimento da etiologia da perda de magnésio recorre-se à medição da excreção urinária de magnésio da urina de 24 horas. Uma perda de magnésio >2 mEq (ou >24 mg) ou uma fração de excreção >2% sugere uma etiologia por perda renal aumentada de magnésio. Para calcular a fração de excreção usamos a seguinte fórmula:

$$(Mg2+\ Urinário/Creatinina\ Urinária) \div [(Mg2+\ Sérico \times 0{,}7)/Creatinina\ Sérica] \times 100$$

5. Terapêutica

Num doente assintomático dever-se-á realizar suplementação de magnésio por via oral. Em doentes com deficiência leve administram-se 240 mg/dia de magnésio elementar, sendo que em casos mais severos serão necessários até 720 mg/dia. O efeito adverso mais comum da suplementação é a diarreia.

Nos casos de hipomagnesémia sintomática severa os doentes deverão ser suplementados por via endovenosa em regime de internamento, com medição diária do magnésio sérico.

Patologia das Paratiroides e Metabolismo Fosfocálcio

Hipocalcémia

Liliana Pedro (CHUA)

Definição

Diminuição do valor sérico de cálcio total abaixo de 4,5 mEq/L (9 mg/dL) ou cálcio ionizado abaixo de 4,65 mg/dL (1,16 mmol/L).

Critérios de referenciação à consulta

1. Hipocalcémia grave ou sintomática;
2. Hipoparatiroidismo de causa não-cirúrgica;
3. Se causa genética, referenciar a centro especializado.

Avaliação inicial

Descartar pseudo-hipocalcémia: quantificar níveis de albumina e corrigir o valor de cálcio ou medir o nível de cálcio ionizado.

A. Etiologia

1. PTH diminuída (Hipoparatiroidismo).

2. PTH aumentada (Hiperparatiroidismo secundário).

B. História clínica

- Avaliar história pessoal e familiar de hipocalcémia;
- Antecedentes cirúrgicos (cirurgia do pescoço);
- Fatores ambientais (dieta, exposição solar, medicação);
- Crises convulsas e disfagia.

C. Exame físico

- Sinais de irritabilidade neuromuscular (tetania, sinais de Trousseau e de Chvostek, parestesias);
- Sintomas psiquiátricos;
- Tensão arterial, auscultação pulmonar (sibilos, estridor laríngeo, broncospasmo), auscultação pulmonar (bradicardia, taquicardia, S3);
- Exame oftalmológico, da cavidade oral e do pescoço.

D. Avaliação analítica

1. Albumina, cálcio, fósforo, magnésio, PTH, vitamina D [25(OH)-D e 1,25$(OH)_2$-D], fosfatase alcalina, ureia e creatinina, urina de 24h com excreção de cálcio e magnésio, amilase sérica.

2. Outros exames complementares de diagnóstico
   - ECG (prolongamento do QT);
   - TC-CE (para avaliação de calcificações);
   - Rx da bacia, fémur e costelas.

Etiologia

A. Avaliação das causas de hipocalcémia

1. PTH diminuída (Hipoparatiroidismo)
   - Destruição das glândulas paratiroides (cirúrgica, autoimune, outras causa raras [*irradiação, doenças infiltrativas (hemocromatose, doença de Wilson, metástases, doenças granulomatosas, amiloidose), VIH*]);
   - Desenvolvimento anormal das glândulas paratiroides (ligado ao X, autossómico recessivo ou relacionado com outras síndromes genéticas [*DiGeorge, Kearns-Sayre, Kenney-Caffey*]);
   - Regulação alterada da PTH (alterações na preproPTH e no recetor CaSR [hipercalciúria hipocalcémia autossómica dominante; síndrome de Bartter]);
   - Hipomagnesémia (magnésio inferior a 0,8 mEq/L [1 mg/dL or 0,4 mmol/L]);
   - Doença *Hungry bone*.
2. PTH aumentada (Hiperparatiroidismo secundário)
   - Défice ou resistência à vitamina D ativa;
   - Doença renal crónica;
   - Resistência à PTH (pseudohipoparatiroidismo – tipo Ia, Ib, Ic e II);
   - Deposição extra-vascular;
   - Hiperfosfatémia (síndrome de lise tumoral, lesão renal aguda, rabdomiólise);
   - Metástases osteoblásticas;
   - Medicamentos (quelantes de cálcio, bifosfonatos, denosumab, cinacalcet, quimioterapia, foscarnet, excesso de flúor, anticonvulsivantes, etileno-glicol);
   - Pancreatite.

Tratamento

1. Hipocalcémia moderada
   - Suplementos orais (1-3 g/dia), como carbonato de cálcio.
2. Hipocalcémia grave ou sintomática
   - Cálcio endovenoso (1 a 2 g de gluconato de cálcio – equivalente a 90 a 180 mg de cálcio elementar - em 50 mL de dextrose a 5%, durante 10 a 20 minutos. Seguido de solução endovenosa [cloreto de sódio ou glucose a 5%] de 1000 ml com 1 mg/ml a ritmo de 50 ml/h).
3. Tratar a causa desencadeante
   - Suplementar vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol, 50.000UI/semana durante 6-8 semanas);
   - Suplementar magnésio (suplementos orais ou sulfato de magnésio endovenoso numa solução a 10%, durante 10-20 minutos, seguido de 1 g em 100 ml/h até que os níveis sejam >1 mg/dl);
   - Diuréticos tiazídicos na hipercalciúria;
   - Quelantes de fósforo (sevelâmero);
   - Hormona paratiroideia recombinante humana (em doenças genéticas);
   - **Não tratar** a hipocalcémia em estados hipercatabólicos, exceto se sintomática.

Hipercalcémia

Liliana Pedro (CHUA)

Definição

Aumento do valor sérico de cálcio total acima de 10,5 mg/dL (2,62 mmol/L) e um valor sérico de cálcio ionizado acima de 5,25 mg/dL (1,31 mmol/L). Esta pode ser classificada em **ligeira** se o cálcio total for inferior a 12 mg/dL (3 mmol/L); **moderada** se for entre 12 e 14 mg/dL (3 a 3,5 mmol/L) e **grave** se superior a 14 mg/dL (3,50 mmol/L).

Critérios de referenciação à consulta

1. Hipercalcémia moderada a grave;
2. Doenças neoplásicas referenciar à especialidade respetiva.

Avaliação inicial

Descartar pseudo-hipercalcémia: quantificar níveis de albumina e corrigir o valor de cálcio ou medir o nível de cálcio ionizado.

A. Etiologia

A hipercalcémia pode-se dever a 3 mecanismos: aumento da destruição óssea, aumento de absorção intestinal ou diminuição da excreção renal. Podem coexistir mais do que um mecanismo.

1. Hiperparatiroidismo primário, secundário e terciário;
2. Hipoparatiroidismo;
3. Níveis inadequados de PTH por alteração do *set-point*.

B. História clínica

Os sintomas são mais frequentes com valores >3,0 mmol/L (12,0 mg/dL).

- Avaliar história pessoal e familiar de hipercalcémia;
- História de litíase renal e neoplasias;
- Fatores ambientais (dieta, medicação);
- **Atingimento do sistema nervoso central:** letargia, cansaço/astenia, confusão, depressão;
- **Atingimento renal:** poliúria, noctúria, desidratação, nefrolitíase e nefrocalcinose;
- **Atingimento gastrointestinal:** obstipação, náuseas, anorexia, pancreatite;
- **Atingimento ósseo:** *osteitis fibrosa cystica*, osteopenia, fraturas;
- **Atingimento cardíaco:** bradicardia, bloqueio átrio-ventricular de 1º grau, arritmias, síncope.

C. Exame físico

- Sinais do sistema nervoso central: hipotonia, hiporreflexia, parésia (pode chegar ao coma);
- Palpação abdominal/hepática; palpação das cadeias ganglionares; arritmias;
- Exame oftalmológico: queratopatia em banda;
- Medição de tensão arterial.

D. Avaliação analítica

1. Albumina, cálcio, fósforo, magnésio, ureia e creatinina, ionograma, hemograma completo, fosfatase alcalina, provas de função hepática, PTH e rPTH, vitamina D [25(OH)-D e 1,25$(OH)_2$-D], função tiroideia, eletroforese de proteínas;
2. Urina de 24h com excreção de cálcio e depuração de creatinina;
3. Outros exames complementares de diagnóstico
   - ECG (diminuição do QT);
   - Raio-X de tórax e das mãos e DEXA;
   - Ecografia renal.

Etiologia

A. Avaliação das causas de hipercalcémia

1. Hiperparatiroidismo primário, secundário e terciário
   - Hiperparatiroidismo primário (adenoma, hiperplasia e carcinoma) familiar (MEN tipo 1 e 2) e não familiar;
   - Hiperparatiroidismo secundário (doença renal crónica);
   - Hiperparatiroidismo terciário – produção autónoma de PTH (doença renal crónica com muitos anos de evolução e hiperplasia das paratiroides).
2. Hipoparatiroidismo
   - Malignidade primária (produção de rPTH [cancro do pulmão, esófago, células renais, ovário e bexiga]; excesso de 1,25(OH)2-D [produção aumentada nos linfomas ou por défice da 24-hidroxilase]);
   - Malignidade secundária (metástases ósseas líticas [cancro da mama, mieloma múltiplo];
   - Excesso de vitamina D (sarcoidose e outras doenças granulomatosas, linfomas);
   - Medicamentos (diuréticos tiazídicos, lítio, nutrição parentérica, estrogénios/anti-estrogénios e testosterona, síndrome de leite-alcali, toxicidade por vitamina A, intoxicação por alumínio [na doença renal crónica], aminofilina e teofilina);
   - Distúrbios endócrinos não-paratiroideus (tirotoxicose, feocromacitoma, insuficiência supra-renal aguda, VIPoma, imobilização).
3. Níveis inadequados de PTH por alteração do *set-point*
   - Hipercalcémia hipocalciúrica familiar benigna.

Tratamento

Tratamento em todos os doentes com cálcio >14 mg/dL (3,5 mmol/L), mesmo que assintomáticos.

1. Hipercalcémia ligeira
   - Sem necessidade de tratamento imediato;
   - Retirar medicação desencadeante e evitar a inatividade, quando possível;
   - Hidratação oral com 1,2-1,6 L de água por dia para evitar nefrolitíase.
2. Hipercalcémia moderada
   - Mesmas que para a hipercalcémia ligeira;
   - Um aumento agudo sintomático deve ser tratado com hidratação endovenosa e bifosfonados.
3. Hipercalcémia grave
   - Hidratação endovenosa com soro isotónico a 200-300 ml/h para obter débito urinário de 100-150 ml/h;
   - Calcitonina a 4 UI/kg, intramuscular ou subcutânea. Se responder, esta pode ser repetida a cada 6-12h (4-8 UI/kg);
   - Bifosfonados – ácido zolendrónico (4 mg, endovenoso, durante 15 min) ou pamidronato (60-90 mg em 2h);
   - Considerar hemodiálise para valores de 18-20 mg/dL (4,5 to 5 mmol/L) e se sintomas neurológicos.
4. Tratar a causa desencadeante
   - Hiperparatiroidismo primário
     - A cirurgia é o tratamento de escolha nos doentes que cumpram os seguintes critérios: cálcio sérico >1 mg/dL (0,25 mmol/L) acima do limite superior; complicações (nefrolitíase, erosões ósseas), episódio agudo com hipercalcémia com risco de vida, *clerance* da creatinina diminuída (<60 ml/min), redução da densidade mineral óssea (T < - 2,5), idade <50 anos;
     - A cirurgia também é uma opção no hiperparatiroidismo terciário;
     - Calcimimético (cinacalcet) nos doentes com hipercaliémia grave.
   - Malignidade
     - Glucocorticoides (hidrocortisona 120 mg/dia, dividido em 3 doses) e restrição de cálcio na dieta no caso de linfomas, mieloma múltiplo ou doenças granulomatosas (ex. sarcoidose);
     - Bifosfonados (conforme indicado acima), dando preferência ao ácido zolendrónico. O ibandronato também pode ser usado, na dose de 2 mg, endovenoso, durante 2 h;
     - Denosumab quando não há resposta aos bifosfonados ou quando o seu uso não é aconselhado (ex. doença renal crónica). Deve ser dado 120 mg, subcutânea, semanalmente durante 4 semanas e depois mensalmente.

Hipofosfatémia

Liliana Pedro (CHUA)

Definição

Diminuição do valor sérico de fósforo abaixo de 2,5 mg/dL (0,80 mmol/L). Esta é grave se for abaixo de 1 mg/dL (0,32 mmol/L).

Critérios de referenciação à consulta

1. Hipofosfatémia grave e/ou sintomática.

Avaliação inicial

Hipofosfatémia crónica geralmente relacionada com excreção renal alterada, sendo o mecanismo mais comum.

A. Etiologia

Devida a 4 mecanismos que podem coexistir:

- Diminuição do aporte;
- Absorção intestinal alterada;
- Redistribuição para as células ou osso;
- Perdas renais.

B. História clínica

- Antecedentes pessoais, nomeadamente diabetes *mellitus* insulino-tratada e VIH;
- Hábitos (alcoolismo e dieta);
- História medicamentosa;
- Dor óssea e/ou fraturas, fraqueza muscular, astenia;
- Alto índice de suspeição.

C. Exame físico

Manifestações clínicas geralmente apenas na hipofosfatémia grave (<1 mg/dL).

- Encefalopatia, desorientação, letargia, défices neurológicos focais (disartria, nistagmo, parestesias, hiporreflexia, …);
- Cardiomiopatia dilatada, arritmias;
- Osteomalácia, dor à palpação dos ossos.

D. Avaliação analítica

1. Albumina, cálcio, fósforo, magnésio, PTH, vitamina D, hemograma completo, creatina quinase, ureia, creatinina;
2. Urina de 24h com excreção de fósforo

$$FE_{PO4} = \frac{Fosfato\ urinário\ x\ creatinina\ sérica}{Fosfato\ sérico\ x\ creatinina\ urinária}$$

Na hipofosfatémia com resposta renal normal a $FE_{PO4} < 5\%$.
Valores mais elevados são sugestivos de excreção renal de fósforo aumentada.

3. **Outros exames complementares de diagnóstico**
   - Gasometria arterial;
   - ECG;
   - Rx (mãos e ossos longos) e densitometria óssea;
   - Ecografia ao pescoço (adenoma das glândulas paratiroides).

Etiologia

A. Avaliação das causas de hipofosfatémia

1. Redução da reabsorção renal

- **Dependente de PTH/rPTH:** hiperparatiroidismo primário, hiperparatiroidismo secundário (défice ou resistência à vitamina D, malabsorção ou défice de cálcio, síndrome de Bartter, hipercalciúria renal com hipomagnesémia autossómica recessiva); hipercalcémia da malignidade dependente de rPTH; Hipocalciúria hipercalcémica familiar;

- **Independente de PTH/rPTH:** excesso de FGF-23 (raquitismo hipofosfatémico ligado ao X, hipofosfatémia autossómica recessiva, raquitismo hipofosfatémico autossómico domimante, síndrome de osteomalácia induzida por tumor, síndrome de McCune-Albright, síndrome do nevo epidermoide); doença renal intrínseca (síndrome de Fanconi, cistinose, doença de Wilson, mutações no NaPi-2a ou NaPi-2c); outras doenças sistémicas (diabetes *mellitus* mal controlada, alcoolismo, hiperaldosteronismo, hipomagnesémia, amiloidose, síndrome hemolítico-urémica, recessão hepática parcial ou transplante renal, reaquecimento ou hipertermia induzida);
- **Medicamentos ou toxinas:** etanol; acetazolamida e outros diuréticos; glucocorticoides ou estrogénios em doses altas; metais pesados (chumbo, cádmio, óxido de ferro sacarosado); tolueno e N-metilformamida; cisplatina, fosfamida, forcarnet e rapamicina.

2. Absorção intestinal diminuída

- Antiácidos com alumínio;
- Sevelâmero.

3. Entrada de fósforo no meio intracelular

- Glucose endovenosa;
- Insulinoterapia para hiperglicémias prolongadas ou cetoacidose diabética;
- Catecolaminas (adrenalina, dopamina, albuterol);
- Alcalose respiratória aguda;
- Síndrome choque tóxico e sépsis por Gram-negativos;
- Acidose e realimentação após fome;
- Queimaduras;
- Proliferação celular aumentada: crise blástica leucémica, eritropoietina intensiva ou outros fatores de crescimento.

4. Formação óssea aumentada

- Após paratiroidectomia;
- Doença de Paget e tratamento de défice de vitamina D;
- Metástases osteoblásticas.

Tratamento

Em Portugal não existem suplementos orais de fósforo.

1. Hipofosfatémia assintomática

Nos doentes com perdas mínimas de fósforo e reservas adequadas pode não ser necessário tratamento.

Dieta rica em fósforo: produtos lácteos, carne, feijão, enlatados.

2. Hipofosfatémia grave e/ou sintomática

Nos que tenham reservas baixas (alcoólicos ou nos doentes malnutridos), nos com perdas gastrointestinais ou renais elevadas, deve ser feita reposição.

- Reposição endovenosa (entre 4 a 8 horas) dependente do valor sérico:
  - **Entre 2,5 e 1,6 mg/dL,** administrar 12 mmol;
  - **Entre 1,5 e 1,1 mg/dL,** administrar 24 mmol;
  - **Se inferior a 1 mg/dL**, administrar 48 mmol.

3. Tratar a causa desencadeante

- **Hiperparatiroidismo por défice de vitamina D:** reposição de vitamina D e cálcio;
- **Mutações genéticas ou doenças tubulares renais:** diuréticos tiazídicos;
- **Cirurgia no hiperparatiroidismo primário**;
- **Osteomalácia oncogénica:** excisão do tumor.

Hiperfosfatémia

Liliana Pedro (CHUA)

Definição

Aumento do valor sérico de fósforo acima de 4,5 mg/dL (1,45 mmol/L). Esta é grave se for acima de 7 mg/dL (6,5 mg/dL na doença renal crónica).

Critérios de referenciação à consulta

1. Hiperfosfatémia grave e/ou sintomática;
2. Se doença renal crónica, referenciar a Nefrologia.

Avaliação inicial

Descartar **pseudohiperfosfatémia** – sangue hemolisado, hiperglobulinémia (ex. mieloma múltiplo), hiperlipidémia, hiperbilirrubinémia e terapêutica com heparina ou alteplase.

Avaliar a função renal para exclusão de doença renal crónica.

A. Etiologia

Devida a 2 mecanismos que podem coexistir:

- Excreção renal alterada;
- Excesso de fósforo extracelular (sobrecarga).

B. História clínica

- Antecedentes pessoais, nomeadamente doença renal crónica, neoplasias, endocrinopatias (pseudo e hipoparatiroidismo);
- Trauma, queimaduras, imobilização prolongada;
- Hábitos: dieta, medicação (quelantes de fósforo, fosfato de potássio, antiácidos, bifosfonados, laxantes e enemas, suplementos nutricionais).

C. Exame físico

Manifestações clínicas geralmente devidas à hipocalcémia concomitante pela formação de precipitados de fosfato de cálcio.

- Medicação de tensão arterial: hipotensão;
- Sintomas de hipocalcémia;
- Exame oftalmológico: cataratas.

D. Avaliação analítica

1. Albumina, cálcio, fósforo, magnésio, ionograma, PTH, vitamina D, hemograma completo, creatinina, ureia, perfil lipídico;
2. Urina de 24h com excreção de fósforo (tipicamente com FE_{PO4} >15%);
3. **Outros exames complementares de diagnóstico**

- ECG (prolongamento do QT);
- Raio-X dos ossos longos e densitometria óssea no hiperparatiroidismo secundário;
- Ecografia renal na doença renal crónica;
- TC para avaliação de calcificações vasculares, nomeadamente coronárias.

Etiologia

A. Avaliação das causas de hiperfosfatémia

1. Excreção renal alterada

- Insuficiência renal;
- Hipoparatiroidismo: alteração no desenvolvimento; autoimune; após cirurgia ou radiação no pescoço; mutações ativadoras do recetor CaSR;

- Supressão das glândulas paratiroides: hipercalcémia independente das paratiroides (intoxicação por vitamina A ou D, sarcoidose e outras doenças granulomatosas, metástases osteolíticas, imobilização, síndrome do leite-alcali); hipomagnesémia ou hipermagnesémia grave;
- Pseudohipoparatiroidismo;
- Acromegália;
- Calcinose tumoral;
- Terapêutica com heparina.

2. Excesso de fósforo extracelular (sobrecarga)

- Administração rápida de fosfato exógeno (laxantes, enemas);
- Necrose ou lesão celular extensa: lesão de esmagamento; rabdomiólise; hipertermia; hepatite fulminante; terapêutica citotóxica; anemia hemolítica grave; síndrome de lise tumoral;
- Translocação extracelular de fosfato: acidose metabólica (cetoacidose diabética) e respiratória.

Tratamento

1. Hiperfosfatémia assintomática

Nos doentes assintomáticos em casos de hiperfosfatémia aguda pode não ser necessário tratamento.

- Expansão de volume com soro fisiológico e diurético de ansa.

2. Hiperfosfatémia crónica

- Quelantes de fósforo: acetato e carbonato de cálcio (não exceder 1500 mg de cálcio por dia), sevelâmero;
- Hidróxido de alumínio (pouco usado devido aos efeitos secundários): 300-600 mg com as refeições;
- Hemodiálise na hiperfosfatémia grave e/ sintomática.

3. Doença renal crónica

- Dieta pobre em fósforo;
- Quelantes de fósforo;
- Calcimiméticos (cinacalcet): 30 a 180 mg/dia;
- Hemodiálise.

4. Tratar a causa desencadeante e complicações

- Cirurgia em casos de hiperparatiroidismo terciário;
- Cirurgia para remoção de depósitos de fosfato de cálcio.

Hipoparatiroidismo Primário

Nina Fernandes (CHUA)

1. Definição

Diminuição da secreção de paratormona (PTH) por falência das 4 paratiroides. É uma doença rara que pode ser permanente ou reversível.

2. Critérios de referenciação à consulta de Medicina

Défice de PTH com ou sem alterações do metabolismo fosfo-cálcio.

3. Avaliação inicial

A. Etiologia

1. **Congénito:** condições raras, geralmente identificadas na infância, que determinam agenésia ou hipoplasia congénita das paratiroides. Incluem a Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Kenney-Caffey, Síndrome de Kearns-Sayre, Síndrome de Barakat, mutações associadas ao cromossoma X e condições autossómicas recessivas ou dominantes isoladas.

2. **Adquirido** (mais frequente)
   2.1. **Cirurgia:** tiroidectomia total, paratiroidectomia, *hungry bone syndrome* (transitório);
   2.2. **Radiação** da face, pescoço ou mediastino;
   2.3. **Autoimune**, geralmente associado a outras patologias autoimunes – síndrome poliglandular autoimune tipo 1;
   2.4. **Sobrecarga de iões:** ferro – talassémia *major*, hemocromatose; cobre – doença de Wilson; hipermagnesémia e hipomagnesémia; deposição de alumínio nos doentes hemodialisados crónicos;
   2.5. **Infiltração** das paratiroides: hemocromatose, doença de Wilson, metástases, doenças granulomatosas, amiloidose, sífilis, esclerose sistémica.

B. História clínica

- **Clínica** sugestiva de hipocalcémia (atenção que nem todos os doentes têm hipocalcémia significativa ou sintomática) e hipoparatiroidismo: queixas neuromusculares, fadiga e cansaço, ansiedade e depressão;
- **Antecedentes pessoais**, com particular incidência em doenças congénitas, cirurgias ou radiação cervical prévia, e patologias que poderão estar associadas ao hipoparatiroidismo. História de urolitíase (pela calciúria) e de infeções de repetição. Apurar fármacos que interfiram com o metabolismo fosfo-cálcico;
- **Antecedentes familiares** de hipoparatiroidismo.

C. Exame físico

- Suspeita de doença congénita: dismorfismos faciais ou das mãos, outras malformações congénitas;
- Sinais sugestivos de hipocalcémia ou suas complicações, doença sistémica (neoplásica, autoimune, infiltrativa, com excesso de iões…), cirurgia cervical prévia ou de radiação.

4. Abordagem diagnóstica

Deve ser considerado o diagnóstico de hipoparatiroidismo num doente com hipocalcémia e valores inapropriadamente baixos de PTH.

A. Avaliação Analítica | Imagiológica

- **Confirmação de diagnóstico:** doseamento de PTH, cálcio (ionizado ou corrigido à albumina) e fósforo;
- **Exclusão de complicações:** função renal e cálculo de taxa de filtração glomerular, excreção urinária de cálcio na urina de 24H, ecografia renal se queixas de urolitíase e/ou agravamento da função renal;
- **Exclusão de causas adquiridas** (ajustar à suspeita clínica): doseamento de vitamina D, magnésio, função tiroideia, enzima de conversão da angiotensina, estudo autoimune, estudo da cinética do ferro e cobre, estudos treponémicos e não treponémicos, estudo de neoplasia oculta…

  ➜ **Na confirmação de causa adquirida, dirigir o restante estudo à suspeita clínica**

B. Estudo genético

Se causa não esclarecida. Caso se confirme doença genética de base, a família poderá ter indicação de rastreio.

5. Abordagem terapêutica

A. Quem tratar

- **Tratar** todos os pacientes com hipoparatiroidismo se:
  1. Sintomas de hipocalcémia e/ou;
  2. Cálcio corrigido para a albumina <8,0 mg/dL ou cálcio ionizado <1,00 mmol/L;
- **Ponderar** tratar doentes com hipoparatiroidismo se apresentarem um valor intermédio entre o *cutoff* do ponto 2) e o limite inferior do laboratório. O objetivo é avaliar se a terapêutica melhora o seu estado geral e qualidade de vida.

B. Qual o alvo

1. Resolução dos sintomas de hipocalcémia;
2. Calcémia dentro do alvo.

C. Como tratar

Não há evidência em estudos clínicos randomizados sobre como melhor tratar o hipoparatiroidismo crónico.

Em geral: análogos ativados de vitamina D + suplementos de vitamina D (calciferol ou colecalciferol) + suplemento oral de cálcio.

1. Como iniciar os análogos ativados de vitamina D:

Medicação	Dose habitual	Tempo de início de ação (dias)	Duração de ação (dias)
Calcitriol (1,25(OH)$_2$D$_3$)	0,25-2,0 mcg 1 ou 2x por dia	1 - 2	2 - 3
Alfacalcidol (1alfa(OH)D$_3$)	0,5-4,0 mcg 1x por dia	1 - 2	5 - 7

2. Ajustar as doses dos análogos para os alvos pretendidos
   - 2.1. Se hipercalcémia (sintomática ou não), reajustar dose – reduzir 0,25 mcg se calcitriol, 0,5 mcg se alfacalcidol;
   - 2.2. Os ajustes devem ser feitos de forma lenta e com um intervalo mínimo de 2-3 dias, em particular nos casos que querem altas doses de fármacos;
   - 2.3. Se os sintomas forem mínimos ou a alteração metabólica ligeira, o intervalo de ajuste de dose pode ser aumentado para semanas;
3. Associar **suplementação de vitamina D** (idealmente colecalciferol) na dose de 400 a 800 IU (10 a 20 mcg), em doentes sob análogos de vitamina D;
4. Suplementos orais de cálcio:

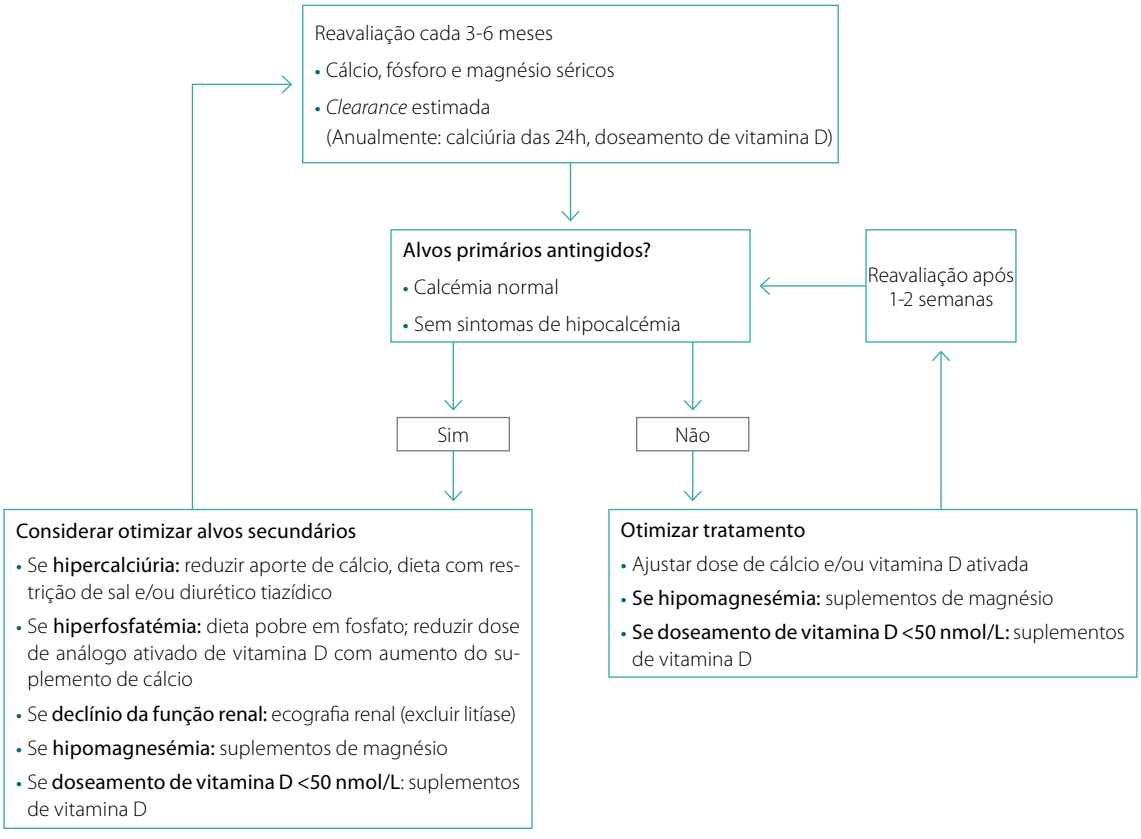
Globalmente, deve cumprir **dieta rica em produtos com cálcio.**

As doses dos suplementos de cálcio devem rondar a dose diária total de 800 a 2000 mg de cálcio elementar, fracionada ao longo do dia.

Medicação	Dose habitual	Como
Carbonato de cálcio	500 mg, às 3 principais refeições	Administrar com comida

Rever terapêuticas que induzam hipocalcémia ou hipomagnesémia: diuréticos de ansa, tiazídicos, corticoides, bifosfonatos, inibidores da bomba de protões, fármacos quimioterápicos (cisplatina, 5-fluorouracilo, leucovorina).

6. Seguimento



7. Critérios de referenciação a outras especialidades

a. Se **suspeita de causa congénita,** encaminhar a consulta de Doenças Raras do hospital de referência. Deverá ser, igualmente, encaminhado a Consultas de Especialidade relacionadas com o envolvimento de outros órgãos ou sistemas;

b. Se for identificada uma **causa adquirida passível de tratamento** (excluem-se aqui os casos de iatrogenia por cirurgia e radiação), encaminhar a Consulta específica relacionada com a causa de base;

c. Ponderar referenciação a Consulta de Endocrinologia, se a **causa não estiver esclarecida** ou se o **controlo metabólico for difícil de atingir.**

8. Critérios de alta da consulta de Medicina

Os seguintes parâmetros deverão estar presentes

1. Identificação da causa do hipoparatiroidismo. Caso a causa não tenha sido completamente esclarecida e o doente tenha sido referenciado a Consulta de Endocrinologia, aguardar confirmação desse seguimento;
2. Doseamentos de cálcio sérico normais e ausência de sintomas, com terapêutica crónica estável;
3. Ausência de complicações (ou as mesmas estão controladas, estabilizadas e com acompanhamento médico);
4. Motivação para continuação da terapêutica instituída e vigilância de sintomas de hipo ou hipercalcémia;
5. Seguimento assegurado no médico assistente.

Hiperparatiroidismo Primário

Nina Fernandes (CHUA)

1. Definição

Hipercalcémia com PTH elevada ou inapropriadamente normal.

2. Critérios de referenciação à consulta de Medicina

- Suspeita de hiperparatiroidismo primário com hipercalcémia grave, sintomática e/ou com lesão de órgão-alvo;
- Suspeita de doença hereditária.

3. Avaliação inicial

A. Etiologia

1. **Fatores de risco:** radiação da cabeça e pescoço na infância, utilização prolongada de lítio;
2. Transmissão
   - 2.3. **Esporádico**;
   - 2.4. Hereditário: MEN 1 (hiperparatiroidismo primário, tumores da hipófise e pâncreas); MEN 2A (hiperparatiroidismo primário, carcinoma medular da tiroide e feocromocitoma), Síndrome hiperparatiroidismo-tumor da mandíbula, hipercalcémia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo isolado familiar;
3. Causas
   - 3.1. **Adenoma paratiroideu (mais frequente – 80-85%)**;
   - 3.2. **Hiperplasia das paratiroides**;
   - 3.3. **Carcinoma paratiroideu.**

B. História clínica + exame objetivo

- Maioria assintomático. Avaliar **clínica sugestiva** – mnemónica inglesa "painful *bones*, renal *stones*, abdominal *groans* and psychic *moans*":
  - **Osteoarticular:** dores ósseas, osteoporose, elevado risco de fraturas, osteíte fibrosa quística (raro), fraqueza, cansaço;
  - **Renal:** litíase, nefrocalcinose, disfunção renal;
  - **Abdominal:** obstipação, pancreatite, úlcera péptica;

- **Neuropsiquiátrico**: síndrome depressiva, ansiedade, alterações cognitivas;
- **Outras:** hipertensão arterial, aumento da mortalidade cardio e cerebrovascular.

• **Antecedentes pessoais**

- Exclusão de síndromes hereditárias – pensar se <30 anos, história familiar de hipercalcémia, tumores neuroendócrinos;
- História de complicações de hipercalcémia e hiperparatiroidismo. Exclusão de doença renal crónica terminal (hiperparatiroidismo terciário);
- Medicação habitual – lítio, bisfosfonatos, tiazidas, vitamina D;

• **Antecedentes familiares** de hiperparatiroidismo ou síndromes hereditárias.

4. Abordagem diagnóstica

Considerar o diagnóstico de hiperparatiroidismo primário num doente com hipercalcémia e valores altos ou inapropriadamente normais de PTH. É mais frequente na mulher, com pico de diagnóstico na sétima década.

A. Avaliação analítica | Imagiológica

• **Confirmação de diagnóstico:** o diagnóstico é bioquímico - doseamento de PTH, cálcio (idealmente o ionizado) e fósforo. Avaliar, também, função tiroideia, função renal e vitamina D;

• **Exclusão de complicações**:

- **Renal:** função renal com cálculo de depuração de creatinina, excreção urinária de cálcio na urina de 24H, radiografia abdominal/ecografia renal se queixas de urolitíase e/ou agravamento da função renal;
- **Osteoarticular:** osteodensitometria;
- **Cardiovascular:** ponderar eletrocardiograma e ecocardiograma, se hipertensão arterial;

• **Confirmação da patologia nas paratiroides** (não é obrigatório; pedir se indicação cirúrgica):

- **Ecografia da tiroide e paratiroides:** 1ª linha;
- **TC ou RM das paratiroides:** se ecografia não confirmatória;
- Cintigrafia com sestamibi: confirmação funcional de diagnóstico, identificação de paratiroide ectópica.

B. Estudo genético

Se suspeita de síndrome hereditária. Caso seja confirmado, a família poderá ter indicação de rastreio.

5. Abordagem terapêutica e seguimento

Cirurgia (paratiroidectomia)

1. Doença **sintomática**;
2. Doença **assintomática**, se (*vide* tabela):

Variável	Critérios para cirurgia
Calcémia	>1,0 mg/dL acima do limite superior do normal*
Depuração de creatinina	TFG <60 mL/min
Densidade mineral óssea	T *score* inferior a -2,5 em qualquer localização e/ou fratura patológica
Idade	<50 anos

* Se calcémia >14 mg/dL, ponderar internamento

• Considerar **comorbilidades** e **preferência** do doente, **experiência** da equipa cirúrgica;

• Considera-se **cura** do hiperparatiroidismo primário, se normalização da homeostase do cálcio >6 meses após cirurgia.

Vigilância (sem critérios para cirurgia)

Variável	Monitorização	Tratamento médico
Calcémia	Anualmente	Cinacalcet; rever fármacos que causem hipercalcémia
Depuração de creatinina	Anualmente	---
Densidade mineral óssea	Cada 1-2 anos. Avaliar punho, colo do fémur e lombar	Abordagem da osteoporose com bisfosfonatos
Outros	<50 anos	Níveis adequados de vitamina D e de ingesta de cálcio*

* quando inadequados, exacerbam atividade paratiroideia

6. Critérios de referenciação a outras especialidades

a. Se **suspeita de formas hereditárias,** encaminhar a consulta de Doenças Raras e Endocrinologia;

b. Se **indicação cirúrgica,** encaminhar a consulta de Cirurgia;

c. Encaminhar a **centro de referência,** caso haja limitações locais no diagnóstico bioquímico, localização, preparação pré-operatória ou tratamento cirúrgico adequado.

8. Critérios de alta da consulta

Cura do hiperparatiroidismo, com seguimento assegurado no médico assistente.

Hipovitaminose D

Nina Fernandes (CHUA)

1. Definição

Hipovitaminose D clínica (raro): hipocalcémia e/ou hipofosfatémia + raquitismo (crianças) ou osteomalácia (adultos). **Hipovitaminose D subclínica:** associada a osteoporose, aumento do risco de quedas e fraturas.

O valor de 25-hidroxivitamina D considerado ideal é controverso, mas globalmente aceita-se que seja 30-40 ng/mL. **Abaixo de 20 ng/mL é subótimo para a saúde óssea.**

2. Critérios de referenciação à consulta de Medicina

Hipovitaminose D clínica ou secundária a doença.

3. Avaliação inicial

A. Fatores de risco | Etiologia

Défice nutricional | Baixa síntese cutânea	Síntese e catabolismo anormais da vitamina D
Idosos, crianças, adultos saudáveis no inverno, doentes hospitalizados/ institucionalizados, pele morena, pouca exposição solar, obesos	Doença hepática
Doença renal crónica	Fármacos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, isoniazida, teofilina, rifampicina, corticoides em alta dose
Doença gastrointestinal: síndromes de má-absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca…	Doença renal crónica em estadio avançado
Bypass gástrico: cirurgia bariátrica, gastrectomia	Síndrome nefrótica
Fibrose quística	
Queimaduras extensas	

B. História clínica + exame objetivo

- **Antecedentes pessoais**: contexto epidemiológico e clínico favorável para hipovitaminose D, osteoporose, doenças crónicas, cirurgia gástrica;
- **Medicação** habitual;
- **Antecedentes familiares** de raquitismo, osteomalácia ou défice de vitamina D.
  NOTA: A maioria dos doentes com défice de vitamina D ligeiro a moderado (entre 15-20 ng/mL) e assintomática. Com défice severo e prolongado, podem surgir sintomas de hiperparatiroidismo secundário.

4. Abordagem diagnóstica

A. Quem rastrear

- Doentes de **alto risco** para hipovitaminose D;
- **Grávidas obesas** ou com **outros fatores de risco**;
- Doentes de baixo risco para défice de vitamina D **não têm** indicação para rastreio.

B. Que exames pedir

- **Exames analíticos:** doseamento de 25-hidroxivitamina D. Se **<10 ng/mL** (alguns autores defendem **entre 10 e 20 ng/mL**), pedir: cálcio e fósforo séricos, fosfatase alcalina, PTH, ureia, creatinina, anticorpos anti-transglutaminase;
- **Radiografias**: se dor óssea, para exclusão de fraturas;
- Não há indicação para osteodensitometria de rotina em doentes apenas com défice de vitamina D.

5. Tratamento

Dieta

- Doentes de **baixo risco** para défice de vitamina D;
  Devem ingerir uma dose diária total de vitamina D entre 600-800 UI, para prevenção da hipovitaminose.

Suplementação de vitamina D

- Doentes com **hipovitaminose D:** Se 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL, devem iniciar suplementação, idealmente com **colecalciferol.**

<10 ng/mL	10-20 ng/mL	20-30 ng/mL
50 000 UI oral 1x/semana (ou equivalente) durante 6-8 semanas, seguido de 800 UI/dia	800-1000 UI/dia	Ingesta diária de 600-800 UI (= doentes de baixo risco)

- Se doença renal ou hepática crónica ou se a suplementação com vitamina D não for o suficiente: utilizar metabolitos da vitamina D **(calcitriol).**

Cálcio

Dose diária total (dieta + suplementos):

- **1000 mg,** nos adultos dos 19 aos 70 anos;
- **1200 mg,** nas mulheres dos 51 aos 70 anos e adultos ≥71 anos;
- **Limite superior: 2000-2500 mg/dia** (mas pode ser necessário >4 g/dia nas síndromes de má-absorção).

6. Seguimento

Repetir doseamento de 25-hidroxivitamina D, 3 a 4 meses após o início da terapêutica de manutenção para o valor-alvo pretendido (geralmente 30-50 ng/mL).

7. Critérios de referenciação a outras especialidades

a. Encaminhar para Consulta de Ortopedia, se fratura que requeira eventual abordagem cirúrgica;

b. Se identificada doença crónica subjacente ao défice de vitamina D, encaminhar consoante a etiologia identificada.

8. Critérios de alta da consulta

- Normalização do doseamento de vitamina D;
- Exclusão ou orientação de causas secundárias e de osteoporose;
- Seguimento assegurado no médico assistente.

Osteoporose

Nina Fernandes (CHUA)

1. Definição

Critérios da OMS (homens >50 anos e mulheres pós-menopausa).

Categoria	Densidade mineral óssea (DMO)*
Normal	DMO espinhal ou anca até 1,0 desvios-padrão abaixo da referência média (T-*score* ≥ -1,0)
Baixa massa óssea (Osteopénia)	DMO espinhal ou anca entre 1,0 e 2,5 desvios-padrão abaixo da referência média (T-*score* < -1,0 e > -2,5)
Osteoporose	DMO espinhal ou anca ≥2,5 desvios-padrão abaixo da referência média (T-*score* ≤ -2,5)
Osteoporose estabelecida/severa	DMO ≥2,5 desvios-padrão abaixo da referência média + uma ou mais fraturas de fragilidade

* definida pela osteodensitometria (DEXA): coluna lombar, fémur, colo do fémur

2. Critérios de referenciação à consulta de Medicina

Osteoporose severa ou suspeita de secundária a doença sistémica.

3. Avaliação inicial

A. Fatores de risco

- Alcoolismo, tabagismo, consumo de cafeína, história familiar de fratura osteoporótica, história pessoal de fratura, défice de hormonas gonadais, imobilismo e sedentarismo, >idade, baixo índice de massa corporal, baixo aporte de cálcio ou vit. D, raça caucasiana ou asiática.

B. Etiologia

1. **Primária**: pós-menopausa, associada à idade;
2. **Secundária** (até 30% dos casos de osteoporose em mulheres pós-menopáusicas):

Patologias médicas	Medicação
Doenças do SNC: epilepsia, esclerose múltipla, Parkinson, AVC…	**Antiepilépticos** (fenobarbital, fenitoína)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	**Quimioterapia,** Ciclosporina, Metotrexato, Tacrolimus
Doenças endócrino-metabólicas: Addison, Cushing, hemocromatose, **hiperparatiroidismo primário,** hipertiroidismo, tireotoxicose, DM 1	**Glicocorticoides,** excesso de hormonas tiroideias
Perturbações gastrointestinais: doença celíaca, *bypass* gástrico, doença inflamatória intestinal, má absorção, cirrose biliar primária	**Inibidores da bomba de protões**
Doenças hematológicas: hemofilia, leucemias e linfomas, **mieloma múltiplo**, drepanocitose, talassémia *major*	Pioglitazona
Perturbações nutricionais: alcoolismo, anorexia nervosa/bulimia, desnutrição, excesso de vit. A, **défice vit. D**	Agonistas e antagonistas da GnRH, Depo-medroxiprogesterona, Tamoxifeno
Doença renal crónica	Heparina
Doenças reumatológicas sistémicas: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico	**Lítio, Inibidores da recaptação de serotonina**

C. História clínica + exame objetivo

- **Antecedentes pessoais:** fatores de risco para osteoporose, doenças crónicas associadas a osteoporose secundária, história de fraturas prévias e contexto;
- **Medicação** habitual, nomeadamente se associada a osteoporose;
- **Antecedentes familiares** de osteoporose ou fraturas de fragilidade;
- **Cálculo do risco de fratura a 10 anos** através do **FRAX** (*Frature Risk Assessment Tool*): www.shef.ac.uk/FRAX.

4. Abordagem diagnóstica

A. Quem rastrear

Mulheres	Homens
Pós-menopáusicas ≥50 anos devem ser avaliadas clinicamente + cálculo do FRAX (ACE/ACE 2016)	Evidência atual é **insuficiente** para avaliar os benefícios e riscos do rastreio
Pós-menopáusicas ≥65 anos (USPSTF 2011)	**Ponderar** se: • >50 anos + fratura por trauma *minor* • >50 anos + causas secundárias para osteoporose • >70 anos (*National Osteoporosis Foundation*)
Pós-menopáusicas <65 anos com risco de fratura igual ou superior ao de uma mulher de 65 anos (USPSTF 2011)	

B. Como fazer o diagnóstico

- Avaliação clínica + cálculo do FRAX + osteodensitometria (*vide* Definição);
- Considerar marcadores de *turnover* ósseo na avaliação inicial e seguimento (formação óssea: fosfatase alcalina, fosfatase alcalina específica do osso, osteocalcina, C1NP ou P1NP; reabsorção óssea: hidroxiprolina urinária…) – quando elevados, maior risco de fratura.

C. Que outros exames pedir

- **Exames analíticos básicos** (despiste de causas frequentes de **osteoporose secundária** e avaliação da presença de **contra-indicações** para terapêutica medicamentosa): função renal, cálcio corrigido e fósforo, PTH, vitamina D, eletroforese de proteínas;
- **Radiografia da coluna lombar e colo do fémur**: se suspeita de fratura;
- Assumir causa primária **apenas após exclusão** de causas secundárias ➔ se suspeita, fazer **estudo dirigido.**

5. Tratamento

A. Abordagem fundamental da saúde óssea

Vitamina D	Cálcio	Estilos de vida
Valor-alvo ≥30 ng/mL (ideal 30-50 ng/mL)	Ingesta adequada de cálcio	Reduzir ingesta de álcool, cessação tabágica
Suplementação, se necessário: 1000-2000 UI/dia	Suplementação, se necessário: total diário de 1200 mg	Redução do peso, exercícios de equilíbrio e resistência, considerar fisioterapia
Certas causas secundárias podem requerer doses maiores de suplementação		Prevenção de quedas

B. Terapêutica medicamentosa | Seguimento (*vide* algoritmo)

C. Duração de tratamento

Fármaco	Posologia | Situação clínica	Duração
Teriparatide	---	Até 2 anos
Bisfosfonatos	Orais | Risco moderado	Considerar suspensão após 5 anos de estabilidade
	Orais | Alto risco	Considerar suspensão após 6 a 10 anos de estabilidade
	EV | Risco moderado	Considerar suspensão após 3 doses anuais
	EV | Alto risco	Considerar suspensão após 6 doses anuais
Denosumab	---	Não fazer pausa

O reinício dos bisfosfonatos deve ser considerado consoante a situação clínica (*vide* algoritmo).

6. Critérios de referenciação a outras especialidades

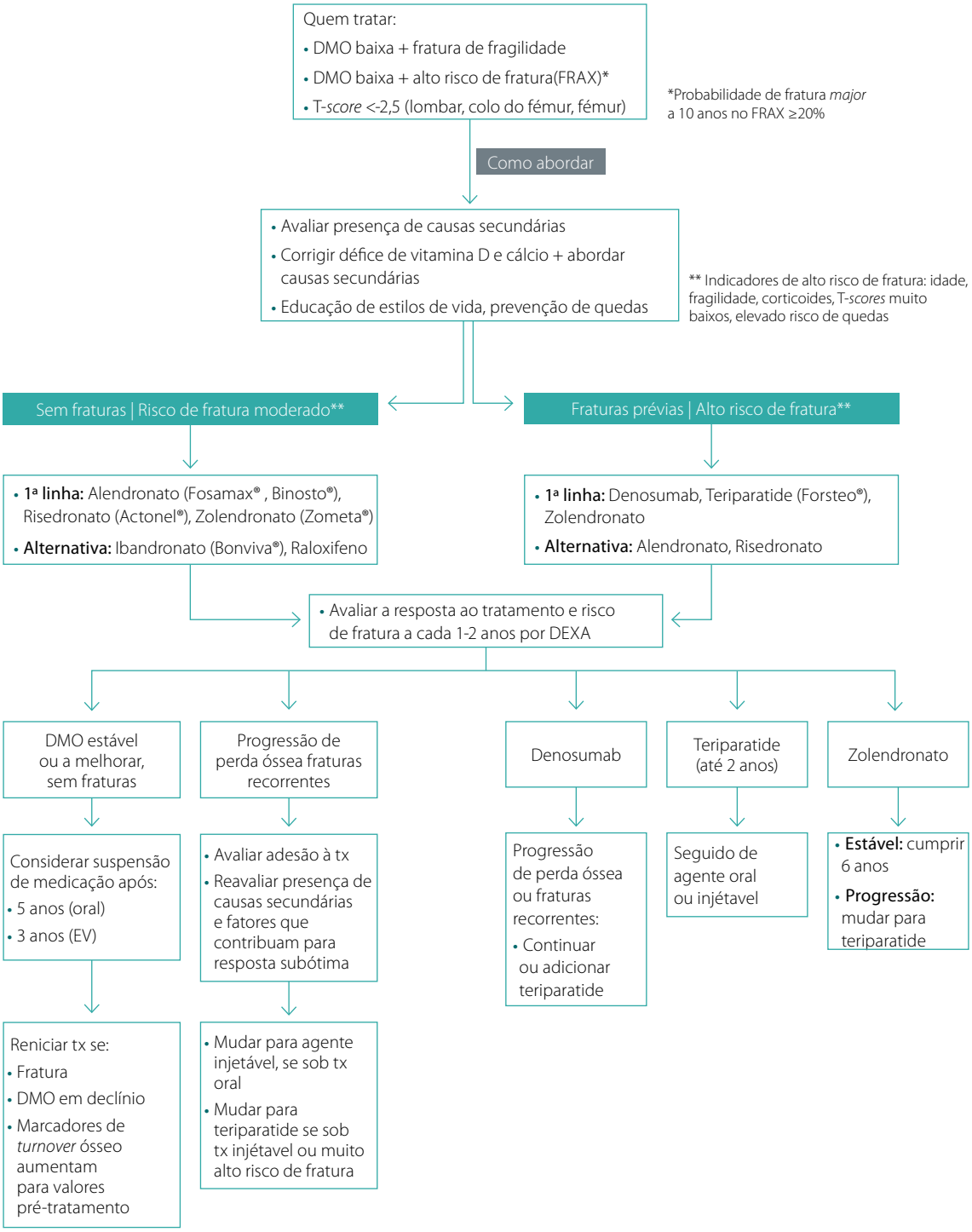
a. Encaminhar para Consulta de Ortopedia/Neurocirurgia, se fratura que requeira eventual abordagem cirúrgica;

b. Encaminhar para Consulta de Fisiatria, se indicação de fisioterapia;

c. Se causas secundárias, encaminhar consoante a etiologia identificada.

7. Critérios de alta da consulta

- Estabilidade clínica e da densidade mineral óssea com terapêutica em dose estável ou já na fase de suspensão;
- Exclusão ou orientação de causas secundárias;
- Seguimento assegurado no médico assistente.


Quem tratar:
• DMO baixa + fratura de fragilidade
• DMO baixa + alto risco de fratura(FRAX)*
• T-score <-2,5 (lombar, colo do fémur, fémur)
*Probabilidade de fratura major a 10 anos no FRAX ≥20%
Como abordar
• Avaliar presença de causas secundárias
• Corrigir défice de vitamina D e cálcio + abordar causas secundárias
• Educação de estilos de vida, prevenção de quedas
** Indicadores de alto risco de fratura: idade, fragilidade, corticoides, T-scores muito baixos, elevado risco de quedas
Sem fraturas | Risco de fratura moderado**
Fraturas prévias | Alto risco de fratura**
• 1ª linha: Alendronato (Fosamax® , Binosto®), Risedronato (Actonel®), Zolendronato (Zometa®)
• Alternativa: Ibandronato (Bonviva®), Raloxifeno
• 1ª linha: Denosumab, Teriparatide (Forsteo®), Zolendronato
• Alternativa: Alendronato, Risedronato
• Avaliar a resposta ao tratamento e risco de fratura a cada 1-2 anos por DEXA
DMO estável ou a melhorar, sem fraturas
Progressão de perda óssea fraturas recorrentes
Denosumab
Teriparatide (até 2 anos)
Zolendronato
Considerar suspensão de medicação após:
• 5 anos (oral)
• 3 anos (EV)
• Avaliar adesão à tx
• Reavaliar presença de causas secundárias e fatores que contribuam para resposta subótima
Progressão de perda óssea ou fraturas recorrentes:
• Continuar ou adicionar teriparatide
Seguido de agente oral ou injétavel
• Estável: cumprir 6 anos
• Progressão: mudar para teriparatide
Reiniciar tx se:
• Fratura
• DMO em declínio
• Marcadores de turnover ósseo aumentam para valores pré-tratamento
• Mudar para agente injetável, se sob tx oral
• Mudar para teriparatide se sob tx injétavel ou muito alto risco de fratura

Doença de Paget

Liliana Pedro (CHUA)

Definição

Distúrbio caracterizado pelo aumento da atividade osteoclástica com consequente aumento da formação desorganizada do tecido ósseo, em um ou mais locais do esqueleto, com risco aumentado de fraturas patológicas. As áreas mais frequentemente afetadas são o crânio, coluna, pélvis e os ossos longos dos membros inferiores. A prevalência é maior em homens e aumenta com a idade.

Critérios de referenciação à consulta

1. Doença de Paget confirmada ou alterações no Raio-X sugestivas;
2. Sinais ou sintomas de complicações da doença (musculoesqueléticos, neurológicos, cardiovasculares, metabólicos ou neoplasias).

Avaliação inicial

- Avaliação analítica com fosfatase alcalina (se possível, específica do osso – BFA);
- Raio-X das zonas mais frequentemente afetadas.

A. Etiologia

- Desconhecida, mas apresenta predisposição genética e ambiental.

B. História clínica

- Avaliar história familiar de Doença de Paget (positiva em 12,3-22,8%);
- Maioria dos doentes são assintomáticos; mas podem apresentar dor nos locais afetados, sendo esta constante, "surda", profunda, pode persistir ou agravar durante a noite;
- História de fraturas (fémur é o mais comum).

C. Exame físico

- Deformidades ósseas nos locais afetados, osteoartrite;
- Podem apresentar aumento do crânio com bosselamento frontal;
- Aumento da temperatura na pele acima do local ósseo envolvido;
- Hipoacúsia/surdez, platibasia, deformidade dos ossos da face, nos doentes com envolvimento do crânio.

D. Avaliação analítica

1. **Fosfatase alcalina** (preferência a de origem óssea), ureia, creatinina, ácido úrico, cálcio, fósforo, albumina, vitamina D, provas de função hepática. Tipicamente apenas apresentam aumento da fosfatase alcalina; hidroxiprolina em urina de 24h;
2. Marcador específico da formação óssea, como **propéptido N-terminal procolagénio tipo 1 (P1NP)**. Usado como alternativa à fosfatase alcalina, mas não é necessário ao diagnóstico.

- **Outros exames complementares de diagnóstico**
  - Raio-X do crânio, coluna, pélvis, e fémur (achados típicos incluem aumento ou expansão de um osso ou área do osso, espessamento cortical, lesões mistas esclerótidas/líticas, pseudofraturas);
  - Cintigrafia óssea (com tecnésio);
  - Biópsia do local afetado (apenas quando não há certeza do diagnóstico);
  - TC ou RM, se houver suspeita de neoplasia (ex. osteossarcoma).

Etiologia

A. Avaliação das causas de hipocalcémia

1. Fatores genéticos predisponentes
   - Mutação do SQSTM1 – mais frequentemente associada;
   - Mutações de CSF1, TNFRSF11A, TM7SF4 e OPTN;
   - Elevação da interleucina-6;
   - Resposta aumentada à vitamina D.
2. Fatores ambientais predisponentes
   - Infeção viral por paramixovírus, como o vírus sincicial respiratório.

Tratamento

1. Bifosfonados

Medicamento	Dose
Zolendronato*	5 mg, endovenoso, durante 15 minutos. Retratamento em 5 anos
Alendronato	40 mg/dia durante 6 meses. Retratamento entre 2 a 6 anos
Risedronato	30 mg/dia durante 2 meses. Retratamento entre 1 a 5 anos
Pamidronato	30 mg, endovenoso, em 3 dias consecutivos

* Tratamento de escolha

2. Calcitonina

Alternativa para os doentes que não toleram bifosfonados. Iniciar com 50-100 unidades/dia. Dose de manutenção com 50 unidades/dia ou 50-100 unidades a cada 1-3 dias (conforme tolerância).

3. Reposição de vitamina D

Nos doentes sob bifosfonados em risco de défice de vitamina D, deve ser feito uma dose única de calciferol de 100.000 unidades.

Patologia Tiroideia

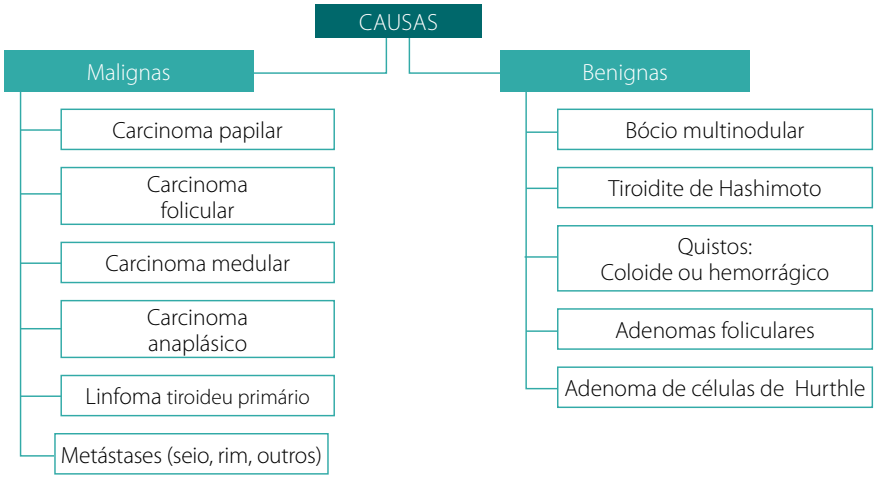
Patologia Nodular da Tiroide

Alexandra Ávila (CHUA)

Definição

A doença nodular da tiroide é uma das patologias mais comuns do sistema endócrino. Prevalência estimada de 5% ♀ e 1% ♂. A importância clínica dos nódulos da tiroide passa por excluir a sua malignidade, que ocorre em cerca de 4 a 6,5% das situações.

Os nódulos não palpáveis (incidentelomas 20-76%) que são identificados em exames diagnósticos realizados no estudo de outras situações, têm o mesmo risco de malignidade dos que são palpáveis, assim como dos presentes no Bócio Multinodular.



A maioria dos nódulos solitários são localizados e representam tumores benignos (proporção de 10:1 relativamente aos malignos), consequentemente, os carcinomas da tiroide são raros, representando menos de 1% dos nódulos solitários, além disso, a maioria deles é indolente exibindo uma taxa de sobrevivência de 90% aos 20 anos.

Qualquer nódulo deverá ser submetido a uma avaliação criteriosa, sendo vários os critérios de prognóstico. Estes baseiam-se na história clínica, no exame físico e nas características ecográficos.

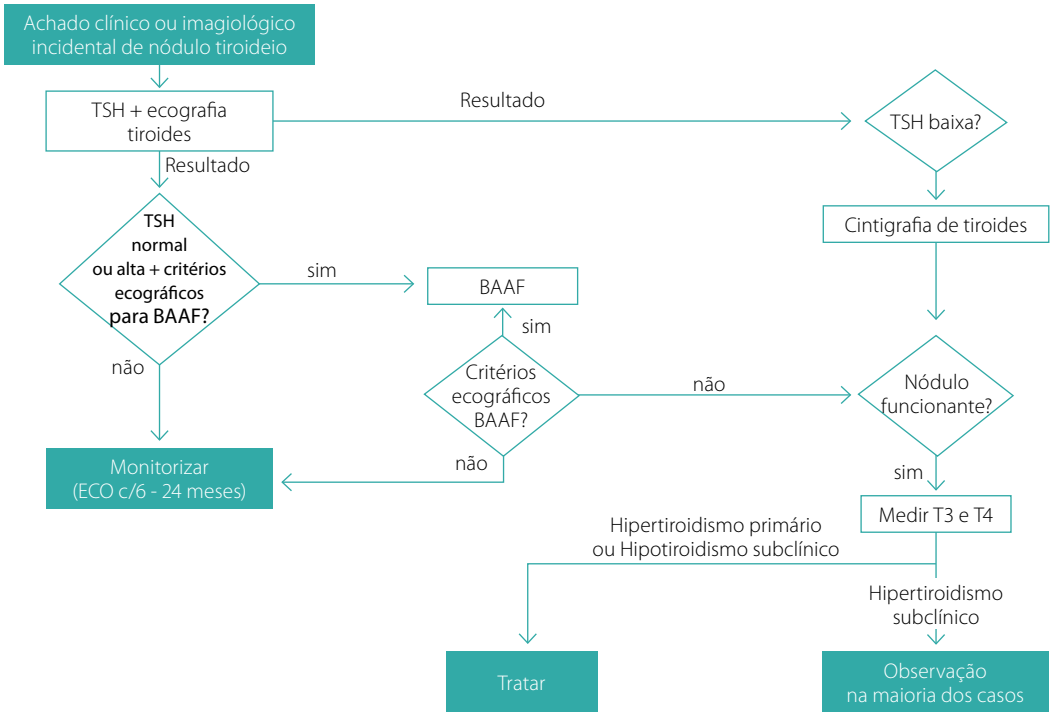
Critérios de referenciação

Deve-se referenciar a consulta especializada se:

História clínica - sugere malignidade
• Crescimento rápido de massa no pescoço • Antecedente de irradiação de cabeça e pescoço • Antecedente de irradiação total no caso de transplante de medula óssea • História familiar de cancro de tiroide ou síndromes conocidas associadas (MEN 2)
Exame físico - sugere malignidade
• Massa cervical dura - aderida aos planos profundos • Sintomas obstrutivos: disfagia, obstrução à entrada do ar • Linfadenopatia cervical • Paralisia das cordas vocais

A Ecografia da tiroide não é recomendada como método de rastreio na população em geral, nem em doentes com tiroide normal à palpação e com baixo risco de neoplasia da glândula. Deve ser pedida em doentes com risco de neoplasia, em nódulos palpáveis ou BMN e em doentes com adenopatias cervicais suspeitas de lesão maligna.

Achados ecográficos sugestivos de alto risco de malignidade	Características associadas a risco reduzido de cancro de tiroide
• Hipoecogenicidade • Microcalcificações intranodulaes • Vascularização central • Halo periférico incompleto ou com espessura variável • Margens irregulares • Nódulo com aspeto infiltrativo • Aumento do fluxo vascular documentado • Aumento documentado do nódulo	• Hipoecogenicidade • Calcificações grandes e grosseiras (exceto no carcinoma medular) • Vascularização periférica • *Resembles puff or Napoleon pastry* • Aparência espongiforme • *Comet-tail shadowing*



Em 20-48% dos doentes com um nódulo palpável, a ecografia deteta outro(s) nódulo(s) e ajuda a localizar e a selecionar as lesões com indicação para estudo anatomopatológico.

Embora na maioria dos doentes com nódulo da tiroide a função tiroideia esteja conservada, deve ser realizado o doseamento da TSH que orientará a necessidade de realizar estudos adicionais como a Cintigrafia tiroideia e/ou a Citologia por Aspiração com Agulha Fina (CAAF).

Abordagem diagnóstica

O doseamento de calcitonina apenas está recomendado no diagnóstico quando existir uma suspeita clínica de carcinoma medular da tiroide ou em indivíduos pertencentes a famílias com carcinoma medular da tiroide (sobretudo se portadores de mutação no oncogene RET). Está também recomendado no seguimento dos doentes com este tipo de neoplasias, mas deve-se ter em conta a presença de falsos positivos em: **hipercalcémia, hipergastrinémia, tumores neuroendócrinos, bócio, insuficiência renal, tiroidite autoimune crónica, tratamento prolongado com omeprazol** (>2 meses).

Avaliação do risco de malignidade do nódulo tiroideu e indicações para realização de CAAF

Categoria	Tipo	Características de nódulo	Risco de maligidade	Indicação de BAAF
1	Benigno	Nódulo puramente quístico	<1%	Não recomendada para propósitos diagnósticos
2	Suspeita muito baixa	Nódulo parcialmente quístico sem características do 3-5	<3%	Recomendada para nódulos >2cm
3	Suspeita baixa	• Nódulo parcialmente quístico, com áreas sólidas excêntricas, sem características das categorias 4-5 • Nódulo isoecóico • Nódulo hiperecóico	5-10%	Recomendada para nódulos >1,5cm
4	Suspeita intermédia	Nodulo sólido hipoecóico sem características da categoria 5	10-20%	Recomendada para nódulos >1cm
5	Alta suspeita	Nódulo hipoecóico ou parcialmente quístico que apresenta pelo menos uma das seguintes características: • Microcalcificações • Margens irregulares • Orientação mais alto do que largo • Calcificações de borde interrompido ou extensão extratiróidea	>70-90%	Recomendada para nódulos de 0,5 cm ou mais

Abordagem terapêutica

Classificação citopatológica dos resultados da CAAF e orientação sugerida

Classes de Bethesda	Categoria diagnóstica	Risco de cancro	Conduta/Tratamento
I	Não diagnóstica (não satisfatória)	1-4%	Repetir BAAF em 1-3 meses
II	Benigna	0-3%	Não precisa mais estudos/Tratamentos
III	ASCUS/FLUS	5-15%	Estudo molecular (se disponível)
IV	Neoplasma ou suspeita de neoplasma folicular	15-30%	Cirurgia
V	Suspeita para malignidade	60-75%	Cirurgia
VI	Maligno	97-99%	Cirurgia

Benigna: inclui nódulos macrofoliculares ou adenomatoides, Bócio nodular e tiroidite de Hashimoto; **ASCUS/FLUS:** atipia de significado indeterminado - Lesão folicular de significado indeterminado; **IV:** inclui nódulos microfoliculares como lesões de células de Hurthle

Seguimento

O seguimento dos doentes com nódulos sem critérios para CAAF ou com CAAF benigna têm indicação para repetir a ecografia tiroideia em função da categoria de risco de malignidade do nódulo tiroideu:

- **Risco 5:** em 6-12 meses;
- **Risco 3-4:** em 12 a 24 meses;
- **Risco 2:** em > 24 meses.

Critérios de referenciação

Nos doentes com nódulos nas categorias nas quais é recomendada referenciação para cirurgia, o procedimento cirúrgico de entrada é a hemitiroidectomia com istmectomia e caso se confirme malignidade deverá realizar-se a tiroidectomia total, com esta recomendação, as taxas de recorrência são de cerca de 10%.

A tiroidectomia total é recomendada de início nas seguintes situações:

- Presença de bócio multinodular nas categorias nas quais se recomenda referenciar a cirurgia;
- Nódulos na categoria de atipias de significado indeterminado (limítrofes) >4 cm;
- Quando a citologia mostra atipias marcadas;
- Quando a citologia é sugestiva de carcinoma papilar;
- História familiar de carcinoma tiroideu;
- História prévia de irradiação da cabeça e pescoço.

Quando a suspeita clínica é muito elevada apesar do resultado da citologia ser benigno, prima o critério médico e tem indicação para tiroidectomia total, principalmente nas seguintes situações:

- Nódulos *de novo* em <14 anos ou >65 anos;
- Nódulos firmes e fixos a tecidos subjacentes, nomeadamente se são de crescimento rápido;
- Nódulos maiores de 4 cm, principalmente se ecograficamente são quísticos mistos ou mistos, também denominados complexos por terem áreas quísticas e sólidas;
- Adenopatias cervicais unilaterais;
- Paralisia das cordas vocais;
- Coexistência de Doença de Graves na qual os carcinomas têm um curso mais agressivo visto que crescem sob a supressão da TSH.

Tiroidites

Alexandra Ávila (CHUA)

Tiroidite é um termo genérico que engloba uma série de entidades clínicas que têm em comum o envolvimento inflamatório da tiroide. O mecanismo etiopatogénico pode ser infeccioso, autoimune, traumático, pós-radiação, drogas ou idiopático e são diversas as manifestações clínicas que podem estar associadas a cada uma destas etiologias.

Causas de tiroidites
• **Tiroidites agudas**
Infeção bacteriana (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae*, por ordem descendente de frequência)
Infeção fúngica (espécies *Aspergillus, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum,* espécies *Candida, Treponema pallidum*, espécies *Echinococcus* e *Pneumocystis carinii*)
Tiroidite por radiação
Tiroidite medicamentosa (também pode ser subaguda e crónica)
• **Tiroidites subagudas**
Tiroidite granulomatosa (viral)
Tiroidite silenciosa (incluindo a tiroidite pós-parto)
Infeção micobacteriana (*Mycobacterium tuberculosis,* Micobactérias atípicas)
• **Tiroidites crónicas**
Tiroidites de Hashimoto
Tiroidites de Riedel
Tiroidite parasitária (equinococoses, estrongiloidíase, cisticercose)
Tiroidite traumática
Doença de Graves

Tiroidite infecciosa

Rara, mas potencialmente fatal e geralmente a sua etiologia é bacteriana. As causas predisponentes para esta condição são doenças prévias da tiroide - carcinoma, TH ou BMN; anomalias congénitas - existência de uma fístula do seio piriforme; propagação direta a partir de um local adjacente - esófago perfurado ou doentes imunocomprometidos.

Os agentes mais comuns são bactérias, responsáveis pelas formas agudas da doença, enquanto as micobactérias, os fungos e os parasitas originam normalmente situações crónicas ou insidiosas. As infecções víricas também estão associadas a episódios de tiroidite, no entanto, estas tendem a ter manifestações subagudas.

Abordagem diagnóstica

- **Laboratório**: leucocitose com neutrofilia, ↑ VS (>100), TSH, T4 e T3 geralmente normais;
- **Ecografia**: localiza abcesso ou processo supurativo, que deverá ser drenado;
- **CAAF**: infiltrado de leucócitos PMN e linfócitos;
- **Exame bacteriológico direto e cultural do aspirado.**

Abordagem terapêutica

- Drenagem da coleção purulenta;
- Antibioterapia consoante TSA;
- Geralmente a recuperação é completa, vai depender da extensão da infeção.

Tiroidite subaguda

Também conhecida como tiroidite granulomatosa ou de *De Quervain*, é comum entre os adultos jovens e de meia-idade, e afeta mais mulheres do que homens. Acredita-se que esta tiroidite seja causada por uma infeção viral ou por um processo inflamatório pós-viral. A doença apresenta uma incidência sazonal, com maior ocorrência no verão e está associada a infeções por vírus coxackie, parotidite epidémica/papeira, sarampo, adenovírus, entre outros.

Abordagem diagnóstica

- **Laboratório**: ↑ VS e PCR, anemia normocítica e normocrómica, leucócitos ligeiramente ↑ ou normais, hipertiroidismo (fase inicial), com hipotiroidismo subsequente; Serologia anti-TPO e anti-Tg negativos;
- **Cintigrafia**: redução ou abolição da captação de iodo (hipofuncionante);
- **Ecografia**: tiroide pode estar ↑ com hipoecogenicidade focal ou difusa pelo processo inflamatório.

Abordagem terapêutica

- **Controlo da dor/sintomas locais**: AINEs ou eventualmente corticosteroides;
- **Controlo dos sintomas da tirotoxicose**: beta-bloqueantes;
- **Hipotiroidismo acentuado e prolongado:** reposição de Levotiroxina 50 a 100 mcg por 6 a 8 semanas;
- **Prognóstico:** recidiva (2 a 4%) e hipotiroidismo persistente (5 a 15%).

Tiroidite linfocítica

A tiroidite linfocítica, indolor ou "silenciosa" é mais comum em adultos de meia-idade e em mulheres. A sua etiologia é desconhecida, mas tem sido sugerida uma base autoimune, considerando que todos os doentes ou apresentam níveis elevados de anticorpos anti-Tg e anti-TPO ou apresentam uma história familiar de doença da tiroideia autoimune ou ainda porque ocasionalmente após vários anos, a doença evolui para uma tiroidite crónica autoimune.

A tiroidite pós-parto é similar à tiroidite silenciosa, no entanto, ocorre em mulheres até um ano após o parto ou aborto. A sua incidência é maior nas mulheres com DM tipo 1, nas que têm história de tiroidite pós-parto anterior ou nas que apresentam valores de anti-TPO aumentados antes do parto.

Abordagem diagnóstica

- **Laboratório**: habitualmente hipertiroidismo (fase inicial), anti-Tg + (24-100%), anti-TPO+ (60%); VS e leucócitos normais ou ligeiramente ↑;
- **Cintigrafia**: redução da captação tiroideia de iodo;
- **Ecografia**: tiroide com áreas com hipoecogenicidade mal definida formando pseudonódulos.

Abordagem terapêutica

- Controlo dos sintomas de hiper/hipotiroidismo, se necessário;
- **Prognóstico**: hipotiroidismo definitivo (20%).

Tiroidite de Hashimoto (TH)

A TH, também conhecida por tiroidite linfocítica crónica, é a causa mais comum de hipotiroidismo (nas áreas do mundo onde os níveis de iodo são adequados) e caracteriza-se pela insuficiência da tiroideia gradual devido à destruição autoimune da glândula. Várias formas de apresentação são consideradas manifestações da mesma doença com diferentes fenótipos clínicos, mas com etiologias e apresentação semelhantes, daí se usar o termo TH para todas as formas de tiroidite autoimune crónicas.

A TH é mais prevalente em mulheres (7♀:1♂). A idade média de aparecimento ocorre na 6ª década e a sua prevalência aumenta com a idade. Apesar da alteração funcional da tiroide na TH ser o hipotiroidismo, o processo inflamatório no início da doença, pode ser agressivo o suficiente para causar aumento na libertação de T3 e T4 para a circulação, causando hipertiroidismo transitório.

Abordagem diagnóstica

- **Laboratório**: anti-TPO (80-99%) e anti-Tg (60%); Hiper, Hipo ou Eutiroidismo;
- **Cintigrafia**: a captação de iodo pode estar ↑, ↓ ou normal;
- **Ecografia**: hipoecogenicidade, padrão multinodular mal definido (pseudonodular).

Abordagem terapêutica

- **Hipotiroidismo**: reposição com levotiroxina (manter o TSH entre 0,5 a 2,0 µUI/ml);
- **Corticoides** não estão indicados por rotina;
- **Cirurgia** indicada nos bócios volumosos, compressão, cosmética ou suspeita de malignidade.

Tiroidite iatrogénica

A tiroidite induzida por palpação ou trauma está associado à palpação vigorosa da glândula tiroideia durante o exame físico, manipulação durante uma biópsia à tiroide, cirurgia ao pescoço (especialmente às paratiroideias) ou trauma na região cervical anterior. Esta tiroidite manifesta-se por dor e sensibilidade transitória no pescoço e hipertiroidismo transitório.
Ocasionalmente os doentes tratados com iodo radioativo (para resolução do hipertiroidismo) desenvolvem tiroidite por radiação e manifestam dor e sensibilidade cervical anterior, cerca de 10 dias após o tratamento, bem como necrose das células foliculares da tiroide (induzida pelo iodo radioativo) com inflamação associada. Esta sintomatologia reverte espontaneamente de poucos dias a uma semana, podendo existir um hipertiroidismo transitório.
Identificam-se ainda fármacos que poderão ser indutores de tiroidites: interferão alfa, interleucina 2, amiodarona, lítio, inibidores da tirosina-quinase

Doença de Graves (DG)

Doença autoimune que se caracteriza pela presença de hipertiroidismo, bócio, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial). A DG é responsável por 60-80% dos casos de tirotoxicose, é prevalente em áreas com alta ingestão de iodo, em mulheres (10♀:1♂) e ocorre tipicamente entre os 20-50 anos de idade. Identificam-se anticorpos anti-tiroideus no plasma, entre eles os anti-Recetores de TSH (TRABs), são os mais envolvidos na patogénese da doença.

Abordagem diagnóstica

- **Laboratório**: TSH ↓↓, ↑ T4 e T3, anti-TPO+ (45-80%), anti-Tg+ (12-30%), TRABs + (70-100%), leucopenia e ↑ aminotransferases;
- **Ecografia**: bócio difuso, ecogenicidade heterogénea, com hipervascularização, formação de nódulos e pseudonódulos;
- **Cintigrafia**: ↑ difuso da captação de iodo;
- **CAAF**: deve ser realizada nos nódulos frios identificados pela cintigrafia para despiste de eventual neoplasia.

Abordagem terapêutica

- Anti-tiroideus de síntese e beta-bloqueadores;
- Dose terapêutica com iodo radioativo;
- Cirurgia;
- Prognóstico: remissão espontânea (20%) ou evolução para hipotiroidismo após 20 a 30 anos (50%).

Hipotiroidismo

Alexandra Ávila (CHUA)

Define-se uma prevalência de **hipotiroidismo clínico** entre 0,1 e 2% e **subclínico** entre os 4 e 10%. É 5 a 8 vezes mais comum em mulheres que em homens. Normalmente há um aumento dos níveis de TSH com a idade. Os sintomas são muito variáveis, dependem da idade do início, da velocidade de instalação e da gravidade da deficiência hormonal.

Sintomas	Sinais
Fadiga	Lentificação motora
Intolerância ao frio	Relaxamento lento do reflexo aquiliano
Aumento de peso	Bradicardia
Disfunção cognitiva	HTA diastólica
Obstipação	Ascite
Pele seca	Derrame pleural
Rouquidão	Derrame pericárdico
Edemas	Galactorreia
Hipoacúsia	Pele grossa, áspera, coloração amarelada
Mialgias e parestesias	Perda de sobrancelhas
Depressão	–––

Avaliação inicial

A sua etiopatogenia pode localizar-se a qualquer nível do eixo hipotalâmico-hipofisário-tiroideu e é com base na sede do distúrbio identificado que o hipotiroidismo pode ser classificado em primário, secundário ou terciário.

- **Hipotiroidismo primário clínico** (95%): TSH ↑ e T4 ↓;
- **Hipotiroidismo primário subclínico:** TSH ↑ e T4 normal, os sintomas e sinais serão discretos ou ausentes;
- **Hipotiroidismo secundário (hipofisário):** T4 ↓ e TSH não apropriadamente elevada;

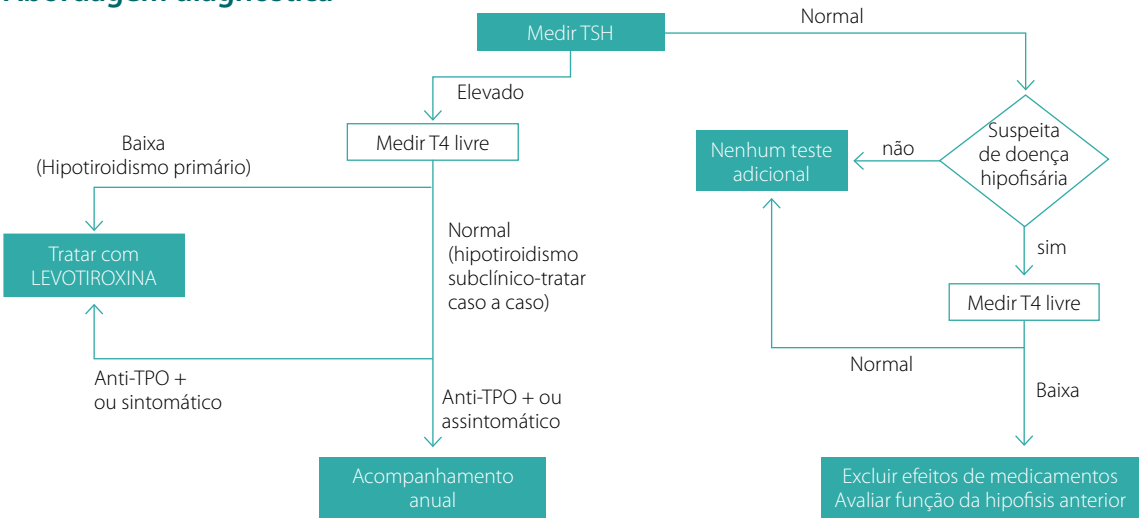
Hipotiroidismo terciário (hipotalâmico): T4, T3, TSH e TRH podem estar ↓.

Etiologia

Causas do hipotiroidismo

A deficiência de iodo continua sendo a causa mais frequente de hipotiroidismo em todo o mundo, embora nos países ocidentais e nas áreas com aporte adequado de iodo, a tiroidite de Hashimoto e as causas iatrogénicas (pós-tiroidectomia, pós-iodo radioativo, antitiroideus de síntese) sejam as mais comuns.

Abordagem diagnóstica



Abordagem terapêutica

- Reposição com Levotiroxina
  - **Adultos não idosos:** 1,6 µg/Kg/dia (112 mcg/dia ~70 Kg);
  - **Idosos, doentes com doença coronária ou múltiplos fatores de risco cardiovascular, DPOC ou hipotiroidismo severo de longa duração**: iniciar com 1/4 a 1/2 da dose prevista (25 a 50 µg/dia);
- Indicação para reposição com Levotiroxina no hipotiroidismo subclínico
  - TSH >10 µU/ml;
  - TSH 5-10 µU/ml e anti-TPO+ / sintomas de hipotiroidismo/ história familiar de doença autoimune/ bócio;
- A Levotiroxina deve ser tomada em jejum (manter o jejum pelo menos 15 minutos após a administração da Levotiroxina) e sem outros fármacos.

Seguimento

- Reavaliação da TSH a intervalos de 4/4 semanas, após início ou ajuste (↑/↓ na dose de 12,5-25 µg), até estado eutiroideu, depois passar a vigilância a anualmente;
- Na grávida tratar se hipotiroidismo ou tiroidite autoimune para TSH alvo 0,4-2,5 µU/ml;
- O objetivo é a melhoria dos sintomas e normalização da secreção de TSH.

Hipertiroidismo

Alexandra Ávila (CHUA)

É preciso fazer uma distinção entre dois termos:

- **Hipertiroidismo:** patologia que resulta dum excesso da sínteses e secreção da hormona tiroideia pela própria glândula. O melhor exemplo é o bócio difuso tóxico e/ou doença de Graves;
- **Tirotoxicose**: manifestações provocadas pelo excesso da hormona tiroideia, independentemente da etiologia. São exemplos os produzidos pelas tiroidites, onde por um processo inflamatório liberta-se em circulação a hormona tiroideia armazenada, ou ainda pela iatrogenia por excesso de hormona tiroideia exógena.

É mais comum em mulheres do que em homens (5♀:1♂), a sua prevalência é de 1,2% (0,5% clínico e 0,7% subclínico), aumenta 4 a 5% nas mulheres mais velhas e é mais comum em fumadores. As manifestações clínicas do hipertiroidismo são bastante diversas e incluem as alterações causadas pelo estado hipermetabólico induzido pelo excesso de hormonas, assim como as manifestações secundárias ao aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático.

A sua gravidade relaciona-se com a duração da doença, a idade do doente e a suscetibilidade individual ao excesso dos valores das hormonas. A história clínica é fundamental no diagnóstico de tirotóxicos. Nos idosos as manifestações podem ser subtis, condição conhecida como "tirotoxicose apática".

Os termos **hipertiroidismo primário** e secundário podem ser usados respetivamente, para designar o hipertiroidismo causado por uma anormalidade intrínseca da tiroide e o que é causado por um processo exterior à glândula.

Principais manifestações clínicas do hipertiroidismo

Sintomas	Sinais
Hipersudorese	Pele quente, eritematosa e lisa
Intolerância ao calor	Onicólise
Aumento do apetite	Hipersudorese
Aumento do número de dejeções	Acropatia tiroideia (DG)
Alterações da libido	Alopecia difusa
Palpitações, dispneia	Mixedema pré-tibial (DG)
Ansiedade, irritabilidade	Perda ponderal
Labilidade emocional e ansiedade	Ginecomastia

Sintomas	Sinais
Perturbações do sono (insónia)	Visceromegálias: Cardio e Hepatomegália, Bócio
Nictúria, polaquiúria	Aumento da FC e da Tensão arterial
Fotofobia, irritação ocular	Arritmias (FA)
Disfunção erétil	Insuficiência cardíaca
Intolerância ao exercício	Alterações neurológicas: tremores, hiperreflexia, fraqueza muscular/atrofia muscula (DG), parésias/paralisias, diplopia
Fadiga	Osteopenia ou osteoporose
	Retração palpebral com olhar fixo e ↑ fenda palpebral; oftalmopatia tiroideia ou exoftalmia (DG)

Abordagem diagnóstica

O melhor exame de rastreio é o doseamento da TSH, a qual encontra-se suprimida.

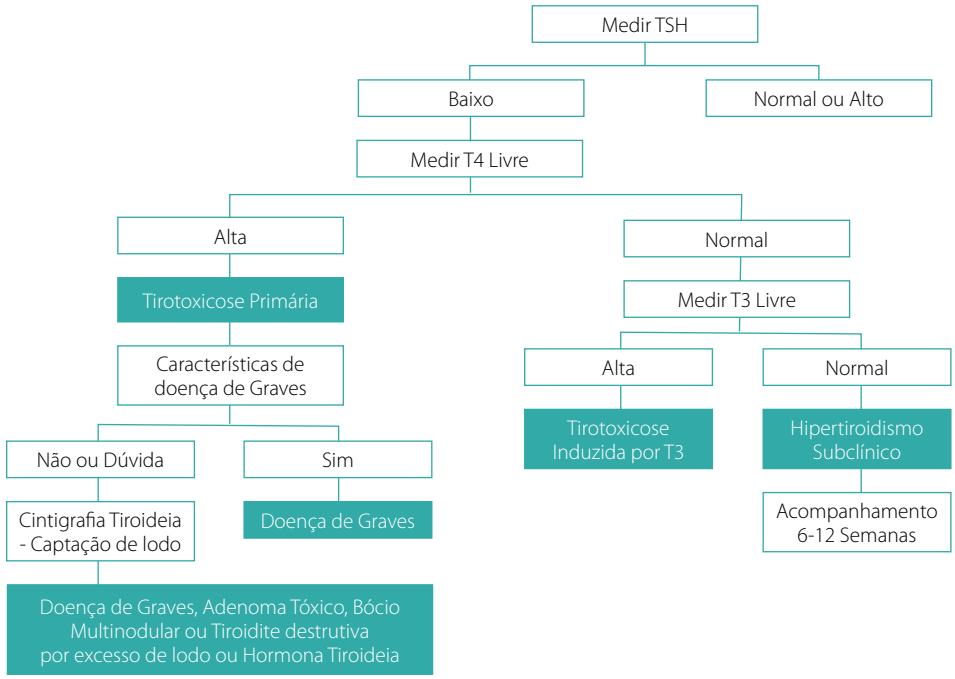
- **TSH ↓ com T4L↑**: Hipertiroidismo primário;
- **TSH ↓ com T4L normal:** Hipertiroidismo subclínico;
- **TSH ↓ com T4? Com T3 ↑:** "Tirotoxicose por T3".

Quando excluída a hipótese de excesso de hormona tiroideia exógena, o diagnóstico diferencial a fazer será entre alterações estruturais funcionantes e tiroidite, e essa diferenciação pode ser feita com base na anamnese e no exame físico, mas o principal exame diagnóstico será a cintigrafia tiroideia, que apresentará uma captação de iodo elevada ou normal/alta no primeiro tipo de lesões e muito baixa nas tiroidites.

Abordagem terapêutica

A escolha do tratamento do hipertiroidismo é influenciada pela idade, causa e gravidade do hipertiroidismo, dimensão da tiroide, comorbilidades e vontade do próprio doente. O objetivo do tratamento é corrigir o estado hipermetabólico.

- Anti-tiroideus de síntese: Metibasol e Propiltiouracilo;
- Beta-bloqueantes (o propranolol, que não é cardioseletivo tem maior ação antagonista sobre os recetores beta-adrenérgicos nos diversos tecidos);
- Iodetos podem ser usados como tratamento adjuvante nos casos mais graves (soluto de lugol);



- Tratamento com iodo radioativo;
- Tiroidectomia nos casos refratários.

Na maioria de casos de tiroidite subaguda, não é preciso terapia específica, ocasionalmente utilizam-se AINEs ou corticosteroides.

Indicação para tratamento no hipertiroidismo subclínico:

- Se TSH <0,01 mUI/ml;
- Se TSH 0,01 a 0,1 mUI/ml em indivíduos com >65 anos/ risco de arritmia cardíaca/ mulheres na pós-menopausa com ou em risco de osteoporose/ clínica de hipertiroidismo/ Cintigrafia com BMN ou Adenoma tóxico;
- Se TSH 0,1 a 0,5 mUI/ml em indivíduos com doença cardíaca subjacente ou densidade óssea baixa.

Seguimento

O **hipertiroidismo subclínico** (TSH baixa e valores normais de T4 e T3) deverá ser vigiado com monitorização dos valores de TSH e T4 e/ou T3 ("tirotoxicose por T3") a cada 6 a 12 meses.

Nas situações em que é necessário a introdução de tratamento:

- **Propranolol** 40 -240 mg/dia em duas tomas diárias para controlo dos sintomas (taquicardia e tremor);
- **Metibasol**: dose variável, entre 5 a 40 mg/dia em uma ou duas tomas diárias;
- **Propiltiouracilo (PTU):** dose entre 50-400 mg/dia em três tomas (Além do efeito antitiroideu, diminui a conversão periférica de T4 para T3).

Nos doentes tratados com anti-tiroideus de síntese deverá fazer-se vigilância periódica do hemograma e enzimas hepáticas: **risco de neutropenia, agranulocitose, aplasia medular ou hepatopatia severa.**

Uma vez atingido o eutiroidismo clínico e analítico, começa-se a desmamar a dose com controlos periódicos da função tiroideia. Depois de 18 -24 meses efetua-se tentativa de suspensão dos anti-tiroideus.

O tratamento com **iodo radioativo** tem uma excelente relação de custo-efetividade, geralmente após uma dose única o doente melhora em 6 a 12 semanas. A dose é variável (5 a 30 milicuries), que produz a destruição do tecido tiroideu hiperfuncionante. Ao fim de 6 meses pode evoluir para hipotiroidismo, que deverá ser tratado com levotiroxina.

Tratamento cirúrgico do hipertiroidismo é cada vez menos utilizado, está restringido a doentes com contraindicação para o iodo 131.

Alterações da Supra-Renal

Incidentaloma da Supra-Renal

Marta Duarte (CHUA)

Definição

Massa supra-renal assintomática, detetada num estudo de imagem realizado por outra suspeita que não patologia da supra-renal.

Excluem-se desta definição:

- Estudos de imagem realizados por suspeita de feocromocitoma, síndrome de Cushing ou síndrome de Conn;
- *Screening* em doentes com síndromes hereditárias que originam tumores supra-renais;
- Massas identificadas no decorrer do estadiamento/*follow-up* de neoplasias extra-adrenais.

Critérios de referenciação à consulta

1. Lesões que correspondem à definição prévia e com ≥1 cm;
2. Lesões que correspondem à definição prévia com <1 cm, mas com sintomas/sinais de excesso de hormonas da supra-renal.

Avaliação inicial

A. Definir risco de malignidade

Todos os incidentalomas devem ser avaliados por Tomografia Computorizada (TC) sem contraste para aferir o risco de malignidade. A Ressonância Magnética (RM) tem menor valor diagnóstico na exclusão de malignidade e só deve ser a primeira escolha quando a TC é menos preferível (ex: crianças, grávidas). A 18F-FDG-PET é habitualmente usada em casos de suspeita de lesão maligna.

Método	Critérios imagiológicos que sugerem benignidade
TC sem contraste	≤10 Unidades de Hounsfield
RM	Perda de intensidade de sinal
TC com *washout* de contraste	*Washout* absoluto >60% | *Washout* relativo >40%
18F-FDG-PET	Ausência de consumo de FDG ou consumo inferior ao do fígado

B. Avaliação do excesso hormonal

B1. Avaliação clínica

Sinais e sintomas de excesso de glucocorticoides (*vide* capítulo – Síndrome de Cushing), sinais e sintomas de excesso de catecolaminas (*vide* capítulo – Feocromocitoma), hipertensão, obesidade, diabetes *mellitus*.

B2. Avaliação analítica

Níveis de cortisol pós-dexametasona	Classificação
≤50 nmol/L (≤1,8 µg/dL)	Exclui secreção autónoma de cortisol
51–138 nmol/L (1,9-5,0 µg/dL)	Possível secreção autónoma de cortisol
>138 nmol/L (>5,0 µg/dL)	Secreção autónoma de cortisol

1. Exclusão de **excesso de cortisol** – doseamento do cortisol na urina de 24 horas e teste de supressão com 1 mg de dexametasona.
2. Exclusão de **feocromocitoma** – avaliação de metanefrinas fraccionadas na urina de 24 horas.
3. Exclusão de **hiperaldosteronismo primário** nos doentes com hipertensão e/ou hipocaliémia não explicada por outro motivo – determinação do *ratio* aldosterona/renina.

Etiologia

Tipo de incidentaloma	Prevalência[1]	Tipo de incidentaloma	Prevalência[1]
Adenoma não funcionante	75%	Aldosteronoma	2,5%
Secreção autónoma de cortisol	12%	Adenocarcinoma	8%
Feocromocitoma	7%	Metástases	5%

[1]Prevalência, em média, de cada tipo de incidentaloma em séries que incluíram todos os doentes com massas da supra-renal.

Abordagem terapêutica

Adrenalectomia é o *standard of care* para tumores unilaterais com excesso de hormonas clinicamente relevante.
Não está recomendada a cirurgia em doentes com massas unilaterais, não funcionantes e com características benignas.

Seguimento

Doentes com massa de características indeterminadas em que não se opte inicialmente por adrenalectomia, devem ser reavaliados aos 6-12 meses por TC sem contraste para excluir crescimento significativo:

- **Se a lesão aumentar mais de 20%** (juntamente com um crescimento de pelo menos 5 mm de maior diâmetro) deve-se avançar para ressecção cirúrgica;
- **Se o crescimento for inferior ao supracitado**, deve repetir-se novo exame de imagem em 6-12 meses.

Não se deve repetir a avaliação hormonal se a inicial não revelar alterações, exceto se aparecimento de sintomas/sinais de excesso de hormonas ou agravamento inexplicado de comorbilidades como a hipertensão e a diabetes.

Critérios de referenciação para centros especializados

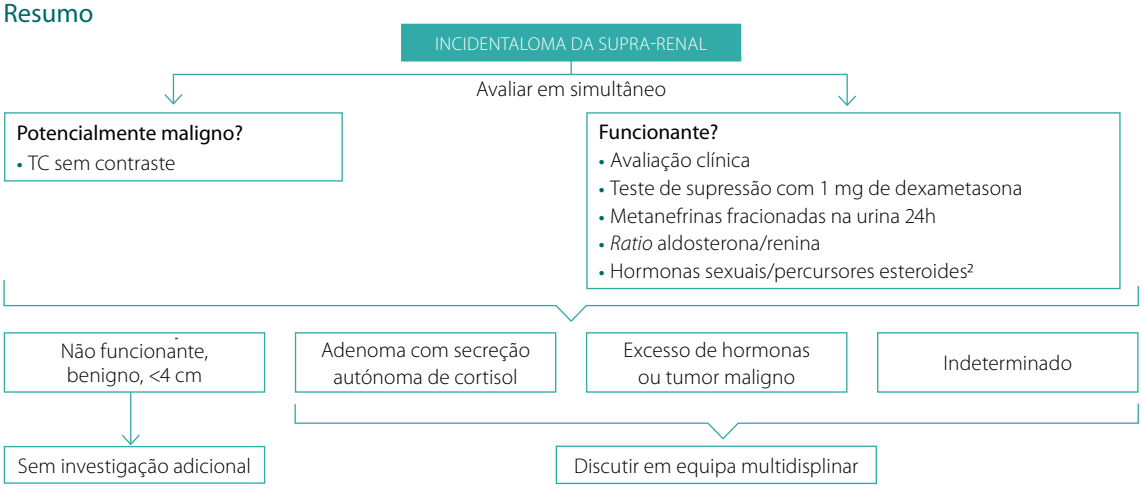
Devem ser referenciados para uma equipa multidisciplinar:

- Adenoma da supra-renal com secreção autónoma de cortisol;
- Excesso de hormonas clinicamente significativo ou tumor maligno;
- Massa de comportamento indeterminado.

Critérios para alta da consulta

Não é necessário seguimento de doentes com massas supra-renais com <4 cm e características claramente benignas.

Resumo



[2] Se imagem ou clínica sugestiva de adenocarcinoma, uma vez que em mais de metade dos casos estas neoplasias estão associadas a elevação dos níveis de hormonas sexuais/percursores esteroides. Não está recomendada a sua avaliação por rotina nos incidentalomas, exceto nesses casos.

Insuficiência Primária da Supra-Renal (Doença de Addison)

José Sousa (CHUA)

Definição e epidemiologia

A **Insuficiência Primária da Supra-renal (IPS)** – também conhecida como **doença de Addison** – é definida pela incapacidade do córtex adrenal de produzir quantidades suficientes de glucocorticoides e/ou mineralocorticoides, tornando-se por vezes severa e potencialmente ameaçadora de vida devido ao efeito central dessas hormonas a nível energético, do equilíbrio eletrolítico e da homeostasia dos fluídos.

É uma doença rara com uma incidência estimada de 4:1 000 000 ao ano nos países ocidentais.

Fisiopatologia e etiologia

O défice de cortisol resulta na diminuição do *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise e consequente aumento da estimulação do córtex supra-renal pelos níveis plasmáticos elevados de ACTH. Consequentemente ao défice de produção de mineralocorticoides há um aumento da libertação de renina pelas células justa-glomerulares do rim. Este aspeto distingue a IPS da insuficiência supra-renal secundária que é devida ao défice de produção de ACTH e sem qualquer impacto no eixo renina-angiotensina-aldosterona.

A causa mais comum de IPS é autoimune (até 90% nos países ocidentais), seguida das causas infecciosas, cirúrgicas, neoplásicas, genéticas e iatrogénicas.

Critérios de referenciação à consulta/Quando suspeitar

	IPS	CRISE SUPRA-RENAL
Sintomas	Fadiga, tonturas Perda de peso, *salt craving* Anorexia, desconforto abdominal Dores musculoesqueléticas Depressão/ansiedade	Fraqueza extrema Síncope, confusão Dor abdominal, náuseas e vómitos (pode simular abdómen agudo) Dorsalgia
Sinais	Hiperpigmentação (pele e mucosas) Hipotensão (++ postural), desidratação Rarefação pelos púbicos e axilares (♀) Défice de atenção	Hipotensão Desconforto abdominal/defesa ↓consciência/ *delirium*
Marcadores laboratoriais	Hiponatrémia, hipercaliémia Hemograma (anemia, eosinofilia, linfocitose) Raramente: hipoglicémia, hipercalcémia	Hiponatrémia, hipercaliémia Hipoglicémia, hipercalcémia

Na crise supra-renal, o diagnóstico não deve atrasar a terapêutica imediata.

Abordagem diagnóstica

Testes iniciais

- **Cortisol matinal**: positivo se <140 nmol/L (5 µg/dL) + ACTH >2x limite superior do intervalo de referência;
- **Teste de estimulação com corticotropina**: 250 µg ev de corticotropina (ACTH); positivo se pico de cortisol aos 30 min ou 60 min for <500 nmol/L (18 µg/dL);
- **Renina e aldosterona plasmáticas**: para determinação da deficiência concomitante de mineralocorticoides.

Estudo etiológico

Etiologia	Entidades associadas
Autoimune	Isolado, SPA tipo 1 e 2
Hemorragia supra-renal	Sépsis, anticoagulantes, lúpus/SAF
Metástases	Pulmão, mama, cólon, melanoma, linfoma
Infeção (adrenalite)	Tuberculose, VIH, CMV, candidíase, histoplasmose, sífilis, tripanossomíase africana, paracoccidioidomicose
Infiltrativa	Hemocromatose, amiloidose
Hipoplasia supra-renal congénita	Ligada ao X, associada à distrofia muscular de Duchenne, outros
Síndromes de insensibilidade à ACTH	Tipo 1 e Tipo 2
Fármacos	Etomidato, mitotano, cetoconazol, fenitoína, fenobarbital, rifampicina
Outras doenças metabólicas	Doenças mitocondriais (raras), Adrenoleucodistrofia (homens pré-púberes)

Abordagem terapêutica

Terapêutica glucocorticoide

- **Hidrocortisona oral** 15 a 25 mg/dia divididos em 2 tomas diárias (dose maior da manhã);
- **Prednisolona oral** 3-5 mg/dia divididos em 1 ou 2 tomas diárias (alternativa à hidrocortisona);
- **Monitorização:** pela clínica (peso, tensão arterial postural, nível de energia, etc.).

Terapêutica mineralocorticoide

- **Fludrocortisona**, dose inicial 50-100 µg/dia (pode elevar TA);
- Se TA elevada, reduzir dose. Se mantiver TA elevada, tratar com anti-hipertensores;
- Não restringir ingestão de sal;
- Monitorização pela clínica (*salt craving*, hipotensão postural, edema) e ionograma.

Terapêutica com dehidroepiandrosterona

- Indicada para mulheres com IPS e sintomas de diminuição da libido, depressão e/ou fadiga, independentemente de doses otimizadas de gluco e mineralocorticoides;
- Fazer *trial* inicial de 6 meses; suspender se no fim desse período não houver resposta;
- Monitorização pelo doseamento no sangue periférico.

Terapêutica da crise supra-renal

- **Hidrocortisona ev 100 mg + hidratação adequada**;
- **Hidrocortisona ev 200 mg/dia**;
- **Prevenção da crise:** ajuste da dose de reposição crónica em caso de doença aguda.

Seguimento

- Avaliação pelo menos **anualmente com pesquisa de sinais/sintomas de sub- ou sobredosagem**;
- **Rastreio autoimune anual:** tiroide, diabetes *mellitus*, doença celíaca, anemia perniciosa autoimune, falência ovárica prematura;
- **Ensinos:** reconhecer crise adrenal; aumentar dose em casos de *stress* ou doença aguda;
- **Aconselhamento genético.**

Referenciação a centro especializado

- Grávidas e crianças;
- Aconselhamento e testes genéticos.

Síndrome de Cushing

Marta Duarte (CHUA)

Definição | Etiologia

A síndrome de Cushing (SC) engloba um largo espectro de sinais e sintomas resultantes de uma exposição prolongada e inadequada dos tecidos a níveis elevadas de glicocorticoides.

Causa mais frequente: iatrogenia com a terapêutica com corticoides exógenos (ACTH independente).

Outras causas:

- **ACTH-independente:** patologia da supra-renal;
- **ACTH-dependente:** tumores pituitários (Doença de Cushing -> segunda forma mais comum de SC); tumores extra-pituitários. (produção ectópica de ACTH); secreção ectópica de CRH (raro, <1%)

Critérios de referenciação à consulta

Referenciar à consulta os doentes que cumpram critérios para ser testados:

- Doentes com características pouco comuns para a idade (ex.: hipertensão, osteoporose);
- Doentes com características de SC, múltiplas e progressivas, especialmente as que são mais preditivas (atenção: nenhuma das características são patognomónicas, embora umas sejam mais discriminatórias que outras);
- Doentes com incidentaloma da supra-renal.

Características que melhor discriminam a Síndrome de Cushing (mas com baixa sensibilidade)
Facilidade em fazer equimoses
Pletora facial
Miopatia proximal (ou fraqueza muscular proximal)
Estrias (principalmente se violáceas e >1 cm de largura)

Avaliação inicial

A. Avaliação clínica

História clínica detalhada que exclua a utilização crónica de corticoides exógenos. Exame físico com atenção às características acima mencionadas, bem como a outras que podem fazer suspeitar do diagnóstico (bossa de búfalo, fácies em lua-cheia, preenchimento das fossas supra-claviculares, obesidade central).

B. Avaliação analítica

Recomenda-se um dos seguintes testes:

- Cortisol livre urinário (urina 24h);
- Cortisol salivar noturno (entre as 23-24h);
- Teste de supressão com 1 mg de dexametasona;
- Teste de supressão com 2 mg de dexametasona (48h).

Considerações na escolha do teste:

- **Grávidas**: preferível o cortisol livre urinário em detrimento do teste de supressão com dexametasona;
- **Epilepsia:** não utilizar o teste de supressão com dexametasona (fármacos antiepilépticos alteram a sua excreção);
- **Doença renal:** utilizar o teste de supressão com dexametasona em detrimento do cortisol livre urinário;
- **Síndrome de Cushing cíclico:** cortisol livre urinário ou cortisol salivar noturno;
- **Incidentaloma da supra-renal:** preferir o teste de supressão com 1 mg de dexametasona.

Abordagem terapêutica

Objetivo: normalizar os níveis de cortisol para eliminar os sintomas e sinais da SC e tratar as comorbilidades associadas com o hipercortisolismo, em doentes com o diagnóstico estabelecido.

1ª linha: ressecção cirúrgica da lesão primária, seja de etiologia da supra-renal, pituitária ou ectópica.

2ª linha: para doentes em que não foi possível realizar a cirurgia ou aqueles em que a cirurgia não foi curativa. A decisão deve passar por uma equipa multidisciplinar e ser individualizada, uma vez que existem várias opções possíveis (repetir cirurgia, radioterapia, adrenalectomia bilateral e terapêutica médica)

Seguimento

Após cirurgia: gestão individual de cada doente, de acordo com o cortisol sérico pós-operatório (hipocortisolismo, hipercortisolismo ou eucortisolismo).

Doentes com hipocortisolismo: após cirurgia de sucesso devem fazer reposição com corticoides até o eixo hipotálamo-hipófise-supra renal recuperar (cerca de 6-12 meses após ressecar um tumor produtor de ACTH ou até 18 meses após adrenalectomia unilateral).

Follow up a longo termo

- Tratamento das comorbilidades específicas associadas à SC (diabetes, excesso de peso, hipertensão, osteoporose, sintomas psiquiátricos, etc.);
- Testar a recorrência do hipercortisolismo, exceto em doentes submetidos com sucesso a ressecção de adenomas da supra-renal.

Critérios de referenciação para centros especializados

Deverão ser referenciados para uma equipa multidisciplinar que inclua um endocrinologista os seguintes casos:

1. Doente com elevada probabilidade pré-teste, mas primeiro teste diagnóstico normal;
2. Doente com um teste inicial anormal para confirmação ou exclusão do diagnóstico;
3. Doente com o diagnóstico confirmado para decisão da abordagem terapêutica.

Terapêutica Crónica com Corticoides

Marta Duarte (CHUA)

Definição

Terapêutica com doses ≥20 mg de prednisolona (ou equivalente) durante >3 semanas ou ≥5 mg de prednisolona (ou equivalente) por mais de 3 meses.

Efeitos adversos

Pele e tecidos moles
Pele fina e púrpura
Aparência "cushingoide"
Ocular
Cataratas (subcapsular posterior; bilaterais)
Aumento da pressão intraocular
Cardiovascular (↑risco)
Hipertensão
Alteração das lipoproteínas
Doença aterosclerótica precoce
Gastrointestinal
Gastrite
Úlcera péptica
Infeccioso
↑ risco de infeções/ infeções oportunistas/ herpes zóster

Renal
Hipocaliémia
Retenção hídrica
Osso
Osteoporose
Necrose avascular
Neuropsiquiátricos
Mania/psicose
Perturbações do sono
Delírio/confusão/desorientação1
Endócrino
Hiperglicémia
Insuficiência do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal

Como vigiar os efeitos adversos

Osso

- **Avaliação basal com densitometria óssea + risco de fratura e 1 ano após início da terapêutica com ≥5 mg de prednisolona (ou equivalente) por mais de 3 meses:**
  - Se a densidade óssea após 1 ano estiver estável e o risco de fratura for baixo, a avaliação pode ser repetida a cada 2-3 anos;
  - Se após 1 ano a densidade óssea tiver diminuído, a densitometria deve ser realizada anualmente bem como a avaliação do risco de fratura;
  - Deverá ser utilizado o *Frature Risck Assessment Tool* (FRAX) para estimar o risco de fratura (que deverá ser ajustado à dose de corticoterapia) e avaliar que doentes devem iniciar terapêutica farmacológica para prevenção.

Endócrino/Metabólico

- **Avaliação basal com HbA1c ou PTGO e perfil lipídico:**
  - Avaliação a cada 6-12 meses do perfil lipídico;
  - Investigação do aparecimento de poliúria, polidipsia, perda ponderal;
  - Monitorizar a glicémia através de um dos testes mencionados a cada 6 meses no primeiro ano e depois anualmente.

- **Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal:**
  - Suspeitar se fadiga, náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal, mialgias, artralgias, hipotensão ou hipoglicémia (estes últimos podendo indicar insuficiência supra-renal e necessidade de tratamento emergente);
  - Perante essa suspeita deve ser avaliado o cortisol da manhã (até às 8:00h). Se dúvidas, realizar teste de estimulação com baixa dose de ACTH.

Oftalmológicos

- Referenciar para avaliação anual por oftalmologista.

Quando iniciar o desmame de corticoterapia

1. Quando se obteve o efeito terapêutico máximo desejado;
2. Quando não se obteve o efeito terapêutico desejado após tentativa adequada;
3. Quando os efeitos adversos se tornam graves ou incontroláveis mesmo com terapêutica dirigida.

Como realizar o desmame de corticoterapia

- **Dose inicial >40 mg de prednisolona/dia (ou equivalente):** reduzir 10 mg/dia a cada uma ou duas semanas;
- **Dose 20-40 mg de prednisolona/dia (ou equivalente):** reduzir 5 mg/dia a cada uma ou duas semanas;
- **Dose 10-20 mg de prednisolona/dia (ou equivalente):** reduzir 2,5 mg/dia a cada duas semanas;
- **Dose 5-10 mg de prednisolona/dia (ou equivalente):** reduzir 1 mg/dia a cada duas semanas;
- **Dose 5 mg de prednisolona/dia (ou equivalente):** reduzir 0,5 mg/dia a cada duas semanas.

Equivalência de corticoides

Dose equivalente de corticoide (mg)	
Hidrocortisona	20
Prednisolona/Prednisona	5
Metilprednisolona	4
Dexametasona	0,75

Hiperaldosteronismo Primário

José Sousa (CHUA)

Definição e epidemiologia

- O Hiperaldosteronismo Primário (HAP) caracteriza-se por uma hipersecreção autónoma e inapropriadamente alta de aldosterona independentemente do eixo renina-angiotensina ou da concentração plasmática de sódio;
- Atualmente acredita-se que o HAP esteja presente em cerca de 5% a 10% dos hipertensos, tornando-se assim a causa mais comum de hipertensão secundária. É diagnosticado mais frequentemente em mulheres, especialmente entre os 30 e os 50 anos de idade.

Fisiopatologia e etiologia

Fisiopatologia

- Retenção inapropriada de sódio e consequentemente hídrica;
- Excreção aumentada de potássio e H^+.

Clínica

- Hipertensão resistente por hipervolémia;
- Supressão da renina plasmática;
- Hipocaliémia (<1/3 dos casos; apresentação tardia);
- Alcalose metabólica.

Etiologia

Subtipo de HAP	Percentagem dos casos
Adenoma produtor de aldosterona	35%
Hiperplasia bilateral idiopática	60%
Hiperplasia unilateral idiopática ou hiperplasia primária da supra-renal	2%
Carcinoma supra-renal produtor de aldosterona	<1%
Hiperaldosteronismo primário familiar • Tipo 1 – Glucocorticoide-sensível • Tipo 2 – Não glucocorticoide-sensível • Tipo 3 – HTA severa na infância	<1%

Critérios de referenciação à consulta/Quando suspeitar

Está recomendada a exclusão de HAP nas seguintes situações:

1. Hipertensão (TA >140/90 mmHg) resistente a 3 anti-hipertensores convencionais (incluindo um diurético);
2. TA controlada (<140/90 mmHg) com ≥4 anti-hipertensores;
3. HTA + hipocalémia (espontânea ou induzida por diuréticos);
4. HTA + incidentaloma da supra-renal;
5. HTA + apneia do sono;
6. HTA + História familiar de HTA precoce ou acidente cerebrovascular <40 anos;
7. Todos os familiares de 1º grau de um doente com HAP que sejam hipertensos.

Abordagem diagnóstica

Primeiro exame a realizar – Rácio aldosterona/ARP >25 (ARP = Atividade de Renina Plasmática).

Fatores confundidores no rácio aldosterona/ARP

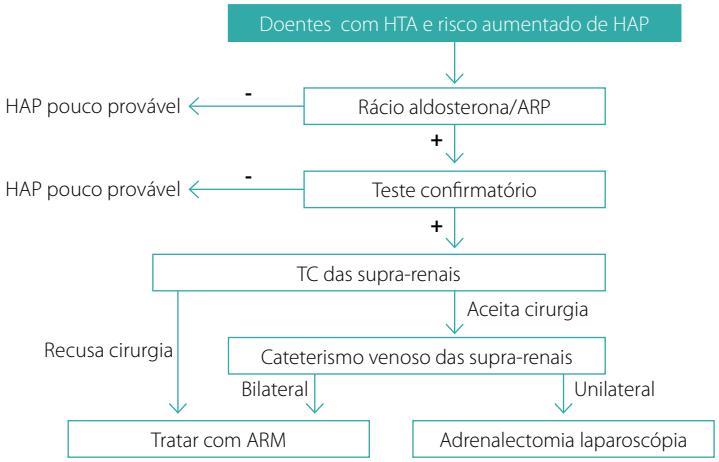
Fármacos	Iões	Preparação para colheita
B-bloqueadores	Hipocalémia	Corrigir hipocalémia
Agonistas centrais (clonidina, α-metildopa)	Hipercalémia	Dieta normosalina
AINE	Dieta com restrição de sódio	Desmame de fármacos confundidores
Espoliadores de potássio	Dieta com suplementação de sódio	Colheita a meio da manhã
Poupadores de potássio	**Outras condições**	- 2h após se levantar
IECA	Idade avançada	- após sentado por 5-15 min.
ARA	Pré-menopáusicas	**Anti-HTA permitidos**
Bloq. canais de Ca^{2+} (dihidropiridínicos)	Gravidez	Verapamilo
Inibidores da renina	Doença renal crónica	Hidralazina
	Pseudohipoaldosteronismo tipo 2	Prazosina
	HTA renovascular	Doxasozina
	HTA maligna	Terazosina

Após resultado positivo ou inconclusivo no rácio aldosterona/ARP, devem ser realizados um ou mais **testes confirmatórios:**

- **Prova da sobrecarga salina oral (aumento da ingestão de sódio)**
  - Teste positivo se excreção urinária de aldosterona ↑
- **Prova da sobrecarga salina ev (2L de NaCl 0,9%)**
  - Teste positivo se aldosterona plasmática ↑
- **Teste de supressão com fludrocortisona**
  - Teste positivo se aldosterona plasmática ↑ e ARP ↓
- **Teste do captopril**
  - Manutenção de aldosterona plasmática ↑ e ARP ↑ após 1h ou 2h

Classificação do subtipo

- **TC das supra-renais**
  - Primeira escolha, recomendada para todos os doentes com Dx de HAP
  - Exclusão de massas e estudo pré-operatório
  - RMN não traz vantagens
- **Cateterismo venoso das supra-renais**
  - Para distinção entre doença uni- ou bilateral
  - Desnecessário quando lesão unilateral evidente
- **PET/TC com ^{11}C-Metomidato**
  - Boa sensibilidade e especificidade
  - Menos disponível
- **18-Hidroxicorticosterona**
  - Aumentada no adenoma produtor de aldosterona
  - Distingue o adenoma do HAP idiopático em cerca de 80% dos casos
- **Testes genéticos**
  - HAP antes dos 20 anos
  - Hx familiar de HAP ou de AVCs antes dos 40 anos



Abordagem terapêutica

- **Antagonistas dos Recetores Mineralocorticoides (ARM)**
  - **1ª opção:** espironolactona 50-400 mg/dia
  - **Alternativa**: eplerenona
  - **Outros (menos eficazes):** amilorida ou triantereno
- **Corticoesteroides**
  - Apenas em doentes com Hiperaldosteronismo Primário Familiar tipo 1

Referenciação a centro especializado

- Dificuldade na interpretação dos exames bioquímicos;
- Necessidade de cirurgia;
- Suspeita de carcinoma.

Feocromocitoma e Paragangliomas

José Sousa (CHUA)

Definição e epidemiologia

- **Feocromocitoma** é um tumor das células cromafins da medula supra-renal, que geralmente produzem uma ou mais catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina). Correspondem a 80-85% dos tumores de células cromafins.
- **Paraganglioma** é um tumor derivado de células cromafins extra-adrenais dos gânglios simpáticos paravertebrais (tórax, abdómen e pélvis) ou gânglios parassimpáticos próximos dos nervos glossofaríngeo e vago (pescoço e base do crânio). Estes geralmente não produzem catecolaminas e correspondem a 15-20% dos tumores de células cromafins.

Até um terço dos Feocromocitomas e Paragangliomas (FPGL) são hereditários – causados por mutações germinativas.

Ocorre malignidade em cerca de 10-17% dos doentes quando há invasão de outros tecidos ou metástases em células não-cromafins. Não há diferenças histológicas entre os tumores benignos e malignos.

Critérios de referenciação à consulta/Quando suspeitar

- HTA paroxística (50% dos casos)
- Tríade clássica (rara): Cefaleia + suores + taquicardia episódicos
- Hipotensão ortostática, papiledema, amaurose, ↑VS, hiperglicemia e insulinorresistência
- Cardiomiopatia dilatada
- Sinais/sintomas precipitados por fármacos (β-bloq; opioides; SSRI's; metoclopramida; cloropromazina; corticoesteroides; ACTH e glucagon; succinilcolina; atracúrio)
- Incidentaloma da supra-renal com ou sem HTA
- História prévia de FPGL
- Predisposição hereditária
- Síndromes: MEN 2A e 2B; Von Hippel-Lindau; Neurofibromatose tipo 1

HTA: hipertensão arterial; VS: velocidade de sedimentação; β-bloq: beta-bloqueadores; SSRI's: inibidores seletivos da recaptação da serotonina; FPGL: feocromocitoma e paragangliomas; MEN: neoplasia endócrina múltipla

Abordagem diagnóstica

Avaliação analítica

- **Metanefrinas totais na urina de 24h**
- **Metanefrinas fraccionadas na urina de 24h**
  - Metanefrina
  - Normetanefrina
  - 3-metoxitiramina

  OU
- **Metanefrinas livres no plasma (colheita em decúbito dorsal)**
  - Metanefrina
  - Normetanefrina

  OU
- **Cromogranina A sérica (se metanefrinas negativas)**

NOTA: São fármacos que influenciam estes resultados - paracetamol, labetalol, sotalol, IMAO's, antidepressivos tricíclicos, buspirona, cocaína, levodopa.

Estudo imagiológico (após avaliação analítica sugestiva)

- **Tomografia Computorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica: exame de 1ª escolha**
- **Ressonância magnética (RMN) toraco-abdomino-pélvica:** alternativa

Indicações para RMN:

- Doença metastática (pesquisa de paragangliomas no pescoço e base do crânio);
- *Clips* cirúrgicos que condicionem artefactos radiológicos;
- Reação ao contraste radiológico;
- Contraindicação para exposição à radiação (crianças, grávidas, mutações germinativas).

Indicações para cintigrafia com ^{123}I-MIBG:

- Estudo de doentes com doença metastática;
- Exclusão de Metastização em doentes c/ alto risco metastático
  - tumor primário de grandes dimensões ou extra-adrenal;
  - doença multifocal (exceto pescoço e base do crânio);
  - doença recorrente.

PET/TC om ^{18}F-FDG:

- Preferível à cintigrafia em doentes com doença metastática conhecida.

Abordagem terapêutica

Uma vez diagnosticado FPGL, todos os doentes devem ser submetidos à sua ressecção após preparação médica apropriada. Todos os doentes com um FPGL produtor devem fazer bloqueio pré-operatório.

Abordagem médica pré-peratória (7-14 dias)

FÁRMACOS				
Classe farmacológica	Fármacos	Esquema	Dose inicial	Dose máx.
Bloqueadores α-adrenérgicos[a]	Fenoxibenamina	10-14 dias antes da cirurgia	10 mg bid	1 mg/Kg/dia
	Doxazosina		2 mg/dia	32 mg/dia
Bloqueadores dos canais de cálcio[b]	Nifedipina	Adicionar aos α-bloq. quando necessário	30 mg/dia	60 mg/dia
	Amlodipina		5 mg/dia	10 mg/dia
Bloqueadores B-adrenérgicos[c, d]	Propranolol	≥3 dias após início dos α-bloq	20 mg tid	40 mg tid
	Atenolol		25 mg/dia	50 mg/dia

[a] escalar progressivamente a dose em função da resposta; [b] se pressão arterial não controlada com α-bloqueadores. [c] sempre após α-bloqueadores (risco de precipitar crise hipertensiva); [d] apenas para controlo da frequência cardíaca

Medidas gerais: dieta com alto teor de sódio e ingestão de fluídos – proteção contra a hipotensão pós-tumorectomia.

Cirurgia

- **Adrenalectomia minimamente invasiva (laparoscópica), indicada para a maioria dos feocromocitomas supra-renais, ou ressecção por cirurgia aberta:** tumores grandes (>6 cm), feocromocitomas invasivos e paragangliomas;
- **Abordagem pós-operatória:** monitorização da TA, FC e glicémia capilar, com ajuste da terapêutica hipotensora.

Seguimento

Metanefrinas urinárias/plasmáticas 2-6 semanas após a cirurgia (ou cromogranina A se metanefrinas negativas previamente à cirurgia).

***Follow-up* de longa data (pelo menos 10 anos):**

- Pesquisa de metanefrinas anualmente;
- Pesquisa anual de cromogranina A se FPGL com metanefrinas negativas previamente à cirurgia;
- RMN-TAP a cada 1-2 anos, nos doentes com FPGL bioquimicamente inativo.

Referenciação a centro especializado

- Gravidez;
- Doença metastática;
- Suspeita de formas hereditárias (realização dos testes genéticos);
- Limitações locais no diagnóstico bioquímico, localização, preparação pré-operatória ou tratamento cirúrgico adequado.

Distúrbios das Gónadas

Amenorreia Primária e Secundária

Margarida Freitas (CHUA)

Definição

Amenorreia primária

- Ausência de menstruação aos 14 anos associada à inexistência de desenvolvimento dos carateres sexuais secundários;
- Ausência de menstruação aos 16 anos mesmo na presença dos carateres sexuais secundários em desenvolvimento.

Amenorreia secundária

Ausência de menstruação por um período de tempo superior a 3 ciclos ou superior a 6 meses, numa mulher previamente menstruada.

Avaliação inicial

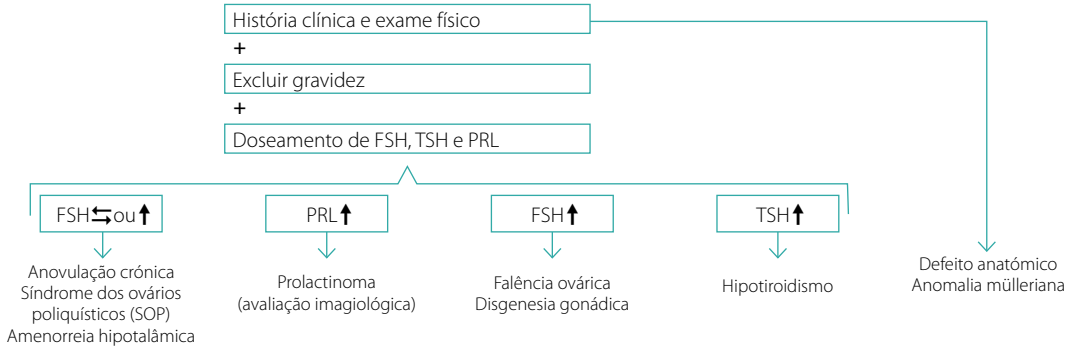
1. História clínica;
2. Exame físico;
3. Excluir gravidez.
4. Estudo analítico com doseamento de estradiol, FSH, LH, TSH e PRL.

Com estes primeiros passos é possível identificar as principais hipóteses diagnósticas de amenorreia.

Outros exames complementares de diagnóstico podem ser pedidos de acordo com a avaliação dos passos anteriores, nomeadamente:

- Ecografia pélvica para avaliação de anomalias anatómicas do aparelho reprodutor;
- Doseamento de testosterona sérica em caso de sinais de virilização;
- Cariótipo;
- RMN-CE (sela turca).

Figura 1. Abordagem inicial da amenorreia.



Etiologia

A amenorreia primária resulta geralmente de alterações cromossómicas que condicionam insuficiência ovárica primária (ex. Síndrome de Turner) ou malformações anatómicas (ex. agenesia mülleriana).

A maioria dos casos de amenorreia secundária pode ser atribuída a síndrome do ovário poliquístico, disfunção hipotalâmica, hiperprolactinémia e disfunção ovárica.

Malformações da via genital	Anomalia hipofisária	Outros distúrbios endócrinos
Congénitas Insensibilidade aos androgénios Hímen imperfurado Agenesia mülleriana Septo vaginal **Adquiridas** Síndrome Asherman Estenose cervical	Doença autoimune Cocaína Síndrome de Cushing Síndrome da sela turca vazia Hiperprolactinémia Sarcoidose Fármacos Prolactinoma Síndrome de Sheehan	Disfunção supra-renal Tumor produtor de androgénios Doença crónica Atraso constitucional da puberdade Tumores ováricos Síndrome do ovário poliquístico (SOP) Disfunção tiroide
Insuficiência ovárica primária	**Anomalia hipotalâmica**	**Fisiológica**
Congénita Disgenesia gonadal Síndrome de Turner **Adquirida** Doença autoimune Quimioterapia/radioterapia	Distúrbio alimentar Distúrbio funcional Défice gonadotrofina Infeção Má absorção Perda de peso rápida *Stress* Traumatismo craniano Tumor	Amamentação Gravidez Contraceção Menopausa Androgénios exógenos

Figura 2. Principais causas de amenorreia.

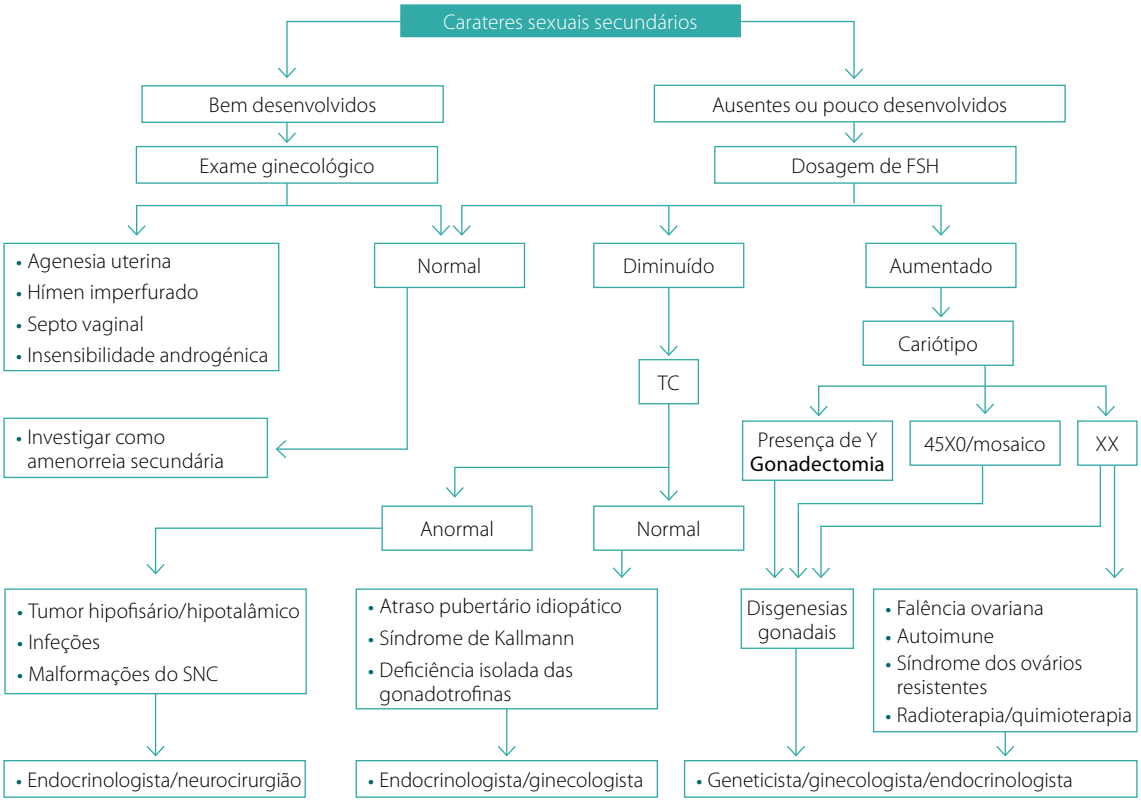


Figura 1. Algoritmo de abordagem da amenorreia primária.

Terapêutica

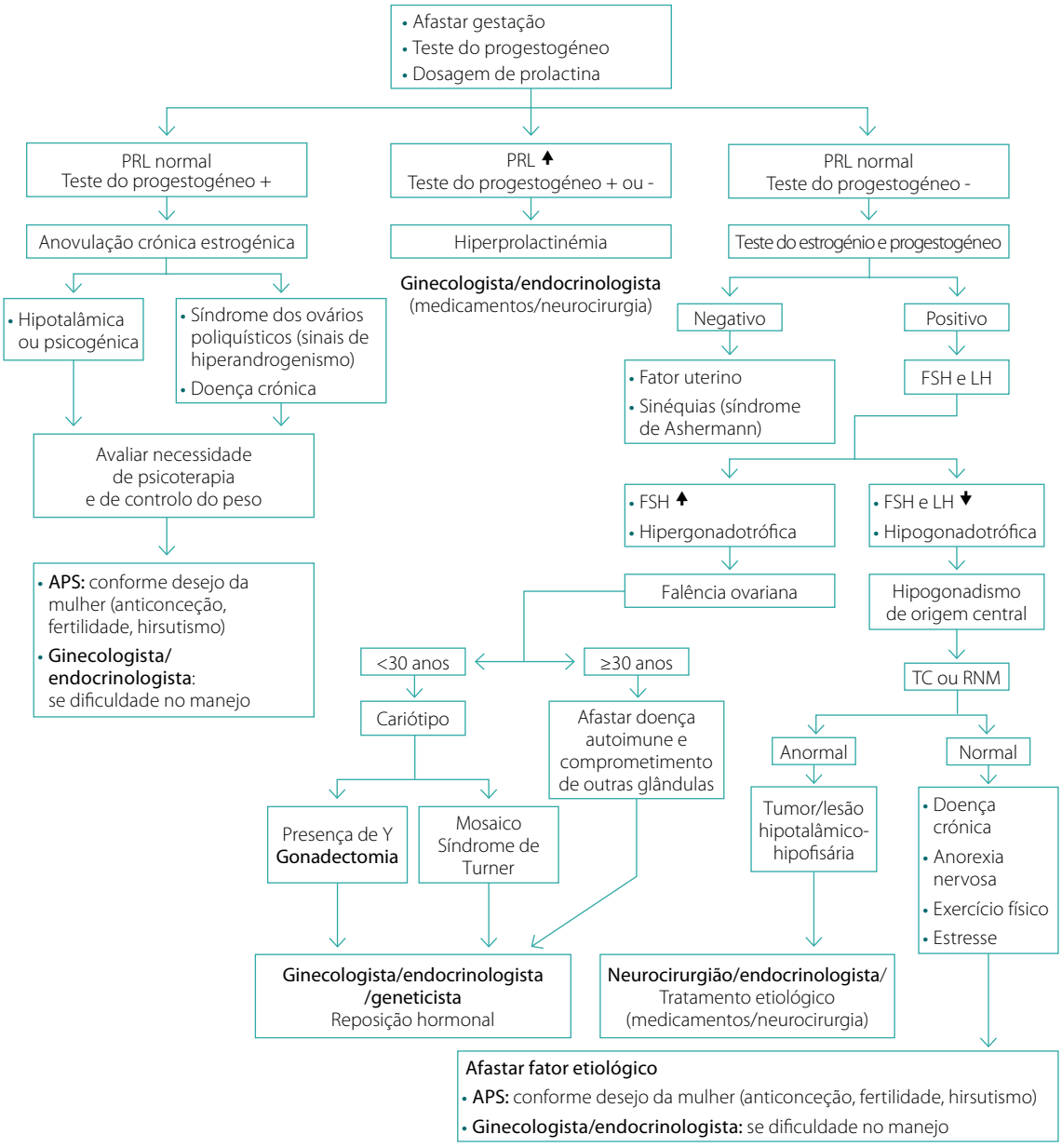
O tratamento da amenorreia centra-se em corrigir a patologia de base, quando possível, ajudar a mulher a atingir a fertilidade (caso assim o queira) e em prevenir complicações decorrentes da doença (ex. osteoporose por insuficiência ovárica).

Anomalias congénitas com malformação do aparelho reprodutor geralmente implicam **tratamento cirúrgico**.

Amenorreia por falência ovárica sem disfunção do eixo hipotálamo-hipófise (hipogonadismo hipergonadotrófico) geralmente implica reposição hormonal com **estroprogestativos cíclicos** de modo a permitir o desenvolvimento, maturação e manutenção dos carateres sexuais secundários.

Amenorreia por disfunção do eixo hipotálamo-hipófise (hipogonadismo hipogonadotrófico) pode ser tratada com **administração cíclica de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH)**, no entanto esta opção é pouco prática e onerosa. A utilização de **estroprogestativos cíclicos** pode ser mantida até à maturação dos carateres sexuais secundários e depois suspensa ou mantida se existirem sinais de hipoestrogenismo.

Figura 3. Algoritmo de abordagem da amenorreia secundária.



Critérios de referenciação para outras especialidades

Após investigação etiológica da amenorreia e conforme a terapêutica indicada poderá ser necessária a referenciação da doente a uma consulta de outra especialidade, como por exemplo:

- **Endocrinologia**: amenorreia de etiologia não esclarecida após avaliação inicial;
- **Ginecologia**: amenorreia primária, alterações anatómicas (septos vaginais transversos, sinéquias intrauterinas), insuficiência ovárica primária (valores de FSH compatíveis com menopausa em mulheres com idade inferior a 40 anos), Síndrome do ovário poliquístico associada a infertilidade ou refratária a terapêutica com ACO;
- **Neurocirurgia**: no caso de tumores hipotálamo/hipófise, malformações do SNC;
- **Genética Médica**: no caso de alterações no cariótipo.

Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Nádia Fernandes (CHUA)

Definição

A Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP) é uma entidade clínica frequente caracterizada por hiperandrogenismo e oligo-anovulação. É um dos distúrbios endócrinos mais comuns nas mulheres e a causa mais frequente de infertilidade feminina.

Afeta cerca de uma em cada quinze mulheres em todo o mundo.

As suas implicações clínicas incluem **infertilidade, hiperplasia endometrial e complicações metabólicas.**

A sua etiologia é desconhecida, porém alguns estudos sugerem uma origem genética influenciada pelo ambiente gestacional e/ou por fatores ambientais.

Critérios de diagnóstico de SOP

NIH (1990)
Critérios de inclusão: **1.** Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico **2.** Oligo-anovulação **3.** Exclusão de distúrbios relacionados
ESHRE/ARMS (Roterdão 2003)
Inclui dois dos seguintes e exclusão de distúrbios relacionados: **1.** Oligo ou anovulação **2.** Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo **3.** Ovários poliquísticos
Androgen Excess Society (2006)
Critérios de inclusão: **1.** Hirsutismo e/ou hiperandrogenemia **2.** Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos **3.** Exclusão de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados

Avaliação clínica

Perante a suspeita de SOP é importante obter a história menstrual detalhada e precisar o início dos sintomas de hiperandroginismo, dado que existe habitualmente irregularidade menstrual crónica e aparecimento lento dos sintomas.

É fundamental apurar a existência de história pessoal ou familiar de hiperplasia adrenal congénita ou de doenças metabólicas.

O exame físico deve incluir:

- Avaliação da pressão arterial;
- Índice de massa corporal;
- Perímetro abdominal.

A pele deve ser observada cuidadosamente pesquisando marcadores de insulinorresistência, como a *acantose nigricans*, e, de hiperandroginismo (acne, hirsutismo e alopecia androgénica).

Está recomendado o rastreio de intolerância à glicose, independentemente do peso corporal, com a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), realizada na avaliação inicial e a cada dois anos.

Hiperandrogenismo clínico

- Hirsutismo
- Acne (especialmente em mulheres mais jovens)
- Alopecia androgénica (mulheres mais idosas)

Hiperandrogenismo bioquímico

A definição de hiperandroginismo bioquímico é controversa, não existindo consenso no que respeita aos androgénios a dosear na avaliação inicial, com que frequência devem ser medidos e qual a técnica analítica a utilizar.

Devem ser doseados:

- Testosterona total e livre
- Dihidroepiandrosterona Sulfato (DHEAS)
- Androstenediona

Testosterona total e livre	Tumor secretor de androgénios	Dosear testosterona se existirem sintomas de tumor secretor de androgénios ou se hiperandrogenismo bioquímico for necessário para diagnóstico de SOP Se testosterona total >200 ng/dL, investigar tumor secretor de androgénios
Desidroepiandrosterona (DHEA)	Tumor secretor de androgénios da SR	Causa danificação da produção de cortisol, elevação compensatória da ACTH e excesso de produção de androgénios
17-Hidroxiprogesterona manhã	Hiperplasia supra-renal congénita não clássica	Causa danificação da produção de cortisol, elevação compensatória da ACTH e excesso de produção de androgénios
Cortisol (Urina 24H)	Síndrome de Cushing	Pesquisar se irregularidades menstruais súbitas, hirsutismo tardio, HTA, acumulação de gordura supraclavicular, estrias abdominais e pele frágil
Prolactina	Hiperprolactinémia	Causa comum de oligo-amenorreia que pode ser acompanhada de galactorreia. Dosear prolactina em mulheres com irregularidades menstruais
Função tiróidea	Hiper ou hipotiroidismo	A disfunção tiroidea pode causar oligo-amenorreia. Deve ser avaliada em toda a mulher com irregularidades menstruais

Anovulação crónica

A anovulação crónica manifesta-se como oligo-amenorreia ou amenorreia. A **oligo-amenorreia** é definida como menos de oito períodos menstruais por ano ou ciclos superiores a 35 dias e a **amenorreia** consiste na ausência de menstruação por mais de três meses, sem gravidez.

Critérios ecográficos

Os critérios ecográficos consideram a presença de pelo menos um ovário com volume superior a 10 mL e 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro.

Tratamento

A primeira linha terapêutica passa pela modificação do estilo de vida da doente, sendo o recurso a terapia farmacológica avaliado individualmente.

Estilo de vida

As modificações da dieta e o exercício físico são a primeira linha do tratamento, especialmente nas mulheres obesas.

Uma pequena redução do peso é suficiente para levar à ovulação e aumentar a sensibilidade à insulina em 71% de obesas anovulatórias, parecendo que a redução da gordura abdominal associada à redução da insulinorresistência contribui para a restauração da ovulação.

Tratamento farmacológico

Metformina

Está recomendada especialmente se as mulheres tiverem excesso de peso ou forem obesas. A metformina melhora a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, reduzindo a progressão para diabetes *mellitus* tipo 2 e contribui para a melhoria da ovulação.

Deve ser iniciada em baixa dose, juntamente com as refeições. Inicialmente 500 mg ao jantar (primeira semana), depois 500 mg ao pequeno-almoço e ao jantar (segunda semana), de seguida 500 mg ao pequeno-almoço e 1000 mg ao jantar (terceira semana) e finalmente 1000 mg ao pequeno-almoço e ao jantar. Não deve ser usada se houver envolvimento renal (creatinina sérica >1,4 mg/dL), disfunção hepática, insuficiência cardíaca congestiva e abuso de álcool.

Anticoncetivos orais

Os contracetivos orais com estrogénios e progesterona, são usados para a proteção do endométrio e tratamento dos sintomas de hiperandroginismo. Nas adolescentes, para além de melhorar o hirsutismo e acne, têm a vantagem de regularizar o ciclo menstrual e ter efeito contracetivo.

Para as mulheres em que o principal problema é a infertilidade, o tratamento é efetuado com citrato de clomifeno para induzir a ovulação.

Espironolactona

A espironolactona, na dose de 50 a 100 mg duas vezes por dia, pode ser usada para o hirsutismo, sendo geralmente associada a contracetivos orais para potenciar o efeito antiandrogénico.

Outros tratamentos cosméticos

Existem vários tratamentos cosméticos para o hirsutismo, nomeadamente métodos físicos de remoção pilosa, tratamentos de longa duração (eletrólise, laser, luz pulsada intensa) e tratamentos químicos (cremes depilatórios, eflornitina). O creme de eflornitina pode ser usado isoladamente para o hirsutismo facial.

Para a alopecia androgénica, o minoxidil tópico a 2 a 5% é o tratamento mais eficaz.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia laparoscópica tornou-se numa alternativa nos casos de resistência ovulatória ao citrato de clomifeno. Está indicada nas mulheres com ovulação resistente ao clomifeno, com hipersecreção persistente de LH.

Hipogonadismo Masculino e Feminino

Nádia Fernandes (CHUA)

Hipogonadismo masculino - definição

O Hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada por deficiência androgénica. Baixos níveis de androgénios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino, resultando em anormalidades congénitas do sistema reprodutor.

Etiologia:

1. **Primárias:** insuficiência testicular;
2. **Secundárias:** disfunções hipotalâmicas-hipofisárias-gónadas;
3. **Hipogonadismo de início tardio**;
4. **Hipogonadismo devido à insensibilidade dos recetores androgénicos.**

Formas primárias	
Formas congénitas	• Síndrome de Klinefelter • Disgenesia testicular (criptorquidismo) • Anorquia congénita
Formas adquiridas	• Neoplasia maligna testicular • Orquite • Doenças sistémicas • Anorquia adquirida • Iatrogenia medicamentosa • Pós-orquidectomia bilateral
Formas secundárias (disfunções hipotalâmicas-hipofisárias)	
Formas congénitas	• Síndrome de Kallmann • Hipogonadismo hipogonatrófico idiopático
Formas adquiridas	• Tumor hipofisário (Prolactinoma) • Iatrogenia medicamentosa • Doenças sistémicas (hemocromatose, hipotiroidismo, traumas, infeções) • Abuso de esteroides anabolizantes • Obesidade mórbida • Radioterapia
Hipogonadismo de início tardio	• Senilidade
Insensibilidade dos recetores androgénicos	• Síndrome da insensibilidade androgénica parcial

Diagnóstico

O diagnóstico do hipogonadismo masculino é baseado nos sintomas e sinais clínicos de deficiência androgénica e associados a baixos níveis séricos de testosterona.

Sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo (idade pré-púbere)
Testículos pequenos
Criptorquismo
Ginecomastia
Voz aguda
Epífises não fechadas
Hábitos eunucoides
Pelos faciais e corporais
Infertilidade
Baixa densidade óssea
Sarcopenia
Diminuição do desejo/atividade sexual

Avaliação laboratorial

A colheita de sangue deve ser realizada de manhã para demonstrar a consistência da deficiência em androgénios.

- Testosterona total
- Testosterona livre
- LH e FSH
- *Sex-Hormone Binding Globulin* (SHBG)
- Espermograma
- Densitometria óssea

Em casos de diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipopituitarismo:

- RM CE com incidência na sela turca hipofisária, com e sem contraste;
- Avaliação da função hipofisária basal;

Outros diagnósticos apropriados para identificar a etiologia orgânica do hipogonadismo secundário (ex.: prolactina, determinações de ferro e testes genéticos para a hemocromatose hereditária).

O rastreio para deficiência de testosterona não está indicado como rotina. Deve ser realizada apenas em homens com:

1. Neoformação hipofisária, acompanhada de irradiação da região selar e outras doenças na região hipotalâmica;
2. Insuficiência renal crónica com necessidade de hemodiálise;
3. Tratamento com fármacos que causem supressão dos níveis de testosterona, como, por exemplo, corticoesteroides e opioides;
4. Moderada a severa doença pulmonar obstrutiva crónica;
5. Infertilidade;
6. Osteoporose ou fraturas com pequenos traumas;
7. Portadores do vírus da imunodeficiência humana (VIH) com sarcopenia;
8. Diabetes *mellitus* tipo 2.

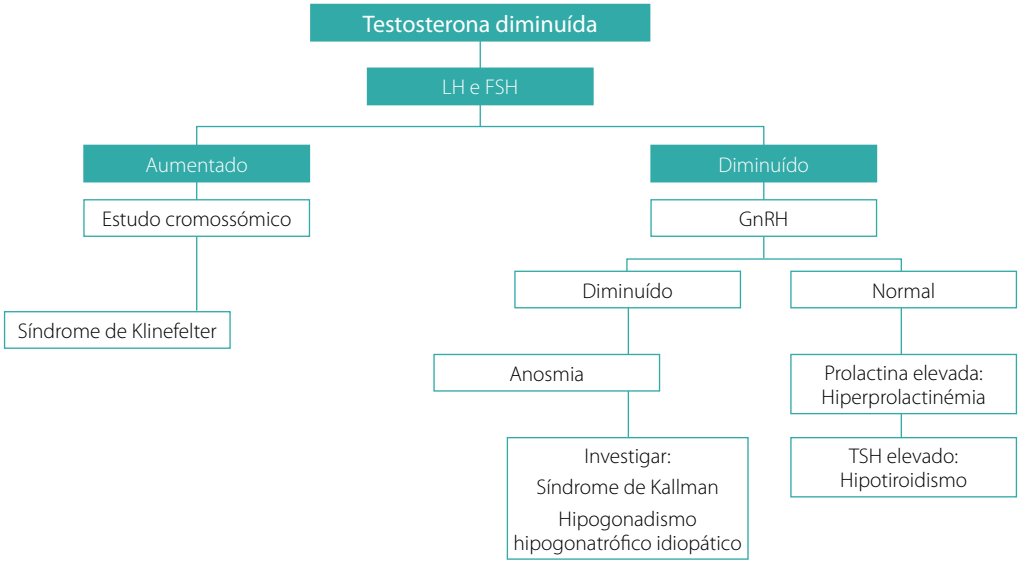
Tratamento

O objetivo do tratamento é restabelecer os níveis da testosterona e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A reposição de testosterona é segura e efetiva e pode ser administrada por:

- Injeções intramusculares;
- Comprimidos orais ou sublinguais;
- Adesivos transdérmicos;
- Gel ou pomadas;
- Implantes subdérmicos.

Na puberdade a dose recomendada é de 50-75 mg / mês, que deve ser gradualmente aumentado a cada 6 meses para 100-150 mg / mês.



Indicações para iniciar terapêutica com testosterona

Recomendações para monitorização

1. A resposta ao tratamento (sintomas e níveis séricos de testosterona) deve ser avaliada aos 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento e depois anualmente.
2. Homens com densidade óssea anormal, devem ser reavaliados 6 e 12 meses (densitometria óssea) após o início da terapêutica e posteriormente anualmente.
3. Hematócrito deve ser avaliado aos 3, 6, 12 meses e depois anualmente.
4. Avaliação prostática aos 3, 6, 12 meses e depois anualmente.

Homens adultos com múltiplos e consistentes sinais e sintomas de hipogonadismo associados a baixo nível de testosterona

↓

Atraso puberal (idiopático, síndrome de Kallman)

↓

Síndrome de Klinefelter com hipogonadismo

↓

Fraqueza muscular e baixa densidade óssea em hipogonadismo

↓

Disfunção sexual associada a baixo nível de testosterona

↓

Hipopituitarismo

↓

Insuficiência testicular e hipogonadismo sintomático

Contraindicações para iniciar terapêutica com testosterona

- Neoplasia da próstata
- PSA >4 ng/ml
- Neoplasia da mama
- Síndrome de apneia do sono grave
- Infertilidade masculina
- Hematócrito >50%
- Sintomas severos a nível do sistema urinário inferior devido a hiperplasia benigna

Hipogonadismo feminino

O hipogonadismo feminino ocorre quando existe uma falha a nível das gónadas femininas ou do próprio eixo hipotálamo-hipófise. É geralmente diagnosticado na puberdade e pode ser controlado através do tratamento com reposição hormonal.

Primário (Hipergonatrófico)	Secundário (Hipogonatrófico)
Agenesia ou disgenesia ovárica (Síndrome de Turner)	Síndrome de Kallman
Síndrome de Noonan	Síndrome de Prader-Willi
Tumores ováricos	Síndrome de Laurence Moon Bield
Irradiação	Doenças metabólicas e sistémicas (hepatopatias, insuficiência renal, hemocromatose, síndrome de Cushing, desnutrição grave)
Inflamação	Transtornos a nível hipotalâmico e hipofisário
Cirurgia	

Os sintomas que podem afetar as mulheres incluem

- Amenorreia primária (ausência de sinais de puberdade)
- Crescimento mamário lento ou ausente
- Perda de pelos do corpo
- Diminuição da líbido
- Galactorreia
- Osteoporose
- Infertilidade
- Sintomas típicos de menopausa (rubor e calor): hipogonadismo tardio

O diagnóstico é realizado mediante a história clínica, anamenese, exame físico e laboratorial (FSH, LH, hormona de crescimento e em casos mais específicos cariótipo).

Tratamento

A terapêutica será sempre dirigida à etiologia do hipogonadismo.

No caso de hipogonadismo tardio, em mulheres com idades superiores >50 anos, a utilização de estrogénios deve ser individualizada.

Hirsutismo

Nádia Fernandes (CHUA)

Definição

O Hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatómicas características de distribuição masculina. Pode manifestar-se isoladamente ou ser acompanhada de outros sinais de hiperandrogenismo, virilização, alterações menstruais e/ou infertilidade, e está associado aos níveis circulantes de androgénios e à sensibilidade cutânea a estas hormonas.

O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose, pois a abordagem terapêutica é distinta. A hipertricose consiste no crescimento uniforme de pelos, de textura fina, com distribuição em todo o corpo e que não é causada por um aumento na produção de androgénios. A hipertricose pode ser hereditária, secundária à ingestão de fármacos ou ser decorrente de doenças metabólicas (hipotiroidismo por exemplo).

As causas mais prevalentes do hirsutismo são:

- Síndrome do ovário poliquístico;
- Hirsutismo isolado, na presença de ciclos ovulatórios;
- Hiperplasia adrenal congénita forma não-clássica;
- Hirsutismo secundário a fármacos;
- Outras causas mais raras: síndrome de Cushing e os tumores virilizantes.

Avaliação diagnóstica

A anamnese e o exame físico devem focar na identificação de pacientes com risco para doenças virilizantes, síndrome de ovário poliquístico ou outras patologias endócrinas.

- Padrão menstrual (ciclos regulares ou oligo/amenorréicos)
- Instalação do hirsutismo (progressivo ou abrupto) e intensidade
- Obesidade
- Hipertensão e história familiar de diabetes
- Sintomas sugestivos de disfunção tiróidea, adrenal ou hipoestrogenismo

Exames laboratoriais:

- Testosterona;
- SHBG (para estimativa do índice de androgénios livres);
- 17-hidroxiprogesterona basal;
- β-HCG (excluir gravidez);
- Prolactina;
- TSH;
- FSH (excluir insuficiência ovárica).

Se houver infertilidade associada de causa inexplicada e se a história dos ciclos não for clara, ou ainda na presença de obesidade de distribuição central, deverão ser realizados testes para confirmação de ovulação, **doseamentos seriados de progesterona ou ecografia transvaginal seriada ou biópsia de endométrio**, além da avaliação hormonal.

Tratamento

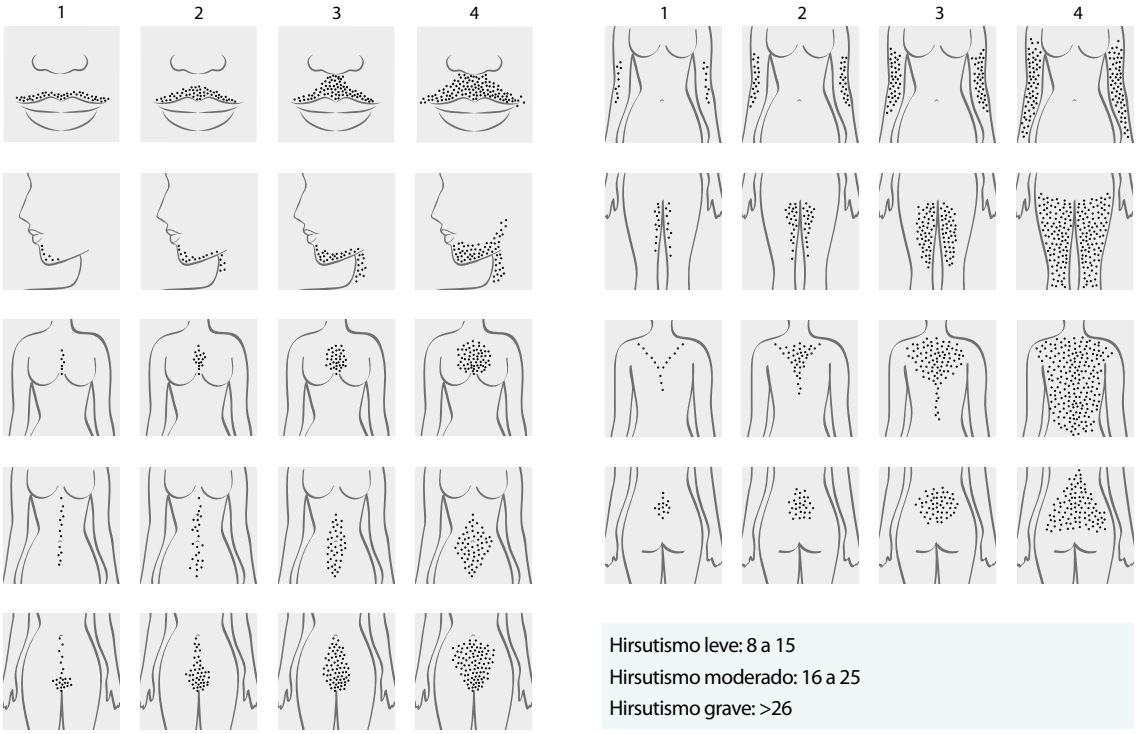
Na maioria dos casos de hirsutismo, as opções terapêuticas fundamentam-se no diagnóstico etiológico e na identificação de riscos, prevenção e tratamento de comorbilidades eventualmente associadas.

O tratamento pode ser farmacológico e não-farmacológico, dependendo da gravidade e distribuição do hirsutismo, da sua etiologia, da expetativa e das preferências da paciente.

Medidas não farmacológicas

- Depilação e/o remoção dos pelos com creme
- Clareamento com cremes e ceras
- Depilação com laser que promove a atrofia do pelo escuro

Avaliação do hirsutismo: escala de Ferriman-Gallway



Hirsutismo leve: 8 a 15
Hirsutismo moderado: 16 a 25
Hirsutismo grave: >26

Tratamento farmacológico

As principais opções de tratamento do hirsutismo incluem os anticoncetivos orais (ACO) e os antiandrogénios.

- Casos leves: utilizar ACO (cuidado nos casos de hipertensão arterial, hipertrigliceridémia e diabetes);
- Casos moderados a graves: utilizar antiandrogénios + ACO (efeito complementar). Os antiandrogénios mais utilizados são a espironolactona e o acetato de ciproterona. A flutamida está contraindicada pelo risco de toxicidade hepática.

Nas pacientes referenciadas por infertilidade e anovulação, o tratamento poderá ser associado a indutores da ovulação. Estas pacientes devem ser acompanhadas pela especialidade de endocrinologia.

Menopausa e Terapêutica Hormonal de Substituição

Margarida Freitas (CHUA)

Definição

Menopausa

Data da última menstruação em consequência de falência ovárica definitiva, que ocorre habitualmente entre os 45 e 55 anos. O diagnóstico clínico ocorre após um ano de amenorreia.

Se ocorrer antes dos 40 anos é considerada **menopausa precoce**.

Climatério

É o período da vida da mulher em que ocorre um declínio progressivo da função ovárica. Com frequência está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas (irregularidades menstruais, calores, afrontamentos, hipersudorese noturna, alterações do humor e do sono, entre outros) que no seu conjunto caracterizam a "síndrome do climatério".

Avaliação inicial

A menopausa baseia-se na observação clínica, pela ausência de cataménios 12 meses após a última menstruação. No entanto, a confirmação diagnóstica deve ser realizada através do doseamento sérico da FSH e do Estradiol: **confirmação diagnóstica: FSH >40 mUI/mL e Estradiol <20-30 pg/mL.**

Após o diagnóstico e antes de iniciar qualquer terapêutica deve ser feita uma avaliação inicial que inclui:

História clínica

Particular atenção aos perfis de risco para DCV, Osteoporose e Cancro da mama.

Exames complementares

Laboratoriais

Estudo analítico geral com perfil lipídico.

Ecografia ginecológica - preferencialmente transvaginal

- Facultativo em mulheres assintomáticas.
- Obrigatório em mulheres sintomáticas.

Mamografia

- Deve ser requisitada caso a mulher não possua um exame prévio realizado há menos de 1 ano.
- Reavaliação anual ou até dois anos, conforme a mulher tenha queixas e haja ou não aumento da densidade mamária na mamografia.

Densitometria óssea

Facultativo para a Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) e obrigatório para avaliar tratamento para a osteoporose.

Recomenda-se nas seguintes condições:

- Presença de pelo menos 1 fator de risco *major* ou 2 *minor*;
- Monitorização terapêutica específica da osteoporose: após 2 anos de tratamento, para avaliar a sua eficácia.

Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica da menopausa tem como objetivos a atenuação dos sintomas associados à síndrome do climatério e a prevenção das patologias associadas ao hipoestrogenismo (ex. osteoporose).

Terapêutica hormonal de substituição (THS)

Indicações

- **Tratamento de sintomatologia vasomotora**: afrontamentos, suores noturnos.
- **Tratamento de sintomatologia génito-urinária:** atrofia urogenital.
- **Tratamento de sintomatologia neuro-vegetativa:** insónia, irritabilidade, alterações do humor.
- **Menopausa precoce.**
- **Prevenção da osteoporose**: indicação reforçada, em mulheres com menos de 55 anos com sintomatologia vasomotora.

Contraindicações absolutas

- Hemorragia genital não esclarecida.
- Tumores hormonodependentes.
- Doença hepática aguda.
- Tromboembolismo agudo.
- Meningioma (progestagénios).

Contraindicações relativas

- Miomas.
- Porfiria.
- Endometriose.

- Enxaqueca.
- Trombofilia.
- Antecedentes de tromboembolismo.
- Doença cardiovascular.
- Insuficiência hepática.

THS - modalidades

Fármaco	Indicação	Observações
Estrogénios	Histerectomizadas sem endometriose ou tumores hormonodependente (Carcinoma do endométrio, Carcinoma endometrioide do ovário, Carcinoma da mama, etc.)	---
Progestativos isolados cíclicos ou contínuos	Perimenopausa – em mulheres com irregularidades menstruais após avaliação do endométrio	Os progestativos, sobretudo a noretisterona tem algum efeito sobre a síndrome vasomotora
Estroprogestativos cíclicos	Irregularidades menstruais (após avaliação do endométrio) e perturbações vasomotoras da perimenopausa	Na THS, os progestativos devem ser utilizados o menor número de dias possível e por isso deve dar-se preferência aos esquemas cíclicos
Estroprogestativos contínuos	Vontade da mulher em não ter hemorragias (poderá ter *spotting*) Epilepsia Endometriose	Nas mulheres histerectomizadas este esquema deve usar-se apenas na fase inicial
Tibolona	Indicações iguais aos estroprogestativos contínuos Alterações da libido e do humor Tensão mamária/mastodinia, > da densidade mamográfica; Antecedentes ou sob outras modalidades de TH; Patologia benigna da mama e/ou do útero	---
Estrogénios locais	Boa atividade metabólica local, fraca absorção e fraca atividade sistémica	Dar preferência às formulações com estriol para tratamento de patologia local. Pode ser usado como terapêutica isolada ou associada a outros fármacos, como a TH sistémica ou o Raloxifeno, no tratamento das vaginites, cistites, urgência miccional, dispareunia, etc.
Fitoestrogénios	Têm sido propostas para tratamento da sintomatologia vasomotora, embora não esteja comprovada a sua eficácia, por falta de estudos randomizados suficientes	São substâncias derivadas de espécies vegetais, com alguma atividade estrogénica. Não se conhece o efeito potencial destas substâncias na mama e no endométrio
Raloxifeno	Prevenção e tratamento da osteoporose; Mulher sem sintomatologia vasomotora (indicação reforçada em mulher com risco aumentado de cancro da mama)	---
Bisfosfonatos	Tratamento da osteoporose trabecular e cortical e induzida por corticoides	---
Ranelato estrôncio	Tratamento da osteoporose	---
Teriparatida	Tratamento da osteoporose	---
Antidepressivos	---	---

Seguimento

- Vigilância clínica e analítica (perfil lipídico, glicemia, função hepática e renal) anual.
- Ecografia pélvica (transvaginal) obrigatória perante qualquer quadro de hemorragia.
- Mamografia anual ou de dois em dois anos, individualizada conforme os fatores de risco.
- Ecografia mamária como exame complementar à mamografia (quando pertinente).
- Citologias cervicais dentro do protocolo vigente para o rastreio do cancro do colo.

Critérios de referenciação a consulta de Ginecologia

- Esclarecimento de dúvidas quanto ao risco e ou contraindicações da THS.
- Na presença de efeitos colaterais da THS persistentes ou de difícil controlo.
- Esclarecimento de sintomas suspeitos de patologia ginecológica e mamária.

Distúrbios do Eixo Hipotálamo-hipófise

Incidentaloma da Hipófise

Vera Luís (CHUA)

Definição

O Incidentaloma Hipofisário é definido como uma lesão hipofisária previamente não suspeitada e detetada em estudo imagiológico requisitado por outro motivo que não sintomatologia ou doença hipofisária. A frequência de lesões tem vindo a aumentar com a crescente requisição de exames imagiológicos. Cerca de 90% das lesões correspondem a adenomas, no entanto podem tratar-se de lesões de origem hipofisária ou não, como por exemplo, craniofaringeomas, lesões quísticas ou meningiomas. Atinge igualmente ambos os sexos e todas as idades. São diferenciados em microacidentalomas (diâmetro <10 mm) e macroacidentalomas (diâmetro >10 mm)

Critérios de referenciação a consulta

Presença de lesão hipofisária em exame de imagem.

Avaliação inicial

Deverá ser realizada uma anamnese detalhada e exame físico completo, sendo importante avaliar a presença de sintomatologia/sinais não valorizados anteriormente:

Sintomas	Sinais
Cefaleias	Acne
Alterações visuais	Hirsutismo
Tonturas	Estrias violáceas
Irregularidade menstrual	Acantose
Disfunção erétil	Plétora facial
Diminuição da libido	Pele seca
Infertilidade	Galactorreia
Diminuição/aumento de peso	Obesidade centrípeta
Astenia	Tremor das extremidades
Hiper ou hipotermia	Reflexos alterados
Hipersudorese	Bócio

Abordagem diagnóstica

- **Avaliação laboratorial**: identificar se se trata de adenoma funcionante ou não funcionante, se há hiper ou hipossecreção hormonal. Dosear: Prolactina, Hormona do crescimento, Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) ou somatomedina C, ACTH, Cortisol em urina de 24 horas, TSH e T4 livre, FSH e LH, testosterona, estrogénio e progesterona.

- **RMN da Sela Turca:** identificar se se trata de microadenoma (<10 mm) ou macroadenoma (>10 mm), se é de natureza sólida ou quística, e a sua relação com estruturas adjacentes (seios cavernosos, quiasma ótico, nervos óticos, sela turca, seio esfenoidal).
- **Campimetria visual** bilateral: identificar se existem alterações visuais associadas à compressão do quiasma ótico ou dos nervos óticos.

Abordagem terapêutica

Tratamento médico

- Não existem dados suficientes que suportem a utilização de tratamento médico nos incidentalomas.
- Hiperprolactinémia: conforme referido no subcapítulo "Hiperprolactinémia".

Tratamento cirúrgico

Deverão ser sujeitos a tratamento cirúrgico os doentes que apresentem:

- Alterações visuais relacionadas com a lesão.
- Compressão de nervos óticos ou quiasma ótico, ou proximidade a esta estrutura e planos de engravidar.
- Apoplexia hipofisária (isquemia ou hemorragia da hipófise).
- Tumores hiperfuncionantes da hipófise.
- Crescimento significativo do incidentaloma (exceto os prolactinomas nos quais o tratamento médico é a primeira opção).
- Cefaleia refratária.

Seguimento

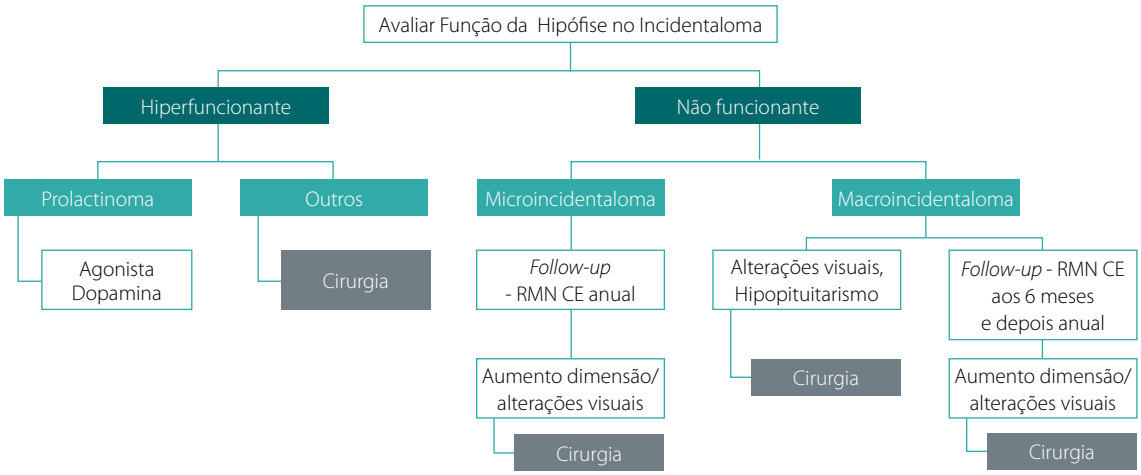
Doentes que não apresentam critérios para tratamento cirúrgico devem fazer *follow-up* clínico:

1. **Microacidentalomas** (<10 mm):
   - Reavaliação **analítica** apenas se surgimento de sintomas ou aumento de dimensões;
   - **RMN da Sela Turca** anualmente nos primeiros 3 anos. Se mantiver dimensões, diminuir frequência da reavaliação para 2/2 anos.
2. **Macroacidentalomas** (>10 mm):
   - Reavaliação **clínica e analítica** após 6 meses, e depois apenas se surgimento de sintomas ou aumento de dimensões;
   - **RMN da Sela Turca** após 6 meses e anualmente nos primeiros 3 anos. Se mantiver dimensões, diminuir frequência da reavaliação para 2/2 anos.
3. **Campimetria visual**
   - Repetir apenas se surgimento de sintomas ou aumento da dimensão, exceto se não estiver próximo do quiasma ótico.

Referenciação a outra consulta

Existência de indicação para tratamento cirúrgico: referencia a **consulta de Neurocirurgia**

Figura 1. Diagrama de avaliação e tratamento do incidentaloma da hipófise.



Panhipopituitarismo

Vera Luís (CHUA)

Definição

O Panhipopituitarismo (PHP) trata-se da diminuição ou ausência da secreção de todas as hormonas hipofisárias. Pode resultar de patologia primária da hipófise ou secundária a patologia do hipotálamo, e pode ser adquirida ou hereditária. Constitui uma patologia rara e está associada a um aumento da mortalidade, por aumento do risco cardiovascular.

Como diagnósticos diferenciais tem a malnutrição e anorexia nervosa.

Neste guia optou-se por abordar esta doença apenas no adulto.

Hormonas hipofisárias

Hipófise anterior

- Hormona do Crescimento (HC)
- Prolactina (PRL)
- Hormona Adrenocorticotropica (ACTH)
- Hormona Tireoestimulante (TSH)
- Hormona Luteinizante (LH)
- Hormona Foliculoestimulante (FSH)

Hipófise posterior

- Hormona antidiurética (ADH) / Vasopressina (AVP)
- Oxitocina

Patologias hipofisárias que podem causar PHP: presença de massas na hipófise (macroadenoma, quisto, metástase, craniofaringioma); radioterapia; pós-cirúrgica; hipofisite linfocítica, plasmacítica, granulomatosa ou xantomatosa; isquémia da hipófise pós-parto (Síndrome de Sheehan); apoplexia hipofisária; abcesso; Sela Turca vazia; deficiências genéticas (genes PROP1, HEXS1, LHX3, LHX4).

Patologias hipotalâmicas que podem causar PHP: presença de massas no hipotálamo (tumor ou metástases); radioterapia; lesões infiltrativas (sarcoidose, histiocitose das células de Langerhans); traumatismo cranioencefálico; meningite, AVC isquémico ou hemorrágico.

Critérios de referenciação a consulta

Suspeita de patologia neuroendócrina ou disfunção multiglandular.

Avaliação inicial

A clínica irá depender se a deficiência hormonal é parcial ou completa e da rapidez da progressão da lesão em causa. Os diferentes sinais e sintomas são atribuídos à diminuição das respetivas hormonas:

	Sinais/Sintomas
HC	• Obesidade centrípeta, HTA, ↑ do colesterol LDL e triglicéridos, ↑ risco cardiovascular • Intolerância ao exercício físico • ↑ Resistência à insulina
PRL	• Impossibilidade de amamentar
ACTH	• Astenia, cansaço, perda ponderal, hipotensão • Sem hiperpigmentação nem hipercaliémia (*versus* doença de Addison)
LH **FSH**	• ↓ Pelos corporais, incluindo axilas e púbis, ↓ do crescimento de barba • Hipogonadismo e infertilidade • ↓ da libido, disfunção erétil, dispareunia • Amenorreia • Osteopenia e atrofia muscular
ADH	• Poliúria e polidipsia, hiponatrémia

Doentes com deficiência combinada de hormonas hipofisárias apresentam habitualmente baixa estatura e diminuição no crescimento por défice de hormona do crescimento e deficiência de TSH, défice no desenvolvimento pubertário por défice de FSH e LH. Gradualmente desenvolvem ainda deficiência de ACTH-Cortisol necessitando de tratamento com corticoides de substituição por volta dos 18 anos. Doentes com hipopituitarismo de longo curso tendem a ter pele seca e pálida com textura fina, com rugas finas na face e atrofia dos genitais.

Já uma insuficiência aguda, como ocorre na apoplexia hipofisária, os sintomas/sinais são hipotensão, choque, hipoglicémia, náuseas, vómitos, astenia intensa, Hiponatrémia.

Abordagem diagnóstica

Têm indicação para realização de ECD's os doentes que apresentem sintomas que possam ser causados por patologia da hipófise, ou apresentem lesões que possam causar hipopituitarismo, pois nem sempre são sintomáticos, e ainda doentes que apresentem alterações que indiquem disfunção de múltiplas glândulas, levando a suspeitar de etiologia neuroendócrina.

Na maioria dos casos, o PHP desenvolve-se afetando inicialmente a secreção de HC, depois das gonadotrofinas e finalmente a TSH e ACTH num estadio mais avançado.

Na marcha diagnóstica deve ser feita a medição da concentração basal das hormonas hipofisárias bem como das hormonas secretadas nos órgãos alvo. Se uma das hormonas se apresentar diminuída, deverá ser realizado o doseamento de todas as hormonas.

1. A secreção basal de **ACTH e cortisol** séricos deverá ser avaliada às 8-9 horas do dia. Interpretação dos valores de cortisol:
   - **≤3 mcg/dL:** repetir medição para confirmar défice. Uma ACTH normal confirma patologia da hipófise/ hipotálamo;
   - **3 mcg/dL a 18 mcg/dL:** avaliar reservas de ACTH;
   - **≥18 mcg/dL:** indica que a secreção basal de ACTH é suficiente, mesmo em período de *stress* físico, não há necessidade de doseamento.

Para avaliar as reservas de ACTH poderá ser realizado:

- **Teste de Tolerância à Insulina (TTI):** avaliar a secreção de cortisol após o *stress* da hipoglicémia. Administração de insulina humana regular 0,15 U/Kg EV. Dosear glucose e cortisol aos 0 – 30 – 45 – 60 – 90 – 120 min. Contraindicação: Cortisol Basal <100 nmol/L, hipotiroidismo, AVC, isquemia cardíaca, anomalias no ECG;
- **Teste de estimulação de cosintropina (ACTH),** avalia a função adrenal e reservas de ACTH. Se o cortisol <18 mcg/dL 60 min após administração de 0,25 mg de ACTH sintética IM ou EV, trata-se de patologia adrenal primária.

2. O défice de **HC** avalia-se com o doseamento da IGF-1, que será baixa, podendo confirmar-se com testes confirmatórios como o TTI e da Arginina. No entanto, estes testes provocativos não são aconselhados uma vez que em doentes com défice de mais hormonas hipofisárias, a probabilidade de ter uma resposta deficitária é de 95%.
3. Deverá ser confirmado o **hipotiroidismo** com doseamento da **TSH e T4 livre.**
4. A deficiência de **gonadotrofinas**:
   - No **homem**: nível de **testosterona** consistentemente baixa (entre 8 e 10 horas) com **LH** normal -> hipogonadismo secundário;
   - Na **mulher**: níveis de **LH, FSH** normais e **Estradiol** baixo. Confirmar com administração de medroxiprogesterona PO 10 mg durante 10 dias, se ausência de hemorragia vaginal e não normalização do nível de estradiol confirma a secreção insuficiente de gonadotrofinas.

O teste de imagem indicado para avaliar a hipófise/hipotálamo é a RMN-CE.

Abordagem terapêutica

Dependendo da etiologia, o tratamento terá que ser avaliado caso a caso. Poderá ter indicação cirúrgica por neurocirurgia. Nos casos em que o tratamento é médico será necessária terapêutica com corticoterapia, hormona tiroideia, hormonas sexuais, conforme é realizado nos défices isolados.

O tratamento de substituição hormonal, consiste habitualmente em substituir a hormona alvo e não a hormona secretada a nível hipotálamo/hipófise, exceto a HC.

1. Deficiência de ACTH

As doses de corticoterapia recomendadas para simular produção diária:

- **Hidrocortisona PO:** 10-20 mg ao P.A. + 5-10 ao lanche;
- **Prednisolona PO:** 2,5-5 mg ao P.A. + 2,5 mg ao lanche.

A dose ideal será estabelecida pela ausência de sintomas e não por controlo analítico.

O doente deverá ser instruído a aumentar as doses em caso de doença, cirurgia ou procedimentos.

2. Deficiência de HC

Hormona do crescimento subcutânea: iniciar com 150-300 mcg/dia. Dose de manutenção 200-600 mg/dia.

Titulação e monitorização: dosear IGF-1 mensalmente até atingir um doseamento estável e passar a controlo anual.

Contraindicações: neoplasia ativa, hipertensão intracraniana, retinopatia diabética.

3. Deficiência hormonas sexuais

O tratamento de reposição é realizado dependente do género e da necessidade de fertilidade.

No homem:

- **Não fértil** - Tratamento com testosterona ou derivados e monitorizar com níveis séricos de testosterona;
- **Fértil** – Tratamento com gonadotrofinas se patologia hipofisária ou hormona libertadora de gonadotrofinas se patologia hipotalâmica.

Na mulher:

- **Não fértil** – Tratamento de reposição hormonal com estrogénio e progestagénio;
- **Fértil** - Tratamento com gonadotrofinas ou hormona libertadora de gonadotrofinas para indução de ovulação.

No caso das hormonas secretadas pela hipófise posterior, poderá ser consultado o capítulo da diabetes insípida para o tratamento do défice da ADH.

No que diz respeito ao défice de prolactina, está disponível uma solução para pulverização nasal para utilizar durante a amamentação como auxiliar na lactação.

Referenciação a outra consulta

Consulta de fertilidade em doentes que pretendam ter filhos.

Consulta de neurocirurgia em doentes que apresentem patologia com indicação para tratamento cirúrgico.

Hiperprolactinémia

Olga Silva (CHUA)

Definição

Prolactina

- Hormona secretada de forma pulsátil pelas células lactotróficas da hipófise anterior.
- **Principal função:** indução e manutenção da lactação.
- Hipotálamo ➜ **Dopamina** ➜ Recetores D2 dos lactotrofos ➜↓ **secreção Prolactina.**
- Hipotálamo ➜ **Hormona libertadora de tirotropina (TRH)** ➜↑ **secreção Prolactina.**
- Estrogénios, fator de crescimento epidérmico e peptídeo intestinal vasoativo (VIP) ➜↑ **secreção Prolactina.**
- **Valores de Referência:** ♀ não grávidas <25 ng/mL; ♂ grávidas 34-386 ng/mL; ♂ <15 ng/mL.

Hiperprolactinémia

- Prolactinémia acima do limite superior da normalidade. É a alteração endócrina **mais comum** do eixo hipotálamo-hipofisário nos adultos (0,4%). Na população infanto-juvenil, a prevalência ainda não está bem definida.

Critérios de referenciação à consulta

- Hiperprolactinémia com ou sem sintomas associados.

Avaliação inicial

A. Etiologia

Fisiológicas	Farmacológicas (causa comum)	Patológicas
Gravidez	Antipsicóticos +++	**Compressão/Lesão da haste hipotálamo-hipofisária:**
Amamentação	Antidepressivos	Granulomas, infiltrações, irradiação, trauma secção da haste hipofisária, cirurgia supra-selar
Exercício	Anti-hipertensores	Tumores craniofaringioma, germinoma, meningioma, extensão supra-selar de massa hipofisária, metástases hipotalâmicas
Sono	Anti-histamínicos H2	**Hipófise**
Stress	Agonistas colinérgicos	Acromegália
	Bloqueadores dopaminérgicos	Hipofisite linfocítica ou massa para-selar
	Cocaína	Macroadenoma
	Estrogénios	Adenoma plurihormonal
	Fármacos depletores de catecolaminas	Prolactinoma
	Inibidores da síntese de dopamina	Cirurgia ou Trauma
	Inibidores das proteases	**Doenças sistémicas**
	Opioides	Lesões da parede torácica: (trauma, cirurgia, herpes-zóster)
		Insuficiência renal crónica
		Cirrose
		Hipotiroidismo primário
		Convulsões
		Síndrome do ovário poliquístico
		Idiopática
		Macroprolactinémia

Na ausência de uma **doença sistémica**, situação **fisiológica** ou **fármaco** com potencial causa de hiperprolactinémia ➜ pensar numa **patologia hipotálamo-hipofisária** (não necessariamente um prolactinoma – qualquer massa selar ou para-selar que comprima a haste hipofisária pode causar elevação da prolactina) ➜ RM-CE ➜ Se normal ➜ **Hiperprolactinémia Idiopática**.

Macroprolactinémia: preponderância de moléculas de prolactina maiores (diméricas ou de alto peso molecular; normalmente 85% é monomérica), mas biologicamente menos ativas. Suspeitar quando hiperprolactinémia sem sintomas.

B. História clínica

- **Anamnese detalhada, sendo importante questionar:**
  - A possibilidade de uma gravidez;
  - Antecedentes pessoais patológicos como causa;
  - Medicação habitual como causa.
- **Sintomas:** resultam da ação da prolactina...
  - **Nos tecidos:** induz e mantém a lactação;
  - **No eixo hipotálamo-hipófise-gónadas:** interrompe a secreção de hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) ➜↓ hormona luteinizante (LH) e ↓ hormona folículo-estimulante (FSH) ➜↓ hormonas sexuais.

Mais frequentes ♀	Mais frequentes em ♂	A longo prazo
Oligomenorreia	Ginecomastia	Osteopenia
Amenorreia	Galactorreia	Osteoporose
Galactorreia	Disfunção erétil	Risco de fraturas
Infertilidade	Diminuição da libido	
Atraso pubertário	Infertilidade	
	Sintomas neuro-oftalmológicos	
	Atraso pubertário	

C. Exame físico

Realização de exame físico completo, dando especial atenção à mama (com pesquisa de galactorreia), aos genitais (desenvolvimento pubertário) e ao exame neuro-oftalmológico.

D. Exames complementares de diagnóstico

Clínica sugestiva de hiperprolactinémia ➜ Avaliação laboratorial da prolactina

A. Avaliação laboratorial

- Prolactinémia
  - Elevado valor diagnóstico
  - ≤100 ng/mL - hiperprolactinémias de qualquer etiologia
  - >200 ng/mL - prolactinoma, cujo tamanho se relaciona diretamente com a concentração sérica de prolactina
- **Hemograma e bioquímica** (função hepática, função renal, função tiroideia)
- **Teste de gravidez** (doseamento de βhCG)

B. Suspensão ou substituição do fármaco suspeito

- Normalização da prolactinémia em 3-4 dias

C. RMN-CE

- Realiza-se **APENAS** quando não se identifica uma causa secundária da hiperprolactinémia
- Micro (<10 mm ø) e macroadenomas (≥10 mm) na hipófise ➜ **Prolactinoma** (ou microadenoma sem qualquer significado – incidentaloma ➜ Confirmação empírica do diagnóstico de prolactinoma através da resposta ao tratamento farmacológico ➜ Normalização dos níveis de prolactina + ↓≥50% tamanho tumoral)
- Se anatomia hipotálamo-hipofisária normal ➜ **Hiperprolactinémia Idiopática**

D. Cromatografia de gel filtração ou precipitação de preparação de polietilenoglicol

- Doseamento de macroprolactina
- Realiza-se em doentes com **hiperprolactinémia assintomática** para se excluir **macroprolactinémia** e evitar realização desnecessária de exames adicionais ou tratamento, que não estão indicados nesta situação

Terapêutica

A. **Tratamento etiológico** - Hiperprolactinémias secundárias (a doenças sistémicas).

B. **Agonistas dopaminérgicos** (bromocriptina, cabergolina) ➜ terapêutica de eleição em:

- Prolactinomas;
- Hiperprolactinémia sintomática: hipogonadismo ou outros sintomas causados pela hiperprolactinémia.

C. **Cirurgia transesfenoidal** - só está indicada quando há resistência ou intolerância aos agonistas dopaminérgicos.

D. **Vigilância** - hiperprolactinémia assintomática e microprolactinomas sem sintomatologia.

Seguimento

A. **Avaliação da resposta à terapêutica**: níveis séricos de **prolactina** e **RM-CE** para avaliação do tamanho tumoral (se for o caso)

- **Prolactina sérica** – 1 mês após o início do tratamento ➜ 3/3 meses no primeiro ano ➜ depois 1x/ano;
- **RM-CE** – 1 ano (microprolactinoma) ou 3 meses (macroprolactinoma) após início do tratamento; antecipar se aumento dos níveis de prolactina ou surgimento novos sintomas. ➜ Repetir se houver aumento dos níveis de prolactina.

B. **Valores séricos de prolactina normais durante 1 ano ou mais (+ ↓ volume tumoral)**

- ↓ Dose do agonista dopaminérgico;
- Suspender tratamento após 2 anos de normoprolactinémia e adenoma não visível na RM-CE.

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Hiperprolactinémia após exclusão de causa fisiológica, farmacológica ou doença sistémica.
- Após diagnóstico de hiperprolactinémia por doença hipotálamo-hipofisiária através de RM-CE.
- Necessidade de exames complementares de diagnóstico ou tratamento não disponíveis.

Acromegalia

Olga Silva (CHUA)

Definição

- **Acromegalia** (ou **Gigantismo**) é o nome dado à alteração neuro-endócrina em que há um excesso de produção da **hormona de crescimento** (**GH** – *growth hormone* = HC – Hormona do Crescimento). Valores elevados desta hormona antes do encerramento das epífises provocam gigantismo e depois deste, acromegalia.
- A **HC** e uma hormona produzida pela hipófise através da estimulação da **hormona de libertação de HC** (**GHRH** – *growth hormone releasing hormone*), secretada pelo hipotálamo. A HC tem como função estimular o crescimento dos tecidos moles e esqueleto, através do aumento da secreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 – *insuline-like growth fator 1*).

Critérios de referenciação à consulta

Dever-se-á referenciar à consulta quando houver uma forte suspeita de acromegalia pela fisionomia característica de acromegalia e alterações analíticas relacionadas, para que se possa realizar um estudo mais aprofundado.

Avaliação inicial

A. Etiologia

- Em 99% dos casos deve-se a um **tumor hipofisário.**
- Raramente está associado à **produção ectópica de hormona de libertação de HC** (**GHRH** – *growth hormone releasing hormone*).
- **Excluir causas fisiológicas:** *stress*, sono, puberdade e gravidez.

B. História clínica

Sintomas

- Acroparestesia (parestesia das extremidades)/Síndrome do túnel cárpico
- Oliomenorreia/Amenorreia
- Diminuição da líbido
- Cefaleias
- Hiperhidrose
- Artralgias
- Disfunção erétil
- Infertilidade
- Diminuição da força proximal

C. Exame físico

- Dever-se-á realizar um exame objetivo completo, sendo que neste caso a **observação** será determinante na suspeita clínica do diagnóstico
- Cálculo do **Índice de Massa Corporal** (IMC)
- Avaliação cardiovascular, com especial atenção à **tensão arterial** (TA)

Sinais

- **Raramente**, a doença pode ocorrer antes da fusão das epífises ósseas provocando **gigantismo**
- Os sintomas mais comuns normalmente antecedem o diagnóstico em 4 anos
  - **Crescimento das mãos e pés**
  - **Alterações faciais:** fácies grosseiro, ↑ crescimento da mandíbula, alargamento dos espaços interdentários, nariz alargado, hipertrofia das arcadas supraorbitárias, lábios, pálpebras e pele hipertrofiados
  - **Macroglossia**

- **Pele:** oleosa, pregas no couro cabeludo (*cutis verticis gyrata*; pele expandida mas pregada), escurecimento, acantose *nigricans*
- **Sistema respiratório:** dispneia laríngea (cordas vocais imóveis), apneia obstrutiva do sono
- **Bócio** (↑ vascularização tiroideia)
- **Artropatia**
- **Sinais de massa hipofisária:** hipopituitarismo +/- efeito de massa (alterações visuais; hemianopsia), convulsões

D. Complicações

- Pode ter como forma de apresentação a **insuficiência cardíaca** ou a **cetoacidose**.
- Obesidade, diminuição da tolerância à glucose (DTG) (40%), **Diabetes *mellitus*** (DM) (15%)
- **Vascular: hipertensão arterial**, hipertrofia do ventrículo esquerdo, miocardiopatia, arritmias. ↑ Risco de cadiopatia isquémica e de acidente vascular cerebral
- **Neoplásica:** ↑ Risco de carcinoma do cólon (colonoscopia poderá ser necessária)

E. Exames complementares de diagnóstico

A. Análises

- ↑ Glicémia
- ↑ Cálcio e fosfato
- **Doseamento de HC**: não se deverá confiar no doseamento aleatório, uma vez que é secretada de forma pulsátil e, durante os picos, os níveis podem se sobrepor entre os indivíduos normais e os doentes com acromegalia. Normalmente, a secreção de GH é inibida pela glucose elevada e a GH é praticamente indetetável. Na acromegalia, a libertação de HC não consegue ser suprimida
  - Se HC sérica basal >0,4 ng/mL (1,2 mUI/L) e/ou IGF-1 ↑, é necessário realizar prova de tolerância à glucose oral (PTGO)
  - PTGO (colheitas de amostras para HC e glucose aos 0, 30, 60, 120 e 150 minutos): se o valor mais baixo de HC for >1 ng/mL (3 mUI/L) ➜ **Acromegalia**

    Falsos positivos: puberdade, gravidez, doença hepática, renal, anorexia nervosa e DM.

B. RM da Sela Turca

C. Campimetria e acuidade visual

D. ECG e ecocardiograma

E. Fotografias antigas para comparar

Terapêutica

a. **Tratamento de eleição** – Dirigido para corrigir e prevenir a compressão tumoral com a excisão da lesão e para reduzir os níveis de HC e de IGF-1 para pelo menos um nível seguro de HC (<2 ug/L [6 mUI/L])

- **Cirurgia transesfenoidal**

b. **Se a cirurgia não for possível ➜ Corrigir a hipersecreção de HC/IGF-1:**

- **Análogos da Somatostatina** (**octerótido** mensal, lanreótido)
  - Efeitos adversos: dor no local da injeção, dor abdominal, flatulência, ↑ risco colelitíase, DTG
- **Radioterapia:** adjuvante; pode levar anos a ser efetiva

c. **Se resistência ou intolerância aos Análogos da Somatostatina ➜ Suprimir o IGF-1**

- **Antagonista da HC** (pegvisomant)
  - Os níveis de HC podem aumentar
  - Raramente, dimensões do tumor ↑ pelo que devem ser monitorizadas

Seguimento

a. **Um valor de HC <2 ng/mL no primeiro dia de pós-operatório, assim como valores de HC <0,4 ng/mL na PTGO, correlacionam-se com uma maior probabilidade de remissão a longo prazo**

b. **Confirmar a remissão cirúrgica da doença 12 semanas após a intervenção:**

- Doseamento de IGF-1

- RM-CE
- PTGO: comprova a remissão bioquímica da doença se valores de HC <1 ng/mL

c. **Seguimento anual**:
- Doseamento de HC/IGF-1 +/- PTGO
- Campimetria
- Avaliação cardiovascular
- Fotografias

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Referenciar à neurocirurgia quando diagnosticado um tumor da hipófise e existir indicação para realização de excisão tumoral, via transesfenoidal.
- Quando possível, referenciar à endocrinologia.

Diabetes Insípida

Olga Silva (CHUA)

Definição

Diabetes insípida é definida como a excreção de grandes volumes (>3L/dia) de urina diluída, devido à diminuição da reabsorção de água pelo rim, consequente da alteração de secreção da **hormona anti-diurética** (**ADH** – *anti diuretic hormone*) pela hipófise anterior (DI Central) ou da alteração da resposta do rim à **ADH** (DI Nefrogénica).

Critérios de referenciação à consulta

Poliúria e Polidipsia.

Avaliação inicial

A. Etiologia

- **Idiopática** (<= 50%)
- Causas de **DI Central** (▼produção de ADH ou produção de ADH alterada)
  - **Congénita:** defeitos no gene da ADH; Síndrome de *Wolfram* – DIDMOAD – doença autossómica recessiva rara: Diabetes insípida + Diabetes *mellitus* + Atrofia Ótica + *Deafness* (surdez)
  - **Tumoral** (pode apresentar-se com DI + hipopituitarismo): craniofaringioma, metástates, tumor da hipófise
  - **Traumática:** temporária, se for distal à haste hipofisária, uma vez que as terminações nervosas proximais crescem para procurar capilares no tecido cicatricial e reiniciar a secreção direta; pós-hipofisectomia
  - **Autoimune:** hipofisite autoimune
  - **Infiltrativa:** histiocitose, sarcoidose
  - **Vascular:** hemorragia
  - **Infeciosa:** meningoencefalite
- Causas de **DI nefrogénica**
  - **Hereditária**
  - **Metabólica:** potássio baixo, cálcio alto
  - **Fármacos:** lítio, demecociclina
  - **Insuficiência renal crónica**
  - **Uropatia pós-obstrutiva**

B. História clínica

Uma história clínica detalhada poderá ajudar a clarificar o quadro, assim como excluir outras causas para os sintomas.

Os sintomas mais frequentes são:

- Poliúria;
- Polidipsia (pode ser incontrolável);
- Desidratação;
- Sintomas de hipernatrémia.

Na história da doença atual, será importante **caracterizar bem o quadro**, nomeadamente perguntar qual o tempo de evolução, se se trata da primeira vez, se tem outras queixas genitourinárias ou sistémicas, assim como fazer uma boa avaliação do estado psicológico/psiquiátrico do doente.

Tem um **diagnóstico diferencial** diversificado:

- **DM – importante no diagnóstico diferencial**. Dever-se-á questionar a existência de sintomas como polifagia, perda de peso ou episódios de hipoglicémia, assim como questionar também a presença de antecedentes pessoais ou familiares desta doença;
- **Fármacos –** diuréticos ou lítio. Questionar sempre a medicação habitual;
- **Polidipsia primária** – origina sintomas de polidipsia e poliúria com urina diluída; a sua causa não está esclarecida, mas poderá estar associada a esquizofrenia ou perturbação maníaca (+/- terapêutica com lítio) ou raramente com doença hipotalâmica (neurossarcoidose, tumor, encefalite, traumatismo craniano, encefalopatia por VIH); como parte desta síndrome, os rins podem perder a sua capacidade de concentrar plenamente a urina, devido a um *wash-out* do gradiente normal de concentração na medula renal.

C. Exame físico

Aquando da suspeita de DI, dever-se-á prestar especial atenção a:

- Sinais de desidratação: prega cutânea, pele e mucosas desidratadas;
- Índice de massa corporal;
- Exame neurológico (hipernatrémia).

D. Exames complementares de diagnóstico

A. **Estudo analítico:**

- **a.** Ureia e creatinina (lesão renal aguda de causa pré-renal – desidratação);
- **b.** Ionograma (hipernatrémia – pode ser grave), calcémia;
- **c.** Glucose (excluir DM);
- **d.** **Osmolalidada** sérica e **urinária**;
- **e.** **Osmolalidade** sérica estimada**.** Aproximadamente 2x (Na + K) + Ureia + Glucose (todos em mmol/L). A **osmolalidade plasmática** normal é 285-295 mOsm/kg e a urina pode estar concentrada até mais do dobro deste valor. A DI é excluída se a relação entre a **osmolalidade urinária** e **plasmática** (**U:P**) for menor que 2:1, sendo a osmolalidade plasmática >295 mOsm/kg. Na DI, apesar da elevação da osmolalidade plasmática, a urina está diluída com uma **U:P <2.** Na polidipsia primária, pode existir hiponatrémia dilucional – e, como hiponatrémia, pode por si só provocar psicomania; deve existir cautela na utilização de termos como "intoxicação hídrica por polidipsia psicogénica".

B. **Teste de privação hídrica de 8h:** pretende testar a capacidade renal de concentrar a urina, identificando urina diluída, apesar da desidratação, e em seguida localizar a causa.

- **a.** Não deve ser realizado antes de se estabelecer que o volume urinário >3 L/dia (um débito menor com natremia e osmolalidade normal exclui uma alteração significativa da homeostase hídrica);
- **b.** Interromper o teste com osmolalidade urinária >600 mOsmol/kg em estadio 1 (DI excluída);
- **c.** Não consumir álcool, café, chá ou tabaco desde as 00h00. Pequeno-almoço ligeiro às 6h30. Líquidos sem restrição até às 7h30.

Estadio 1: iniciar às 8h

- Esvaziar bexiga ➔ não ingerir líquidos; apenas alimentos secos
- Pesar de **hora/hora**

- Se **>3% perda de peso** durante o teste, pedir **osmolalidade** sérica **urgente**. Se >300 mOsmol/kg, passar ao estadio 2
- Se **<3%**, prosseguir

- Colher **urina 2/2h**; medir volume e osmolalidade
- **Sangue venoso** para osmolalidade **4/4h**
- Cessar o teste após 8h (16h) se a osmolalidade urinária >600 mOsmol/kg (ou seja, normal)

Estadio 2: diferenciar DI central de nefrogénica

- Prosseguir se a urina ainda estiver diluída – ou seja, **osmolalidade urinária** <600 mOsmol/kg
- Desmopressina 2 ug IM. Pode **beber água** nesse momento
- Medir **osmolalidade urinária h/h** nas próximas 4h

Interpretação

- **Normal:** osmolalidade urinária >600 mOsmol/kg em estadio 1 (capacidade de concentração normal) com U:P >1.
- **Polidipsia primária:** a urina concentra, mas menos do que o normal, por ex. >400-600 mOsmol/kg.
- **DI central:** a osmolalidade urinária aumenta para >600 mOsmol/kg depois da Desmopressina (se existirem dúvidas, pode ser tentado um teste de privação de água prolongado, sem beber desde as 18h da véspera).
- **DI nefrogénica:** sem aumento da osmolalidade urinária após a administração de Desmopressina **.**

É difícil de diferenciar polidipsia primária de DI parcial/central.

C. **RM-C**E: na suspeita de uma lesão ocupante de espaço.

D. Avaliar **a função da restante hipófise:** no caso de se tratar de DI central.

Terapêutica

A. DI central
  a. **Desmopressina** (análogo sintético da ADH)

B. DI nefrogénica
  a. Tratar a causa
  b. Bendroflumetiazida 5 mg/dia – se persistir
  c. AINEs – baixam o volume urinário e o sódio plasmático ao inibirem a síntese das prostaglandinas (estas inibem localmente a ação da ADH)

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Neurocirurgia – se lesão ocupante de espaço na RM-CE.
- Endocrinologia.

Outros

Tumores Carcinoides

Teresa Ferreira (CHUA)

Definição

Tumores carcinoides são tumores neuroendócrinos que se originam no trato digestivo, pulmão ou raramente rim ou ovário. Originam-se de células enterocromafins e maioritariamente são de crescimento lento.

Têm a particularidade de poder segregar hormonas bioativas, levando ao aparecimento de síndromes clínicas bem identificadas e que podem muitas vezes sugerir a localização do tumor primitivo.

Carcinoide refere-se ao quadro clínico que resulta da hipersecreção de derivados da serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) pelas células tumorais, responsáveis pela síndrome carcinoide.

- 1/3 são múltiplos.
- 1/3 localizados no intestino delgado.
- 1/3 malignos.

Classificação dos tumores neuroendócrinos

Bem diferenciado baixo grau (G1)

- Índice mitótico <2 mitoses/10 CGA e Índice de imunoproliferação celular (ki67) <3%

Grau intermédio (G2)

- Índice mitótico 2 - 20 mitoses/10 CGA ou Índice de imunoproliferação celular (ki67) 3-20%

Mal diferenciado/ indiferenciado alto grau (G3)

- Índice mitótico >20 mitoses/10 CGA ou Índice de imunoproliferação celular (ki67) >20%
- **CGA**: **campos de grande ampliação**

Quando suspeitar

- Rubor (*flushing*) crónico e/ou diarreia crónica secretora.
- Insuficiência tricúspide sem causa aparente.
- Hipoglicemia em doente não diabético.
- Diabetes ligeira a moderada associada a massa pancreática.
- Úlcera péptica duodenal recorrente.
- Lesões cutâneas migratórias + alt. estado geral ± tromboembolismo.
- Lítiase biliar + DM + massa pancreática.
- Acromegalia/Síndrome de Cushing de origem ectópica.
- Portadores ou familiares de portadores de mutação gene NEM 1.
- Todos os indivíduos com neoplasia do pâncreas cujo estado geral é desproporcionalmente bom relativamente à gravidade da doença.

Tipos de tumores neuroendócrinos e suas características

Carcinoides

- **Sintomas típicos:** *flushing*, diarreia, cardiopatia
- **Diagnóstico:** doseamento do ácido 5-hidroxiindoleacético na urina de 24h; (S 90%; E 90%) atenção à toma de triptofano/ alimentos ricos em serotonina

Insulinoma

- Mais frequente (70-75%), sendo benigno em 80% dos casos
- Associando-se à NEM 1 em apenas 4-5% dos doentes
- Geralmente solitário, hipervascular, com dimensões <2 cm (90%) e <1 cm (30%)
- **Diagnóstico**: glicemia venosa <40 mg/dl; insulina concomitante ≥6 µU/L; ausência de corpos cetónicos (β-hidroxibutirato ≤2,7 nmol/L), proinsulina ≥5 pmol/L e ausência de sulfonilureias no sangue/urina. ***Gold standard:*** prova do jejum prolongado (>72h)
- **Outros sintomas:** cefaleias, letargia, desorientação, visão turva, discurso incoerente e, em casos extremos paresia, convulsões e coma
- As hipoglicemias ocorrem fundamentalmente em jejum e são desencadeadas muitas vezes pelo exercício
- Necessário excluir a ingestão de sulfonilureias que levam a um aumento da insulinemia e do péptido C

Gastrinoma

- Segundo tumor funcionante mais frequente
- Esporádico ou hereditário, neste caso associado à NEM 1 (Hiperparatiroidismo, TEPs e adenoma da hipófise)
- Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é a forma de apresentação da doença, tanto na forma esporádica como hereditária, secundária ao excesso de produção de gastrina e ácido clorídrico pelo(s) tumor(es)
  - Presença de lesões ulceradas na mucosa do estômago e duodeno, podem ocorrer no duodeno distal e jejuno
  - A diarreia é o segundo sintoma mais frequente (50-65%), podendo acompanhar, anteceder ou ocorrer posteriormente à doença ulcerosa
  - O refluxo gastroesofágico com pirose e disfagia está presente em 10-60% dos casos
- **Diagnóstico**: doseamento da Gastrina. Inibidores da Bomba de Protões devem ser suspensos 5-7 dias antes do doseamento da gastrina

VIPoma

- Localiza-se geralmente na cauda do pâncreas
- Podem ser multifocais e raramente associar-se à NEM 1
- Síndrome de Verner-Morrisson (*Watery-Diarrhea Syndrome*), a diarreia é secretora, aquosa e profusa (3-30 litros/dia), podendo alterar profundamente o estado geral por desidratação. Acompanha-se de hipocaliémia grave e acidose metabólica por perda de potássio e bicarbonato. Consequentemente surgem sintomas de letargia, arritmias e paragem respiratória

Glucagonoma

- Localiza-se geralmente na cauda do pâncreas
- Sinal patognomónico: eritema necrolítico migratório (pequenas lesões eritematosas nas virilhas, estendendo-se ao períneo, membros inferiores e região perioral; formam vesículas e ulceram
- Pode associar-se a diabetes ligeira de início recente, caquexia de rápida progressão e fenómenos tromboembólicos
- Outras manifestações dermatológicas consistem em glossite, estomatite e queilite

Somatostatinoma

- Associa-se a diabetes ligeira de início recente, a esteatorreia e a litíase biliar
- A maioria localiza-se no duodeno
- Encontram-se frequentemente associados à neurofibromatose tipo 1 e ao feocromocitoma, sugerindo uma endocrinopatia hereditária

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico: doseamento de peptídeos tendo em conta a suspeita

5-HIAA (urina 24h)	Específico dos tumores carcinoides, se acima de 25 mg/d faz diagnóstico)
Cromogranina A (CgA)	>87 U/L tem uma especificidade de 95% e sensibilidade de 55% para o diagnóstico de tumores neuroendócrinos

Carcinoides intestino posterior	Cromogranina A e β-HCG
Carcinoides pulmonares	Gastrina, ACTH, hormona de crescimento, e β-HCG
Carcinoides intestino médio	5-HIAA urinário e cromogranina A

Diagnóstico imagiológico

Tumores gastrointestinais	TC ou RMN abdomino-pélvica
Carcinoides pulmonares	TC ou RMN torácica e abdominal
Tumores do timo	TC ou RMN toraco-abdominal

NOTA: o doseamento das hormonas no sangue e urina é uma forma de monitorização do crescimento, atividade e eventual recorrência do tumor primário

Tratamento

- O Octreótido é o fármaco de eleição para o tratamento médico dos tumores carcinoides.
- **Tratamento sintomático:** anti-histamínicos, anti-diarreicos, antagonistas da serotonina.
- **Profilaxia e tratamento da crise carcinoide:** análogos da somatostatina.

Critérios de referenciação para outras especialidades

Referenciação para Cirurgia para ressecção tumoral e Endocrinologia para tratamento médico.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1

Teresa Ferreira (CHUA)

Definição

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM 1): Doença Autossómica Dominante em que ocorre mutação no gene NEM 1. Diagnóstico genético em 80% dos casos. Incidência: 1:30.000 pessoas.

Clínica

Manifesta-se geralmente na adolescência, no entanto os sintomas podem aparecer somente a partir dos 40 anos.

Apresentam tipicamente muitos tumores cutâneos de crescimento lento ou que não crescem, tipo angiofibromas telangiectáticos. Pápulas 1-4 mm de diâmetro cor da pele ou rosa ou ligeiramente acastanhados. Encontram-se principalmente na parte central da face

Se 3 ou mais máculas tipo café com leite, considerar o diagnóstico de neurofibromatose.

Imagiologia

Técincas de imagem não têm utilidade nos tumores NEM 1.

Complicações

Tumores endócrinos NEM 1:

- Paratiroide (+ comuns, cursam com hiperparatiroidismo);
- Neuroendócrinos pancreáticos, hipofisários e da pele;
- Gastrinomas (Síndrome de Zollinger Ellison), em cerca de 50% estes tumores tornam-se malignos;
- Insulinomas;

- Prolactinomas;
- Hipofisários não secretores, complicam pelo efeito de massa.

Tumores cutâneos, dum modo geral assintomáticos.

Tratamento

- **Cirúrgico:** eventual excisão dos tumores cutâneos por motivos cosméticos | Tratamento cirúrgico dos tumores endócrinos.
- **Médico:** tratamento das complicações.
- **Seguimento por Endocrinologia.**

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

Teresa Ferreira (CHUA)

Definição

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2): Neoplasia rara, familiar, causada por mutações no proto-oncogene *RET*.

Doentes NEM 2A, 50% com mutação no gene *RET* desenvolvem a doença até aos 50 anos.

Carcinoma medular da tiroide detetado logo à nascença nos NEM 2B, no entanto está presente em todos os subtipos.

Subtipos do NEM 2	Características
NEM 2A	Carcinoma medular da tiroide menos agressivo Hiperplasia das paratiroides
NEM 2B	Neuromas mucosos, hábito marfanoide Hiperplasia das paratiroides rara
FMTC	Carcinoma medular da tiroide familiar

História e sintomas

Questionar se na família há casos conhecidos de MEN2.

Averiguar manifestações associadas:

- HTA, sudorese episódica, diarreia, lesões cutâneas pruriginosas, sintomas compressivos devido a massa no pescoço;
- Hipercalcémia associada a obsitipação, poliúria, polidipsia, défice de memória, depressão ou nefrolitíase.

Monitorização e tratamento das complicações

Hiperparatiroidismo

- Cálcio e PTH
- Tratamento da Hipercalcémia

Feocromocitoma

- Catecolaminas e metanefrinas na urina, se elevadas realizar TC
- Tratamento médico com bloqueador alfa e eventual bloqueador beta

Carcinoma medular da tiroide

- Dosear a pentagastrina com estimulação com calcitonina, medir aos 2, 5 e 10 min
- Não está indicada a realização de PAAF nos doentes com identificação do gene RET ou que têm um risco muito elevado de NEM

Monitorização em consulta

Monitorizar as complicações com doseamento de calcitonina, cálcio e PTH e catecolaminas urinárias.

Referenciação a outras especialidades

Geneticista, endocrinologista e oncologista.

DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLOGIA

Exame Físico Reumatológico

Rosa Ferreira (CHVNGE)

A primeira parte do exame físico deve-se centrar na observação geral do doente. Observar a pele e pesquisar sinais de palidez cutânea, cianose, presença de nódulos subcutâneos e exantemas. Seguidamente, deverá avaliar-se a presença de assimetrias nas massas musculares devido a hipertrofia ou atrofia muscular. Nunca esquecer de direcionar o exame físico as queixas do doente, nunca devendo ser omissa a observação da cavidade oral em doentes com queixas de xerostomia ou aftose oral, o olho em doentes com queixas de xeroftalmia ou olho vermelho. A observação das articulações deverá ser a última parte da observação geral, devendo notar-se áreas de assimetria e deformidade articular.

Em cada segmento articular, realiza-se primeiro a inspeção, seguido do exame de "*screening*" e a palpação articular. No final, pesquisar os movimentos ativos e passivos da articulação e, se necessário, realizar testes especiais.

Mão e punho

A **inspeção** da mão e do punho deve incluir a observação da face palmar e dorsal da mão. Nas unhas devemos procurar *pitting* ungueal, onicólise ou hemorragias subungueais. A pesquisa de áreas de atrofia muscular e de hipertrofia, principalmente nas eminências tenares. A nível do osso e articulações, deve-se prestar atenção a deformidades, edema e assimetrias entre as duas mãos.

Em relação às deformidades articulares, deve-se realçar os nódulos **Bouchard** (articulações interfalângicas proximais - IFP) e os nódulos de **Herberden** (articulações interfalângicas distais - IFD), presentes essencialmente na osteoartrite (figura 1).

Figura 1. Nódulos de Bouchard e Herberden.

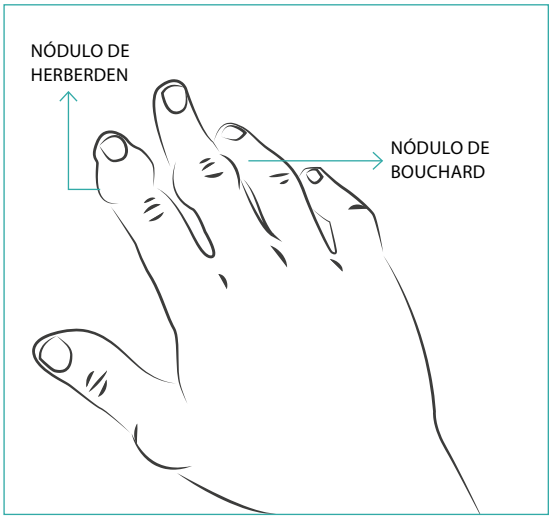


Figura 2. Deformidade da artrite reumatoide.

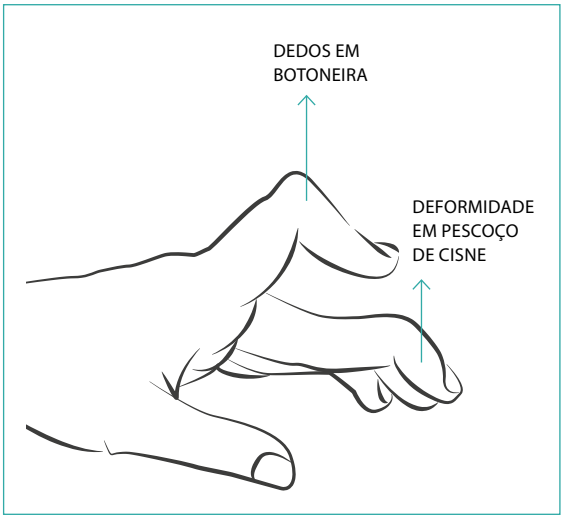


Figura 3. Dactilite do 5º dedo (dedo em salsicha).

Figura 4. Teste de Phalen (esquerda) e orador (direita).

Na **artrite reumatoide**, podem-se realçar as seguintes (figura 2):

1. Desvio cubital das metacarpofalângicas (MCF)
2. Deformidade em pescoço de cisne (hiperflexão das IFD e hiperextensão das IFP)
3. Dedos em botoneira (flexão das IFP e hiperextensão das IFD)

Ainda na inspeção, realçar os tofos gotosos, o baqueteamento digital e dactilite (*dedo em salsicha* – figura 3).

O teste de "*screening*" é baseado nos movimentos ativos do paciente. Deve ser executado da seguinte forma:

1. Extensão das mãos (região palmar virada para cima)
2. Fechar as mãos
3. Extensão das mãos novamente
4. Fechar dedos sobre base dos dedos
5. Extensão das mãos novamente
6. Flexão e extensão do punho (teste de Phalen e do orador – figura 4)
7. Preensão palmar

A palpação deve ser dirigida a pesquisa de sinais de artrite – **calor, rubor, edema e dor à palpação**.

A palpação das articulações deve ser realizada com as seguintes técnicas:

- Palpar as **articulações** MCF com a técnica da tesoura (*scissor technique*)
- Palpar as IFP e IFD com a técnica dos 4 dedos (*4 fingers technique*)
- Palpar o trajeto do 3º metacarpo até a linha articular do pulso, palpando o escafoide e os outros ossículos

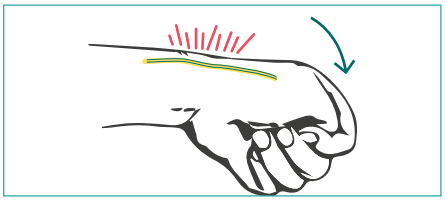
Técnica dos 4 dedos
- *Realizar pinça com o polegar e 2º dedo na articulação IFP e pressionar firmemente*
- *Com a outra mão, segurar a mesma articulação de forma antero-posterior e realizar **pressão** de forma **intermitente** para pesquisar alterações*

Técnica dos 2 polegares
- *Com o polegar, seguir o 3º osso metacárpico, até ao nível do capitado*
- *Um dos polegares executa pressão continuada no local, enquanto o outro faz **pressão intermitente**, para pesquisar alterações articulares a nível do pulso*

Técnica da tesoura
- *Juntar o 2º e o 3º dedo e juntar o 4º e 5º dedo, para formar uma forma semelhante à tesoura*
- *Segurar a mão do paciente, de lado, ao nível das MCF*
- *Fletir as MCF a 90º e com os polegares palpar a linha articular de todas as articulações para avaliar edema, líquido ou irritação articular*

Os **movimentos ativos** já foram pesquisados no exame de *screening*. Os movimentos **passivos** devem ser pesquisados após estabilizar a articulação do punho – flexão, extensão, desvio cubital e radial, supinação e pronação. Em relação a **testes especiais**, de salientar o Teste de Finkelstein, que é usado para diagnóstico da tenossinuvite de Quervain – com polegar fletido, realiza-se desvio cubital da mão (figura 5).

Figura 5. Teste de Finkelstein.



Ombro

A **inspeção** do ombro deve ser global: pesquisar lesões cutâneas, áreas de atrofia ou hipertrofia muscular e deformidades na articulação ou ósseas.

O teste de *screening* deve ser realizado da seguinte forma:

1. Abdução a 90º;
2. Supinação;
3. Abdução a 180º;
4. Rotação externa;
5. Mãos atrás pescoço;
6. Mãos atrás das costas.

Deverá ser também realizado como teste de *screening* o teste de **Apley** (figura 6), que testa a rotação externa e interna, assim como abdução e adução.

A **palpação** da articulação deve excluir derrame articular e alterações ósseas. A palpação das estruturas ósseas deve contemplar a articulação esternoclavicular, a clavícula, a articulação acrómio-clavicular, o acrómio, a bursa subacromial, a articulação glenoumeral, o tendão o músculo bicípite e o processo coracoide. Os **movimentos articulares** deverão permitir descrever se as alterações são compatíveis com envolvimento extra ou intra-articular. A componente de movimentos ativos foi previamente testada no teste de *screening*. Os movimentos passivos devem ser testados após estabilizar a articulação (figura 7).

Após estabilizar a articulação, os movimentos passivos pesquisados deverão ser realizados na seguinte ordem:

1. Abdução a 90º;
2. Rotação interna e externa;
3. Extensão;
4. Retirar a mão, e realizar flexão do ombro.

Existem uma série de testes especiais usados na articulação do ombro usados para avaliar os vários componentes musculoesqueléticos da articulação:

- Teste ***drop-arm*** - rutura do supraespinhoso;
- Teste de Speed - tendinite bicipital;
- Sinal de Yergason - tendinite bicipital;
- Teste **rutura da coifa dos rotadores**;
- **Sinal da lata vazia (jobe)** - avaliar o supraespinhoso;
- **Teste Hawkins** - Avaliar o supraespinhoso (mais bursite ou tendinite).

Figura 6. Teste de Apley – o paciente tenta tocar na omoplata oposta para testar o grau de movimento do ombro (esquerda – rotação externa; direita – rotação interna).

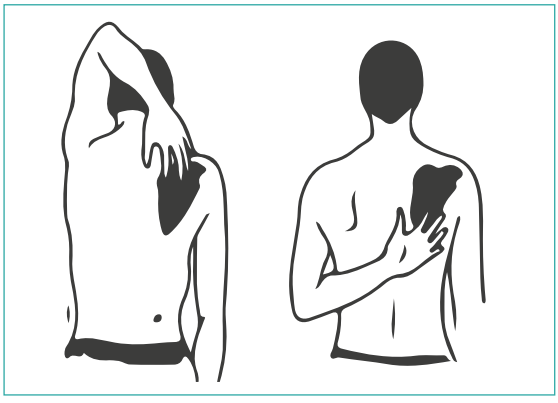


Figura 7. Estabilização da articulação do ombro, colocando a mão sobre a articulação acrómio-clavicular, de forma a isolar os movimentos da articulação glenoumeral sem a elevação da omoplata, e segurar o antebraço com a outra mão.

Joelho

A **inspeção** do joelho deve incluir pesquisa de lesões cutâneas, áreas de atrofia ou hipertrofia muscular, deformidades na articulação ou ósseas e nódulos subcutâneos (quisto de Baker). O teste de *screening* é baseado na avaliação da marcha e nos movimentos ativos, que passa pelo agachamento com elevação posterior do doente. A **palpação** da articulação do joelho centra-se na pesquisa de calor e dor a palpação da linha articular e à pesquisa de derrame articular. A palpação deve incluir a rótula, o tendão supra-rotuliano, a bursa e tuberosidade tibiana, assim como a pesquisa de crepitação óssea.

Para excluir derrame articular existem 3 testes:

1. **Sinal de Bulge** – diagnóstico de derrame articular de pequeno volume; para o executar, apertar o joelho da região tibial medial para a região femoral 1 a 3 vezes, seguido de aspersão do joelho da região femoral medial para a região tibial lateral, sentindo o derrame na região medial (figura 8);
2. ***Tap test* rotuliano** – diagnóstico de derrame articular de médio volume; para o executar comprimir espaço supra-rotuliano com uma mão e com a outra mão, comprimir a rótula intermitentemente (figura 9);
1. **Sinal de Balão** – diagnóstico de derrame articular de grande volume; para o executar, comprimir região supra-rotuliana e colocar o polegar e indicador a nível da linha articular, a segurar a rótula. Depois, pressionar os dedos, e na região contralateral sentir a onda líquida (figura 10).

Figura 8. Sinal de Bulge.

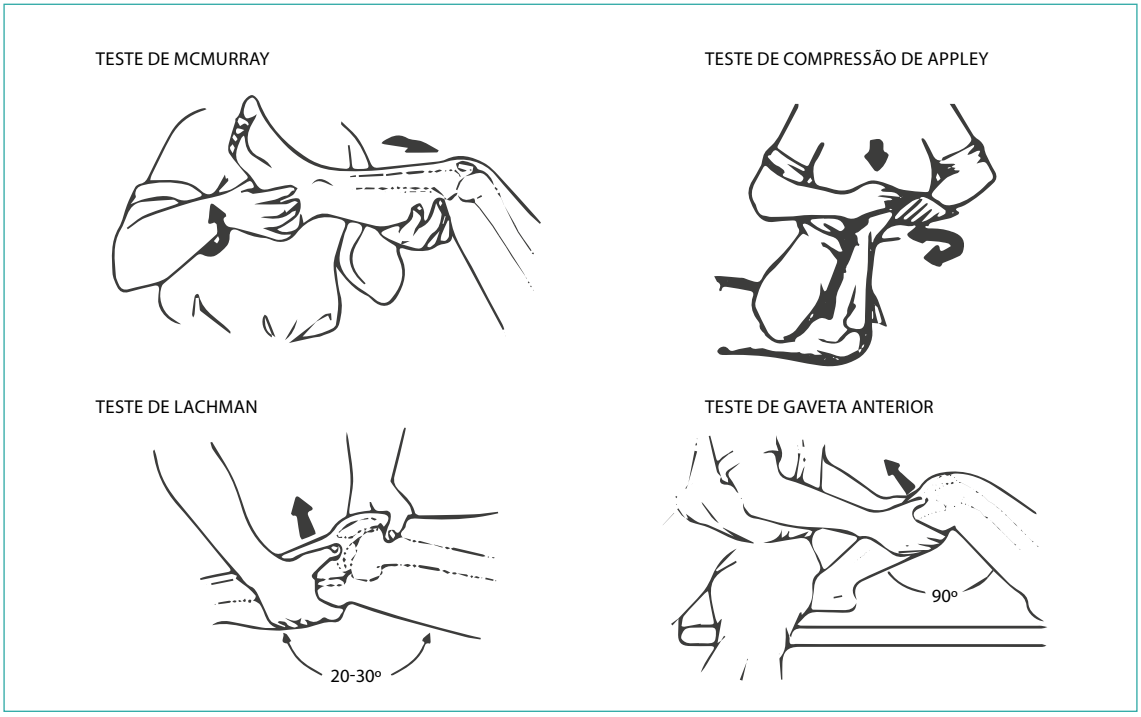
Figura 9. Tap test rotuliano.

Figura 10. Sinal do Balão.

Na pesquisa de movimentos ativos, pedir ao paciente para fletir e estender os joelhos. Repetir os mesmos movimentos na pesquisa passiva. Nos **testes especiais**, devemos diferenciar os testes usados para pesquisa de alterações no menisco e os usados para pesquisa de alterações nos ligamentos articulares. De realçar então os seguintes testes (figura 11):

1. **Teste McMurray** – com anca a 90º e joelho fletido, o examinador provoca rotação interna e externa do joelho, alternadamente, para provocar dor ou sentir crepitação (usado para lesões dos cornos posteriores dos meniscos);
2. **Teste de compressão de Appley** – com o paciente em decúbito ventral, com anca em extensão e joelho fletido, realiza-se rotação interna e externa da perna, pesquisando dor ou crepitação (usado para pesquisar lesões do menisco medial em rotação externa da perna e para o lateral em rotação interna);
3. **Teste de Lachman** - decúbito dorsal e joelho fletido em 30º, segura-se com uma das mãos o fémur e com a outra desloca-se anteriormente a tíbia, provocando o deslizamento entre as superfícies articulares. O teste positivo indica lesão do ligamento cruzado anterior;
4. **Teste da gaveta anterior** – com joelho em 90º de flexão, o examinador senta-se sobre o pé do paciente e com as duas mãos apoiadas na região posterior do terço superior da tíbia, traciona-a anteriormente. É positivo quando se percebe uma anteriorização da tíbia ao movimento realizado, sem a sensação do "stop" que o ligamento íntegro produz.

Figura 11. Testes especiais do joelho (esquerda superior - Teste de McMurray, Inferior - Teste de Lachman; Direita superior - Teste de compressão de Appley, Inferior - Teste de gaveta anterior).



Anca

A **inspeção** da anca implica observação da região posterior, anterior e lateral, com pesquisa de deformidades ósseas ou áreas de atrofia muscular. Deve também medir-se o comprimento dos membros inferiores, desde a espinha ilíaca anterior superior até ao maléolo anterior. É importante avaliar a marcha e as posições viciosas. O sinal de Trendelenburg deve ser pesquisado, sendo sinal de atrofia do glúteo médio e mínimo. O sinal é positivo quando o doente apresenta desequilíbrio na perda contralateral (desvio do centro de gravidade) quando se senta sobre a perna afetada (figura 12).

O teste de *screening* é realizado com rotação externa, abdução e flexão do joelho (*posição rã*). Seguidamente, com a flexão da anca e joelhos e comparar o comprimento das pernas.

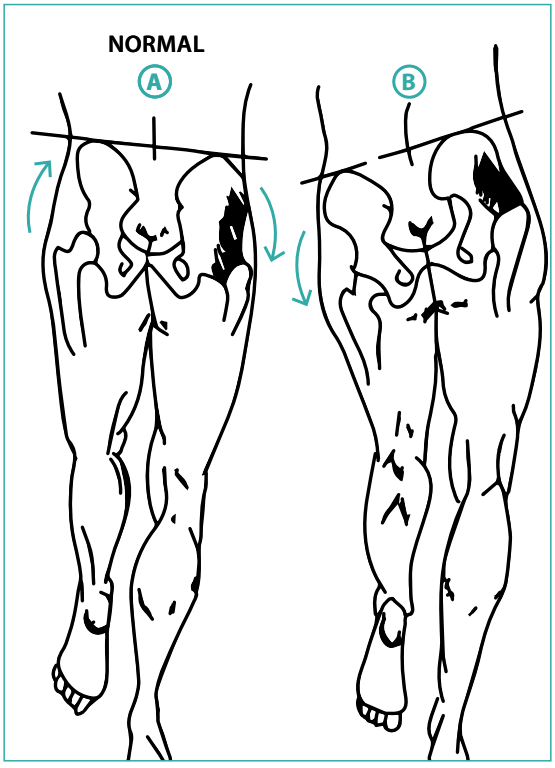
A palpação da anca deve seguir as seguintes orientações:

- Na região posterior (palpar músculos paraespinhais, articulações sacroilíacas, crista ilíaca, tuberosidade isquiática, grande trocânter e nervo ciático);
- Na região lateral (bursa trocantérica);
- Na região anterior (palpar virilha e pesquisar discrepâncias no comprimento das pernas).

Os **movimentos passivos** podem ser procurados da seguinte forma: flexão, abdução, adução, rotação externa e Interna.

Os **movimentos ativos** podem ser pesquisados: flexão da anca a 120º, abdução 50º, adução 30º, *posição de rã* e rotação interna.

Figura 12. Sinal de Trendelenburg.

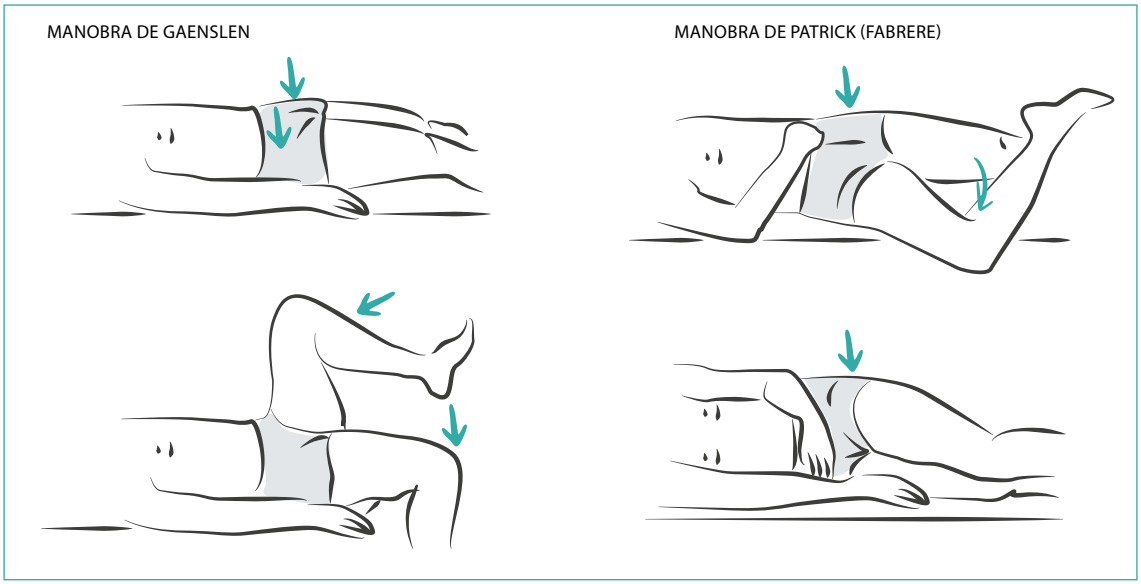


Os testes especiais incluem:

- **Teste Thomas** – paciente deve deitar-se de barriga para cima, o examinador deve verificar se existe aumento da lordose lombar, que é um sinal de contratura dos flexores da anca. De seguida o examinador flexiona a coxofemoral contralateral, trazendo o joelho para o peito e pede ao paciente para o segurar. O teste é positivo quando a perna que ficou para baixo se eleva na marquesa;
- **Teste *slump*** - diagnóstico de radiculopatia. Com o paciente sentado, o examinador flete o pescoço. Seguidamente, coloca-se as mãos no topo da cabeça do doente e realiza-se extensão do joelho e dorsiflexão do pé. Finalmente, o paciente fica novamente com o pescoço em posição neutra. O teste é positivo se os sintomas aumentarem na posição "slump" e diminuírem quando o paciente retorna a posição neutra;
- **Pesquisa da síndrome piriforme** - através do alongamento do músculo piriforme, com o paciente que, deitado na maca, abraça o joelho da perna sintomática e o trazê-lo em direção ao ombro contralateral;

Manobras sacroilíacas

Figura 13. Manobras sacroilíacas.



- **Manobra de Patrick (Fabrere)** (figura 13, direita) – com o doente em decúbito dorsal, posiciona-se o pé do lado a testar ao nível do joelho oposto, enquanto faz uma pressão no joelho ipsilateral e na anca contralateral. Dessa maneira, a anca está fletida, abduzida e em rotação externa. Essa manobra provoca *stress* sobre a anca e as articulações sacroilíacas. Um teste positivo produz dor nas costas, nádegas, ou na virilha;
- **Manobra de Gaenslen** (figura 13, esquerda) - É realizado com o paciente em decúbito dorsal. A articulação da anca é fletida ao máximo de um lado, e, a do lado oposto é estendida. Esta manobra destaca ambas as articulações sacroilíacas simultaneamente.

Coluna

Na **inspeção** da coluna, deve observar-se o doente despido e pesquisar deformidades, tais como cifose, lordose e escoliose. A **palpação** deve ser realizada nos vários segmentos da coluna, pesquisando pontos dolorosos por percussão e palpação dos músculos paraespinhais. Seguidamente, deve ser pesquisado alterações dos **movimentos** de cada segmento.

Coluna Cervical
• Extensão
• Flexão
• Rotação direita e esquerda
• Flexão lateral direita e esquerda

Coluna Dorsal
• Rotação direita e esquerda
Coluna Lombar
• Flexão e extensão
• Flexão lateral direita e esquerda

O **teste de Schober** deve ser realizado se diminuição da flexão da região lombar, como acontece com a espondilite anquilosante (figura 14).

Figura 14. Teste de Schober.

Teste de Schober Modificado
1. Com o doente de pé, fazer uma marca na região lombar, no meio de uma linha imaginária unindo as duas espinhas ilíacas póstero-superiores
2. Fazer uma nova marca 10 cm acima da primeira
3. Pedir para o doente fletir o tronco ao máximo mantendo os joelhos esticados
4. Medir a distância entre as duas marcas
5. A distância normal deve ultrapassar 15 cm

Lúpus Eritematoso Sistémico

Ana Reis (HBA)

Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença crónica, multissistémica, com manifestações variáveis de doente para doente e com um curso caracterizado por períodos de remissão e recaídas. O padrão de envolvimento presente nos primeiros anos normalmente é o predominante durante a evolução da doença. A etiologia é ainda desconhecida.

Diagnóstico

Tendo em conta o caráter sistémico desta patologia, uma anamnese detalhada e exame físico completo são fulcrais para o diagnóstico. Neste sentido e como linha orientadora, os critérios classificatórios ajudam ao diagnóstico.

Critérios de classificação SLICC/ ACR 2012 (Sensibilidade 92% e Especificidade 99%)

CRITÉRIOS CLÍNICOS	CRITÉRIOS LABORATORIAIS
Lúpus cutâneo agudo (*Rash* malar, lúpus bolhoso, necrólise tóxica epidérmica, *rash* maculopapular, fotossensibilidade OU lúpus subagudo)	**ANA +**
Lúpus cutâneo crónico (*Rash* discoide clássico, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus das mucosas, *lupus tumidus*)	**Anti ds DNA** (≥2x acima se ELISA)
Úlceras orais (palato ou nasal)	**Anti Sm +**
Alopécia não cicatricial	**Antifosfolípidos** AL, RPR falso-positivo, AC médio – alto título (IgA, IgM ou IgG), anti B2-glicoproteína I (IgA, IgM e IgG)
Sinovite (≥2 articulações com arterite OU ≥2 articulações com rigidez ≥30´)	**Hipocomplementémia** (baixo C3, C4, CH50)
Renal (Coeficiente prot/creat (ou proteinúria 24h) ≥500 mg OU cilindros)	**Coombs +, se sem anemia hemolítica**
Neurológico (Crises, psicose, mononeurite, mielite, neuropatia craniana ou periférica, alteração da consciência)	*Se 4 critérios presentes com pelo menos 1 critério clínico + 1 imunológico* *Ou* *Se ANA positivo ou dsDNA positivo + biópsia renal com nefrite lúpica*
Anemia hemolítica	
Leucopénia (<4000/L pelo menos 1x OU linfopenia <1000 pelo menos 1x)	
Trombocitopénia (<100.000 plaq/L)	

Diagnóstico diferencial

Doenças do tecido conjuntivo indiferenciadas	Doença de Behçet	**Lúpus induzido por fármacos** **Associação definitiva:** procainamida, quinidina, isoniazida, hidralazina, clorpromazina, metildopa **Associação possível:** Beta-bloqueantes, nitrofurantoína, captopril, fenitoína, carbamazepina, propitiouracilo, sulfasalazina, sulfonamidas, levodopa, lítio, metimazol, cimetidina, etossuximida
S. Sjögren	Doença de Still do Adulto	
SAF	Artrite reumatoide	
Vasculite sistémica	Esclerose sistémica	
Doença mista do tecido conjuntivo	Infeções virais	
Fibromialgia com ANA +	Miopatia inflamatória	
PTI	Doença de Kikushi	
PTT	Neoplasias (hematológicas)	

Manifestações clínicas

Órgão afetado	Manifestações Anamnese/Ex. objetivo	Ex. complementares
Pele e mucosas	• *Rash* malar; lúpus cutâneo agudo/ subagudo/crónico • *Raynaud*; úlceras orais e cutâneas • Xerostomia/xeroftalmia	Avaliação por dermatologista Capilaroscopia SSa/SSb, teste de Schirmer, gamagrafia das parótidas, biópsia das glândulas salivares (exlcusão de S. Sjögren secundário)
Rim • Nefrite lúpica	• Edema periférico; alterações exame urina	Urina 2/ proteinúria 24h Função renal Avaliação por Nefro - Biópsia renal
Musculoesqueléticas • Artrite • Miopatia	• Mialgias • Artralgias/artrite • Necrose avascular da cabeça do fémur	FR/ antiCCP (*Rhupus*) CK; ecografia articular; radiografia
Neurológicas - Neuropsiquiátrico - SN central - SN periférico	• Alteração do estado de consciência, psicose • Lesões focais • Parestesias; alterações musculares	TC-CE / RM-CE P ribossómico; AAF • EMG, biópsia muscular (dd) • Se alt da consciência aguda: PL
Cardíacas • Pericardite • Disfunção cardíaca • Patologia valvular (endocardite de *Libman Sacks*)	• Pericardite • Dispneia para esforços, ortopneia, DPN • Sopro de novo	ECG, MNM Ecocardiograma TT /TE FRV (aumento do risco CV nos doentes com LES; descartar outros FR)
Pleuro-parenquimatosos • Derrame pleural • Doença pulmonar intersticial • Hemorragia alveolar difusa • Hipertensão pulmonar	• Dispneia • Dor pleurítica • Hemoptises	Radiografia de tórax PA / P Eco torácica; toracocentese Eventual broncofibroscopia (diagnóstico de hemorragia alveolar subclínica); PSAP
Linfadenopatia/esplenomegália	–––	Biópsia ganglionar
Abdominal (peritonite, isquémia mesentérica, pancreatite, DII em sobreposição ao LES)	Dor abdominal	Exames de imagem com contraste para excluir vasculite/trombose (a última associada a SAF)
Hematológico • Anemia, trombocitopénia, leucopénia • Pancitopénia	• Crónica, hemólise, perda hemática, fármacos, microangiopatia, infeção, aplasia	Hemograma, esfregaço de sangue periférico, LDH, ret%, bilirrubina, haptoglobina, mielograma Avaliar toxicidade de fármacos (suspender) AC anti-plaquetários AC anti-fosfolípidos (avaliar necessidade de reposição: UCE, plaquetas, GMS)
Oftalmologia • Uveíte / NOIA	Olho vermelho Alteração da acuidade visual	Avaliação por Oftalmologia

Exames complementares de diagnóstico

Os exames complementares na data do diagnóstico devem incluir itens dos critérios classificatórios, mas igualmente os que ajudam a caracterizar o envolvimento de órgãos e sistemas, com implicação no tratamento e no seguimento.

DIAGNÓSTICO
Hemograma, VS, PCR, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total e direta, LDH, CK, proteinograma
ANA (padrão periférico ou homogéneo), anti-ds DNA, complemento (C3, C4, CH50, C1q), ENAs (antiSm, anti-RNP, anti-SSA/SSB), anti-P ribossómico (neuroLES), anti-histonas (induzido por fármacos)
TP, aPTT, anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anti-beta2-microglobulina, Coombs
Urina 2; ureia, creatinina, ionograma, prot/creatinina em urina ocasional
Ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, TSH, fT4 (anticorpos antitiroideus)
Serologias VHB, VHC e VIH
Radiografia de tórax, ECG; exames dirigidos às manifestações já referidos previamente

Seguimento

O seguimento deve ser realizado em consulta específica e a periodicidade dependerá do grau de atividade clínica: **doença inativa ou em tratamento apenas com hidroxicloroquina** - semestral ou anual; **doença estável/doses baixas de corticoides** - trimestral; **doença ativa** - individualizado (quinzenal, mensal). Os exames específicos de órgão estão referidos em "manifestações clínicas".

FOLLOW-UP
Anamnese e Ex. objetivo dirigido a sinais e sintomas que indiquem atividade da doença e fatores desencadeantes. Vigiar efeitos secundários da terapêutica e comorbilidades (incluindo excluir osteoporose, intercorrências infeciosas e neoplasias)
Hemograma, VS, PCR, Urina tipo 2, ureia, creatinina, ionograma, rácio creatinina/proteinúria urina ocasional (se alterado » proteinúria 24h)
Anti-dsDNA e complemento (C3, C4, CH50) (atividade); ENAs não se devem repetir se são positivos, poderá justificar-se repetir se negativos e alterações *de novo*. Anticorpos antifosfolípidos se negativos, repetir anual
Biópsia renal (indicações): - Aumento da creatinina: - Prot/24h >500 mg ou quociente proteínas/creatinina >0,5 g prot/g creat; - Hematúria ou cilindros no sedimento; ReBiópsia: agravamento da função renal e aumento da proteinúria 24 horas >2 g ou melhoria da função renal, mas persistência da proteinúria; na nefrite proliferativa após tratamento de manutenção (3 anos) para prognóstico
Índice de atividade (SLEDAI) - todas as consultas *
Índice de dano - cada ano **
Vigiar HTA, peso e outros FRV: ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, TSH, fT4
Controlo oftalmológico: na altura do início de tratamento com hidroxicloroquina, aos 5 anos de tratamento e após 10 anos, anualmente

*Índice de Atividade - SLEDAI (>8 pontos: doença ativa; Δ3 pontos em duas consultas subsequentes= ativação da doença; Δ 12 pontos= atividade grave)

Score	Clínica/avaliação laboratorial (cada item, pontua individualmente o *score* na coluna esquerda)
8	Psicose, crise convulsiva, síndrome orgânica cerebral, alterações visuais, pares cranianos, cefaleia lúpica, AVC/AIT, vasculite
4	Artrite, miosite, cilindros renais, hematúria, proteinúria ou piúria
2	*Rash* malar, alopécia, mucosas, pleurisia, pericardite, diminuição do complemento, aumento do dsDNA, febre

BILAG, ECLAM e SLAM: índices para monitorizar a atividade de doença de aplicação mais morosa/difícil

Índice de dano SLICC/ACR: alterações presentes mais de 6 meses. Um *score* maior relaciona-se com pior prognóstico

Ocular	Catarata ou alteração da retina ou atrofia ótica	1
Neuropsiquiátrico	Disfunção cognitiva com teste neurocognitivo ou exame clínico ou psicose *major* ou convulsão tónico-clónica com terapêutica antiepiléptica >6 meses; neuropatia craniana ou periférica (excluída neuropatia ótica); mielite transversa AVC	1 1 (2 se >1 episódio)
Renal	TFG <50%; proteinúria >3,5 g/24horas; IR terminal	1
Pulmonar	Hipertensão pulmonar; fibrose pulmonar; *shrinking lung syndrome*; fibrose pleural; enfarte pulmonar	1
Gastrointestinal	Enfarte ou ressecção intestinal abaixo do duodeno Insuficiência mesentérica, peritonite crónica, constrição esofágica	c 1

Musculoesquelética	Atrofia muscular; artrite erosiva ou deformativa; osteoporose com fratura; osteomielite Osteonecrose	1 1 (2 se >1episódio)
Dermatológico	Alopécia cicatricial, cicatriz extensa ou paniculite, úlceração cutânea >6 meses	1
Falência gonadal precoce	Amenorreia secundária antes dos 40 anos	1
Diabetes	Tratamento	1
Malignidade	Exame patológico	1 (2 se >1 episódio)

Tratamento

Treat to target

1. **Não se tratam anticorpos, mas sim doentes.**
2. **Não confundir o todo com a parte.**
3. **Prevenir o dano acumulado.**
4. **A hidroxicloroquina é a base do tratamento dirigido ao LES** (avaliação pela oftalmologia 1º ano de tratamento, se baixo risco depois de 5 anos, se alto risco anual).
5. **Ajustar o tratamento à gravidade** .
6. **Uso de corticoides e imunossupressores (IS) deve ser racional:** situações graves*; IS para poupar corticoides com objetivo de dose mais baixa de corticoides possível (alvo <7,5 mg).
7. **Controlo de outros fatores de risco cardiovasculares.**
8. **Pedir avaliação da urina em todas as consultas.**
9. **Vigilância e tratamento profilático das comorbilidades** (IBP, cálcio, vitamina D, bifosfonatos), **vigilância de neoplasia** (maior prevalência do que a restante população).
10. **Cuidado com as infeções:** vacinação é importante (se faz IS ou CT >20 mg); vigiar hemograma para avaliar a necessidade de outras profilaxias (cotrimoxazol se linfócitos <200/L).
11. **Exercício físico e uso diário de protetor solar.**

*SITUAÇÕES CLÍNICAS GRAVES: Lúpus cutâneo grave, artrite grave ou persistente apesar de AINE + repouso, nefropatia lúpica III-IV-V, lúpus neuropsiquiátrico, serosite, vasculite, manifestações hematológicas, hemorragia alveolar difusa.

USO RACIONAL DE CORTICOIDES		
Dose baixa	<7,5 mg	Musculoesquelético
Dose média	7,5-30 mg	Geral, pele, serosite
Dose alta	30-40 mg	Pele, serosite, psicose
	40-100 mg	GI, hematológico, renal e neuropsiquiátrico
Dose muito elevada	>100 mg	Neuropsiquiátrico

REDUÇÃO DE CORTICOIDES (proposta por *Samuels*)		
>20 mg PO	Diminuir 25%	A cada 4 dias
10-20 mg PO	Diminuir 2,5 mg	A cada 7 dias
<10 mg PO	Diminuir 2,5 mg	A cada 15 dias

Fármaco	Indicação/Dose	Dose	Toxicidade	Exames
AINE	• Analgesia	Variável, de acordo com resposta clínica	Erosão/hemorragia GI, toxicidade renal, HTA ▲ Gravidez	Características das fezes, Hemograma, FR, urina 2
Hidroxi-cloroquina	• Atividade e mortalidade	400 mg/dia	Ocular, pigmentação cutânea, mielopatia e toxicidade cardíaca ■ Gravidez	Oftalmologia 1º ano de tx; baixo risco cada 5 anos; alto risco anual
Corticoide	• Diminuição de atividade de doença	• Bólus MPDN (250-1000 mg iv 3 dias) • PDN: de acordo com tabela prévia	HTA, hiperglicémia, dislipidémia, hipoK+, osteoporose, necrose avascular, cataratas, ganho peso, infeções, retenção hidro-salina ■ Gravidez	HTA, glicémia, FR, Radiografias se queixas álgicas Vigiar infeções Manter profilaxias
Metotrexato	• Cutânea, articular e geral	• 0,15 mg/Kg/semana (7,5-25 mg/semana) PO ou SC Com ác. fólico	Mielossupressão, hepatotoxicidade Fibrose pulmonar X Gravidez	Hemograma, Rx tórax VHB, VHC, AST, albumina, bilirrubina, creatinina

Fármaco	Indicação/Dose	Dose	Toxicidade	Exames
Azatioprina	• Cutâneo, hematológico	0,5-3 mg/Kg/dia (50-150 mg) PO (av polimorfismo/ doseamento de tiopurina S-metiltransferase TPMP)	Mielossupressão, hepatotoxicidade e intolerância gastrointestinal ■ Gravidez	Hemograma, creatinina, AST e ALT
Micofenolato de mofetil	• Renal • Não renal: dermatológico e hematológico	1g >2 g/d	Dor abdominal, diarreia; hematológicos X Gravidez	Hemograma, avaliação de dor abdominal e diarreia
Ciclofosfamida **Agente alquilante**	• LES grave: nefrite lúpica, neurolupus	EUROlupus (500 mg 6 bólus 15-15 dias, seguidos de 1 bólus mensal + 3M) com hidratação e MESNA • Preservação óvulos/ amenorreia induzida (decapeptyl)	Mielossupressão/mieloproliferativo, neoplasias, infeções, cistite hemorrágica, fertilidade secundária ▲ Gravidez	Hemograma, função renal, urina tipo 2, vigiar hematúria e reações de infusão
Inibidor da calcineurina Tacrolimus **Ciclosporina**	• Renal (2ª l) • Dermatológico/ artrite/ativo se restante tx otimizado • Afeção ocular e dermatológicas	0,1-0,2 mg/Kg/dia > 4 mg (■ efeito antiproteinúrico) 2,5-4,5 mg/Kg/dia	Toxicidade hematológica, renal e neurológica Diabetogénico, HTA Alopécia Toxicidade de ciclosporina é maior ■ Gravidez	Hemograma, FR, avaliação neurológica, Mg, avaliação de glicémias e PA, ionograma
Rituximab **Anti-CD20** **Biológico**	• Renal • Hematológico, neurológico GRAVES	• Hemato: 375 mg/m^2 1x/ semana 4x • Outras indicações: 1 g (15 dias) + 1 g	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia Infeção Dor abdominal	Hemograma Sinais de infeção Reações de infusão
Belimumab **Anti-Blyss** **Biológico**	• Fadiga, • Mucocutâneo e músculo esquelético refratários • Sem estudos: renal ou NP	10 mg/kg cada 2 semanas nas 1as 3 doses e depois a cada 4 semanas	Náuseas e diarreia, infeções, insónia	Queixas gastrointestinais, sinais de infeção, alterações de comportamento, reações de infusão
Plasmaferese Eliminação de anticorpos	• Hemorragia alveolar aguda • Insuficiência renal aguda	7 sessões (5 em dias consecutivas; 2 em dias alternados)	Infeções Complicações de acessos (trombose e infeção local)	Vigiar sinais de infeção, avaliar coagulação

Casos especiais

CASOS ESPECIAIS	
GRAVIDEZ	
Aconselhamento adequado durante a gravidez	**CONTRAINDICAÇÕES**
Aumento do risco de *flare* no puerpério	HT pulmonar grave. DP restritiva, IC classe III/VI, DRC (cr >2,8 mg/dL), antecedente de preeclampsia/HELLP, doença tromboembólica grave nos últimos 6 meses, *flare* grave nos últimos 6 meses
Fertilidade em geral está preservada (diminuída: CYF, AINE em dose alta, grande atividade da doença)	
Lúpus neonatal: Ro e La+, BAV congénito Ro+	**TRATAMENTO**
Procriação medicamente assistida apenas desaconselhada a gravidezes de alto risco (risco de trombose é diminuído pela utilização de protocolos especiais)	Importante se +/- SAF Manter HCQ. AZA e tacrolimus são seguros Corticoides bem até 20 mg/dia (fenda palatina 1ºT). AINE evitar no 1ºT e suspender<30 sem **Alto risco (suspender o mais cedo possível, meses antes da conceção)**: MMF, MTX, leflonamida, CYF. Suspender também iECA (teratogénico)
Podem usar contracetivos progestativos (SIU ou oral), como contraceção	
NEFRITE LÚPICA	
Classe I (alt. mínimas mesangiais) e II (prolif. mesangial)	Corticoide +/- AZA
Classe III (prolif. focal) e IV (prolif. difusa)	i MMF ou CYF + CT // m MMF ou AZA +/- CT; Altern. RTX
Classe V (membranosa)	Subnefrótica: iECA; nefrótica: i MMF (ou CYF, TC, RTX) + PDN, m MMF ou AZA e/ou TC
LÚPUS DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL	Tratamento semelhante a NL classe IV

i: indução; m: manutenção; HCQ: Hidroxicloroquina; AZA: azatioprina; CT: corticoide; CYF: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetil; TC tacrolimus

Prognóstico

O prognóstico é muito variável. Nos primeiros anos a mortalidade é sobretudo devida a infeções e nos cursos mais crónicos às comorbilidades, nomeadamente cardiovasculares.

Fatores de pior prognóstico são: (1) lesões cutâneas, artrite, serosite, manifestações neurológicas e envolvimento renal; (2) anemia, trombocitopenia, leucopenia, aumento da creatinina; (3) complemento diminuído, ds DNA positivo, SSA/SSB, RNP + e antifosfolípidos.

Poderá ser necessária a referenciação a outras consultas:

- Consulta de Pneumologia/Clínica de Hipertensão Pulmonar;
- Consulta de Obstetrícia em caso de gravidez (seguimento conjunto);
- Consulta de Oftalmologia em caso de patologia/afeção ocular; avaliação no decurso do tratamento com hidroxicloroquina;
- Consulta de Dermatologia: ajuda no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas e realização de biópsias cutâneas.

Síndrome Antifosfolipídica

Gilberto Pires da Rosa (CHUSJ)

Introdução

A **Síndrome Antifosfolipídica (SAF)** caracteriza-se pela ocorrência de eventos trombóticos (tanto venosos como arteriais) e/ou morbilidade obstétrica (fundamentalmente abortamentos de repetição, mortes fetais e prematuridade) associados à presença de anticorpos antifosfolipídicos (AAF) – inibidor lúpico (IL), anticorpos anti-cardiolipina (aCL) ou anti-β2 glicoproteína-I (β2GPI).

Ocasionalmente, pode apresentar-se como um quadro de múltiplos fenómenos trombóticos que ocorrem de forma aguda e com um curso extremamente grave denominado de SAF catastrófico.

Epidemiologia

A prevalência de AAF na população geral varia entre 1 a 5%. No entanto, apenas uma minoria destes doentes desenvolve SAF. Algumas estimativas indicam que a incidência de SAF ronda os 5 novos casos por 100.000 indivíduos por ano. A prevalência é superior entre indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) - cerca de 30%, trombose venosa profunda (30%), acidente vascular cerebral (AVC) em idade inferior a 50 anos (25%) e perdas fetais recorrentes (10%). Neste momento o SAF corresponde à trombofilia adquirida mais frequente.

A prevalência de SAF catastrófico é reduzida (inferior a 1% de todos os casos de SAF) mas o seu potencial para um *outcome* letal enfatiza a sua importância na prática clínica atual.

Patofisiologia

Apesar da forte associação entre os AAF e a ocorrência de fenómenos trombóticos, o papel patogénico dos AAF não está ainda totalmente elucidado. A evidência disponível sugere que os AAF têm como alvo algumas das proteínas de superfície das células endoteliais vasculares e plaquetares, podendo influenciar certas reações pró e anticoagulantes que decorrem no organismo.

Manifestações clínicas

O quadro clínico do SAF caracteriza-se por fenómenos trombóticos venoarteriais e morbilidade obstétrica. Os atingimentos, que podem variar desde envolvimento de um único vaso até oclusões vasculares múltiplas, bem como o intervalo entre os eventos, que pode variar de semanas a meses ou mesmo anos, origina uma multiplicidade de formas de apresentação. As principais apresentações clínicas do SAF estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Situações clínicas que devem despertar a suspeita de SAF.

1. Doentes com fenómenos trombóticos sugestivos de trombofilia[1]
• Trombose venosa ou arterial em doente jovem (<50 anos)
• Trombose arterial em doentes com idade superior a 50 anos que não apresentem fatores de risco cardiovascular (tabagismo, HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus*)
• Trombose venosa ou arterial recorrente
• Trombose venosa sem desencadeante claro
• Trombose venosa e arterial no mesmo doente

1. Doentes com fenómenos trombóticos sugestivos de trombofilia[1] (cont.)
• Trombose em localização atípica (qualquer fenómeno trombótico que não a trombose venosa das extremidades inferiores)
• Antecedentes familiares de fenómenos trombóticos
[1] Se existe uma alta suspeita de SAF, mas a determinação inicial foi negativa, deve repetir-se a mesma após um período mínimo de 6 semanas, já que na fase aguda do evento trombótico pode ocorrer um consumo de AAF, negativando a determinação
2. Doentes com 2 ou mais abortamentos/ 1 abortamento + 1 fenómeno trombótico/ morte fetal
Serão solicitados os AAF nas seguintes circunstâncias:
• Quando a doente recorre a consulta médica por outro motivo
• Em caso de gravidez, determinação no início e em cada trimestre
3. Em doentes com as seguintes complicações obstétricas durante a gravidez
• Atraso do crescimento intrauterino
• Descolamento de placenta normalmente inserida
• Pré-eclâmpsia/eclâmpsia
• Hematoma subcoriónico
4. Doentes com lúpus eritematoso sistémico

Manifestações clínicas "não critério"

Existem algumas manifestações cuja incidência é superior nos doentes com SAF, mas que não estão incluídas nos critérios classificatórios. Fazem parte deste grupo a trombose venosa superficial, a trombocitopenia, a nefropatia por SAF, as lesões valvulares cardíacas (espessamento valvular, endocardite de Libman-Sacks,...), *livedo reticularis* e manifestações neurológicas (enxaqueca, coreia, crises convulsivas, mielite transversa).

Diagnóstico

Critérios de classificação SAF

Os critérios classificatórios de Sidney de 2006 são os seguintes:

Critérios clínicos

1. Trombose vascular

   Um ou mais episódios clínicos de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por estudos de imagem, *doppler* ou histopatológicos, com a exceção da trombose venosa superficial. Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem inflamação significativa da parede do vaso.

2. Morbilidade obstétrica

- Uma ou mais mortes não explicadas de um feto morfologicamente normal a partir das 10 semanas (inclusivé), com morfologia fetal normal documentada por ecografia ou por exame direto do feto, *OU*
- Um ou mais nascimentos prematuros de um neonato morfologicamente normal antes das 34 semanas de gestação por: (a) pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, ou (b) sinais de insuficiência placentária, *OU*
- Três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos não explicados antes das 10 semanas de gestação, com causas anatómicas e hormonais maternas e anomalias cromossómicas maternas e paternas excluídas.

Critérios laboratoriais

1. Anticorpos anticardiolopina IgG e/ou IgM presentes em título médio a elevado (i.e. > 40 GPL ou > percentil 99, ou > médias + 3 desvios-padrão), em 2 ou mais ocasiões, separadas pelo menos 12 semanas.
2. Inibidor lúpico em 2 ou mais ocasiões, separadas pelo menos 12 semanas, detetado segundo as *guidelines* da *International Society on Thrombosis and Hemostasis.*
3. Anticorpos anti- β2GPI IgG e/ou IgM presentes em 2 ou mais ocasiões, separadas pelo menos 12 semanas.

O *diagnóstico definitivo de SAF* é feito na presença de pelo menos um critério clínico e um dos critérios laboratoriais, com o primeiro doseamento do teste laboratorial feito pelo menos com 12 semanas de separação da manifestação clínica (evento agudo).

Critérios de classificação SAF catastrófico

1. Evidência de envolvimento de três ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos.
2. Desenvolvimento das manifestações simultaneamente ou em menos de uma semana.
3. Confirmação histopatológica de oclusão de pequenos vasos em pelo menos um órgão ou tecido.
4. Confirmação laboratorial da presença de AAF.

SAF catastrófico definitivo

- Preenchimento de todos os 4 critérios.

SAF catastrófico provável

- Preenchimento dos 4 critérios, mas apenas com o envolvimento de 2 orgãos ou tecidos;
- Preenchimento dos 4 critérios, mas ausência de confirmação laboratorial com o espaçamento de pelo menos 6 semanas devido à morte precoce de um doente nunca antes testado para AAF;
- Preenchimento dos critérios 1, 2 e 4;
- Preenchimento dos critérios 1, 3 e 4 e ocorrência de um terceiro evento em mais de uma semana mas menos de um mês, apesar de hipocoagulação.

Primeira consulta

Perante a suspeita clínica de SAF, a **história clínica** e o **exame físico** devem incidir sobre a pesquisa de possíveis antecedentes trombóticos, obstétricos e outras manifestações sugestivas de SAF ou de doença autoimune sistémica, nomeadamente LES.

Exames complementares de diagnóstico

Recomenda-se a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico (ECD) a todos os doentes.

Laboratório

- Hemograma completo, VS, PCR, glucose, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, amilase, lipase, CK, sódio, potássio, cálcio, fósforo, proteínas totais, albumina, proteinograma, cálculo da taxa de filtração glomerular, TP e aPTT.
- Sedimento urinário com ratio proteínas/creatinina – se patológico, pedir proteinúria das 24h.
- Estudo imunológico básico:
  - Doseamento dos AAF – **NOTA**: A determinação do IL deve efetuar-se preferencialmente antes do início da terapêutica hipocoagulantes com antagonistas da vitamina K uma vez que esta interfere com as provas coagulométricas. Os restantes AAF podem ser solicitados a qualquer momento, uma vez que se tratam de determinações serológicas;
  - Anticorpos anti-nucleares, anti-dsDNA, fator reumatoide, doseamento do complemento, anti-ENA.
- Estudo de outras trombofilias: défice proteína C, S e antitrombina III, mutação do gene da protrombina, fator V de Leiden,...
- Serologias víricas: VHB (agHbs e acHbs) e VHC.

Eletrocardiograma de 12 derivações

Radiografia torácica póstero-anterior e lateral

Os seguintes ECD deverão ser realizados de acordo com o(s) órgão(s) envolvido(s).

- No caso de **doença cerebrovascular isquémica** ou **deterioração cognitiva**, deverá ser realizada **TC e, em caso de necessidade, RM ou angio-RM Cerebral.**
- A **biópsia renal** encontra-se indicada para avaliação da hipótese de microangiopatia trombótica nas seguintes situações (e após despiste de outras causas):
  - Creatinina superior a 1,5 mg/dL em 2 determinações;
  - Proteinúria >500 mg/24 horas em 2 ocasiões;
  - Hematúria ou presença de cilindros celulares ou granulares (após despiste de outras causas, nomeadamente infeção);
  - Doentes com insuficiência renal já conhecida com função renal estável, que apresentem deterioração rápida da mesma ou aumento comprovado da proteinúria de mais de 2 g/24 horas em duas determinações.
- **Ecocardiograma transtorácico:** a realizar após a confirmação do diagnóstico, de forma a despistar o atingimento valvular cardíaco, devido à sua maior prevalência em doentes com AAF, associado ou não a LES. Em caso de presença de alterações valvulares deverá ser realizada uma RM Cerebral para despiste de lesões embolígenas.

Tratamento

Medidas gerais

- Controlo fatores de risco cardiovasculares.
- Particular atenção à evicção do uso de contracetivos orais com estrogénios, bem como realização de tromboprofilaxia com HBPM nas situações que o justifiquem.

Tromboprofilaxia primária

- Não estando formalmente recomendada, pode considerar-se terapêutica com **AAS 100 mg/dia** nos seguintes cenários:
  - Doente com LES e AAF e doentes com SAF obstétrico sem antecedentes de trombose, no caso de IL persistentemente positivo ou outros AAF persistentemente elevados (sobretudo se houver positividade de anti-β2GPI). No LES, o tratamento com hidroxicloroquina pode também possuir um efeito protetor relativamente a eventos trombóticos;
  - Portadores assintomáticos de AAF: tratamento com AAS pode ser equacionado no caso de algum fator de risco vascular adicional ou no caso de IL persistentemente positivo ou outros AAF persistentemente elevados (sobretudo se houver positividade de anti-β2GPI).

Tromboprofilaxia secundária

- **Doentes com antecedentes de fenómenos trombóticos e AAF mas sem cumprir critérios de SAF (uma determinação AAF ou positividade em título baixo):** devem ser abordados da mesma forma que doentes com tromboses sem AAF.
- **Doentes com SAF e antecedentes de trombose venosa:** Antagonistas vitamina K (AVK) com objetivo INR entre 2 e 3.
- **Doentes com SAF e antecedentes de trombose arterial:** Antagonistas vitamina K, sendo recomendável hipocoagulação mais intensiva (INR entre 2,5 e 3,5).
- **Trombose recorrente apesar de hipocoagulação efetiva:** confirmar o cumprimento terapêutico. Intensificar a hipocoagulação para INR entre 2,5 e 3,5. Em caso de recorrência apesar da intensificação, adicionar AAS 100 mg/dia (pesando o risco hemorrágico)
  - Em doentes específicos/caso a caso, outras terapêuticas poderão ser consideradas, nomeadamente hidroxicloroquina (sobretudo em doentes com LES), substituir o antagonista da vitamina K por HBPM em dose terapêutica ou administração de Rituximab.

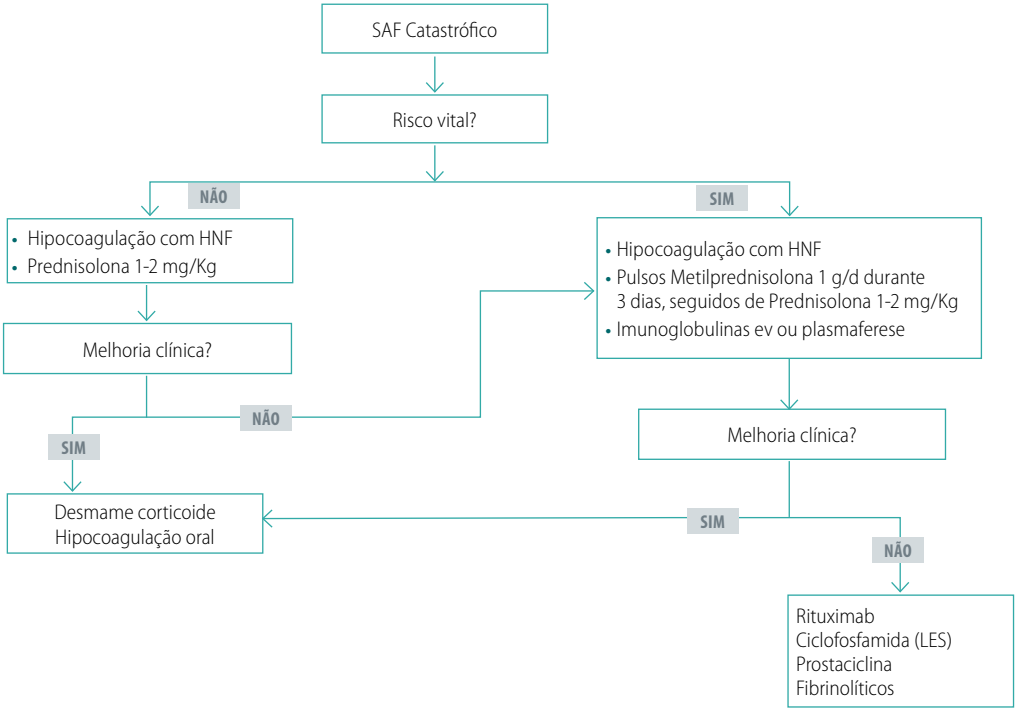
SAF Obstétrico

- **Doente com SAF e antecedentes de trombose:** suspender AVK após confirmação de gravidez (sempre antes da 6ª semana de gestação), substituição por HBPM em dose terapêutica + AAS 100 mg/dia. Reiniciar AVK após parto (não estão contraindicados na amamentação).
- **Doentes com SAF e antecedentes de uma ou mais mortes fetais ou atraso crescimento intra-uterino por insuficiência placentária:** AAS 100 mg/dia no período pré-concecional + HBPM profilática aquando confirmação gravidez (manter até mínimo 6 semanas pós-parto).
- **Doentes com SAF e antecedentes de três ou mais abortamentos:** AAS 100 mg/dia desde o período pré-concecional. Na existência de outros fatores de risco para tromboembolismo, adiciona-se HBPM profilática até mínimo de 6 semanas pós-parto.
- **Doentes com AAF mas sem cumprir critérios de SAF (uma determinação AAF ou positividade em título baixo):** avaliar caso a caso presença de outros fatores de risco para tromboembolismo, com tratamento que poderá ir de AAS 100 mg/dia até à adição de HBPM profilática.
- **Antecedentes de fracasso de terapêutica em gravidez prévia:** incremento de terapêutica:
  - Se fez AAS 100 mg/dia na gravidez prévia, adicionar HBPM dose profilática;
  - Se fez a terapêutica supracitada na gravidez prévia, aumentar HBPM para dose terapêutica;
  - Se fez a terapêutica supracitada na gravidez prévia, ponderar imunoglobulina endovenosa mensal durante gravidez. Numa doente com abortamentos precoces, ponderar prednisolona em dose baixa (10 mg/dia) desde a confirmação da gravidez até às 14 semanas.
- Manter suplementos de cálcio (500 mg-1 g) e vitamina D (400-800 U) durante terapêutica com HBPM.

SAF Catastrófico

- O tratamento do SAF catastrófico encontra-se resumido na figura 1.

Figura 1. Tratamento SAF catastrófico.



Seguimento

O seguimento clínico deve ser feito pelo menos de 6 em 6 meses, com repetição do estudo autoimune básico anualmente. A evidência disponível atualmente não suporta a determinação seriada dos AAF, mas pode ser útil para estimar o risco trombótico em doentes com AAF sem eventos trombóticos (por exemplo, em doentes com LES).

Seguimento gravidez

- Periodicidade das consultas: idealmente consulta uma vez detetada a gravidez (deve ser feita antes das 6 semanas), com consultas mensais até à semana 28, quinzenais até à semana 36 e semanalmente até ao parto.
- O parto deve ser programado para entre as semanas 40 e 41 no caso do SAF obstétrico e entre as semanas 39 a 40 para SAF trombótico.
- O SAF não é contraindicação para parto vaginal.
- AAF no 1º trimestre, se houver intuito de seriar a persistência dos mesmos separar as determinações no mínimo 12 semanas.

Síndrome de Sjögren

Sara Ferreira (CHUSJ)

Introdução

A **Síndrome de Sjögren (SS)** é uma doença autoimune sistémica que se caracteriza por infiltração linfoide das glândulas salivares e lacrimais, com subsequente diminuição da secreção glandular e sensação de secura oral e ocular.

Classificação

- Síndrome de Sjögren **primária** (SSp): quando surge como diagnóstico isolado.
- Síndrome de Sjögren **secundária**: quando surge em associação com outras doenças autoimunes sistémicas ou específicas de órgão.

Epidemiologia

A Síndrome de Sjögren primária é uma patologia relativamente comum, com uma prevalência que varia entre 0,1 e 2% da população adulta. Apresenta uma maior prevalência no género feminino (com um *ratio* de pelo menos 9:1). O início da doença ocorre mais frequentemente na quinta/sexta décadas de vida, habitualmente após a menopausa, mas também pode ser encontrada noutras faixas etárias.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de Síndrome de Sjögren inclui uma vasta lista de situações e patologias que se encontram listada de seguida.

Sintomas *sicca* - diagnósticos diferenciais	
• Fármacos (especialmente psicofármacos - antidepressivos, anticolinérgicos, hipnóticos; opioides; beta-bloqueadores, diuréticos, anti-histamínicos, etc.) • Envelhecimento • Causas psicogénicas (ansiedade/ depressão), fibromialgia • Uso prolongado de lentes de contacto • Desidratação • Consumo de marijuana • Traumatismo/cirurgia/radioterapia da cabeça e pescoço	• Descompensação de Diabetes *mellitus*/hipertrigliceridemia • Amiloidose • Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, lepra) • Linfoma • Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro • Síndrome de Sjögren • Infeções víricas (VIH, HCV, HTLV-1) • Ausência ou malformação das glândulas salivares • Tiroidite autoimune • Sialadenite relacionada à IgG4 • Hiperlipoproteinemias

Os doentes com Síndrome de Sjögren podem apresentar uma história de parotidite/tumefação parotídea recorrente e frequentemente bilateral. Tipicamente a tumefação parotídea é assintomática (o doente não a reporta como um problema) e autolimitada. Se persistente, deve-se vigiar atentamente e excluir sobre-infeção bacteriana ou desenvolvimento de linfoma. Existem várias causas de tumefação parotídea que se encontram listadas de seguida.

Outras causas de tumefação parotídea além de Síndrome de Sjögren
Unilaterais • Infeções • Tumores • Sialadenite crónica • Obstrução dos ductos salivares
Bilaterais • Assimétricas - Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose) - Mononucleose infecciosa - Influenza, CMV - Parotidite • Simétricas - Cirrose hepática - Diabetes *mellitus*, hiperlipidemias - Má nutrição, alcoolismo - Hipersensibilidade cobre e chumbo - Amiloidose - Pancreatite crónica - Acromegalia

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são muito diversas e podem classificar-se em manifestações glandulares ou sistémicas.

Manifestações locais/glandulares exócrinas

A presença de xerostomia e xeroftalmia é praticamente universal nestes doentes.

Manifestações orais (por diminuição da secreção salivar)
• Xerostomia, com necessidade de ingestão frequente de líquidos (mesmo durante o período noturno); incapacidade de ingerir alimentos muito secos; incapacidade de falar por períodos prolongados por desenvolvimento de rouquidão. Alterações do paladar • Aumento da incidência de infeções da cavidade oral (incluindo candidíase oral) e de cáries dentárias (em localizações pouco habituais). Aumento da friabilidade da mucosa oral; fissuras labiais e da língua; queilite angular. Inflamação gengival • Parotidite recorrente ou tumefação parotídea, habitualmente bilateral (também pode haver tumefação das outras glândulas salivares *major*)

Manifestações oculares (por diminuição e alteração da composição das lágrimas)
• Queratoconjuntivite *sicca*: xeroftalmia, sensação de areia/corpo estranho ocular, irritação, fotossensibilidade/fotofobia, alteração da acuidade visual/visão turva, intolerância a lentes de contacto) • Complicações: úlceras de córnea, queratite bacteriana e blefarite

Manifestações sistémicas/extraglandulares

São muito variadas, surgem em cerca de 25% dos doentes com Síndrome de Sjögren primária e encontram-se resumidas de seguida.

Manifestações gerais
• Fadiga (muitas vezes associada a alterações do padrão de sono relacionadas com a xerostomia, polidipsia e poliúria)
Envolvimento musculosquelético
• Artralgias ou artrite (surgem em cerca de 50% dos doentes). Pode surgir uma poliartropatia intermitente, tipicamente não erosiva, que afeta principalmente as pequenas articulações • Rigidez matinal • Mialgias, fraqueza muscular proximal e/ou miopatia inflamatória ligeira

Envolvimento cutâneo

- Fenómeno de *Raynaud* (pode surgir em cerca de 33% dos doentes; habitualmente sem úlceras digitais associadas)
- Xerose cutânea, com prurido associado
- Alopecia, cabelo frágil e seco
- Púrpura plana (habitualmente associada a hipergamaglobulinemia)
- Púrpura palpável (associada a vasculite cutânea com atingimentos de vasos de pequeno e médio calibre)
- Outras apresentações mais raras de vasculite cutânea: vasculite leucocitoclástica, pápulas, úlceras pequenas, lesões urticariformes (mais nos membros inferiores)
- Eritema anular e lesões tipo pérnio (sobretudo em doentes de origem asiática)

Envolvimento respiratório/cardíaco

- Secura da mucosa nasal/alterações do olfato/epistaxis
- Tosse seca irritativa
- Obstrução das pequenas vias aéreas
- Dispneia, doença intersticial pulmonar (pneumonia intersticial não específica, pneumonia organizativa, pneumonia intersticial usual e pneumonia intersticial linfocítica)
- Miocardite/pericardite (muito raro)
- Ser mãe de um recém-nascido com bloqueio cardíaco congénito

Envolvimento ginecológico/obstétrico

- Secura vulvovaginal, com prurido associado
- Infeções bacterianas/candidíase
- Dispareunia (em 40% das doentes na pré-menopausa)

Envolvimento gastrointestinal/hepatobiliar

- Disfagia
- Refluxo gastroesofágico, náuseas, sensação saciedade precoce, dor epigástrica
- Gastrite crónica atrófica (com infiltrados linfocíticos)
- Défice de vitamina B12 e presença de anticorpos anti-células parietais
- Hiperamilasemia (pode estar relacionada com envolvimento parotídeo)
- Envolvimento pancreático subclínico (25%); pancreatite aguda/ crónica (raro)
- Alterações hepáticas/doença hepática crónica
- Doença celíaca (prevalência 10 vezes superior à população geral)

Envolvimento renal/vesical

- Doença tubular (mais habitual): nefrite intersticial crónica com acidose tubular renal distal, diabetes insípida nefrogénica e hipocalémia
- Doença glomerular (glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa): associada a crioglobulinemia e hipocomplementemia; muito menos prevalente que a doença tubular
- Cistite intersticial (com disúria, polaquiúria, noctúria)

Vasculite

- Púrpura
- Urticária recorrente
- Úlceras cutâneas
- Mononeurite multiplex
- Envolvimento visceral com atingimento do rim, pulmão, trato gastrointestinal, baço, mama e sistema reprodutor (incomum)

Envolvimento neurológico

- Sistema nervoso (SN) periférico (mais frequente): neuropatia sensitiva ou sensitivo-motora periférica (parestesias distais dos pés); mononeurite multiplex
- SN central (mais raro): AVC, mielite transversa, manifestações psiquiátricas

Doença da tiroide

- Maior prevalência de tiroidite autoimune e disfunção tiroideia

Manifestações laboratoriais/ analíticas

Gerais
• Anemia das doenças crónicas • Outras citopenias (linfopenia, trombocitopenia e neutropenia) • Elevação da VS (habitualmente sem elevação ou apenas elevação ligeira da PCR) • Acidose tubular renal distal e hipocalémia (se nefrite intersticial) • Hipergamaglobulinemia • Gamapatias monoclonais • Crioglobulinemia • Consumo de complemento (especialmente C4)

Autoanticorpos
• **Fator reumatoide:** presente em 40-50% dos doentes com SSp • **ANA** (antinucleares): habitualmente padrão mosqueado; positivos em 50-90% dos doentes com SSp • **Anti-Ro/ SSA**: positivos em 50-90% dos doentes com SSp; menos específicos (uma vez que são positivos em 30-50% dos doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico) • **Anti-La/ SSB**: detetados exclusivamente em doente com anti-Ro positivos; mais específicos (uma vez que são positivos em 30-60% dos doentes com SSp, mas apenas em 20-30% dos doentes com LES) • **ACA** (anticentrómero): doentes com maior prevalência de fenómeno de *Raynaud* e disfagia • **AMA** (anticorpos antimitocondriais): são positivos em 6,6% dos doentes; 92% dos doentes com estes anticorpos positivos apresentam envolvimento hepático, com características histológicas de colangite crónica semelhantes às observadas na colangite biliar primária estadio 1

Diagnóstico

Critérios classificativos

Os critérios classificativos atualmente vigentes são os europeus-americanos de 2002, que incluem a presença dos autoanticorpos (anti-Ro/La) ou uma biópsia positiva como critérios obrigatórios.

***European American Consensus Group criteria* (EACG) – 2002**
Sintomas oculares (pelo menos um presente) • Xeroftalmia persistente, todos os dias, durante mais de três meses • Sensação recorrente de "areia" nos olhos • Uso de lágrimas artificiais mais do que três vezes por dia
Sintomas orais (pelo menos um presente) • Xerostomia, todos os dias, durante pelo menos três meses • Sensação recorrente de tumefação das glândulas salivares (idade adulta) • Necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de sólidos
Evidência objetiva de olho seco (pelo menos um presente) • Teste de *Schirmer* ≤5 mm/5 min • *Van Bijsterveld score* ≥4
Evidência objetiva de envolvimento das glândulas salivares (pelo menos um) • Cintigrafia das glândulas salivares (atraso/ menor captação, concentração ou excreção do radiofármaco) • Sialografia parotídea (alterações difusas ductais e acinares) • Fluxo salivar não estimulado (≤1,5 ml/15 min; ≤0,1 ml/min)
Características histológicas • Biópsia das glândulas salivares *minor* com evidência de sialadenite linfocítica focal. Considera-se uma biópsia positiva quando apresenta um *focus score* ≥1 (ou seja, *cluster* de ≥50 linfócitos por lóbulo quando pelo menos 4 lóbulos são avaliados)
Autoanticorpos • Presença de autoanticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB

Classificação em **Síndrome de *Sjögren* primária**:

- Requer quatro dos seis critérios anteriores, incluindo necessariamente uma biópsia positiva ou autoanticorpos positivos; ou
- Três dos quatros critérios objetivos (critérios 3 a 6).

Classificação em **Síndrome de *Sjögren* secundária:**

- Requer um diagnóstico estabelecido de doença do tecido conjuntivo e um sintoma *sicca* (critério 1 ou 2) mais três critérios objetivos (critérios 3 a 6);
- Exclusão: radioterapia prévia da cabeça e pescoço, linfoma, sarcoidose, doença enxerto *versus* hospedeiro, infeção HCV/ VIH ou uso de fármacos anticolinérgicos.

Exames complementares de diagnóstico

Apresentam-se de seguida os exames complementares de diagnóstico mais utilizados.

Sialometria
Mede o fluxo de saliva para um tubo calibrado, através do peso da saliva segregada (1 ml=1 g). Encontra-se patologicamente diminuído quando é ≤ 1,5 ml/15 min ou ≤ 0,1 ml/min.
Cintigrafia das glândulas salivares
Em caso de alteração do funcionamento glandular a captação, concentração e libertação do radiofármaco (isótopo 99mTc) estão diminuídas.
Sialografia parotídea
Os doentes com SS apresentam alterações difusas ductais e acinares na sialografia parotídea. Este é um exame doloroso, pouco específico e raramente usado.
Teste de *Schirmer*
É um teste quantitativo que mede o fluxo lacrimal através da colocação de papel de filtro graduado no terço lateral do saco conjuntival inferior. Se o papel ficar molhado em ≤5 mm após 5 min em ambos os olhos, o teste é considerado positivo.
Score Van Bijsterveld score
Avalia o dano estrutural da córnea e da conjuntiva através de um corante (Lissamine, Rosa Bengala). Calcula-se um *score* entre 0 e 9 para cada olho. É considerado um critério diagnóstico se *score* ≥ 4 em ambos os olhos.
Biópsia das glândulas salivares *minor*
Recomendada quando há elevada suspeita clínica e os autoanticorpos (anti-Ro e La) são negativos ou quando há suspeita de outros diagnósticos diferenciais. É realizada no bordo interno do lábio inferior após anestesia local.

Avaliação na primeira consulta

Perante um doente com suspeita de SS, é necessário fazer uma história clínica e um exame físico completos, com revisão por aparelhos e sistemas, tendo em atenção as principais manifestações clínicas (ver anteriormente).

Em relação aos exames complementares diagnósticos a solicitar, estes encontram-se listados de seguida.

Exames complementares de diagnóstico gerais
Estudo analítico geral • Hemograma com leucograma e plaquetas • Bioquímica *standard* (função hepática, renal, glicose, CK, DHL e ionograma) • VS, PCR • Perfil lipídico e HbA1C • Proteinograma • Beta2-microglobulina • Estudo da coagulação • Exame sumário de urina/ sedimento urinário/ proteinúria • GSA (equilíbrio ácido-base)
Estudo imunológico • Imunoeletroforese sérica • Autoanticorpos: ANA, anti-ds DNA, anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), anti-tiroglobulina • Fator reumatoide • Frações C3, C4 e CH50 do complemento • Crioglobulinas

Exames complementares de diagnóstico gerais
Outros • Serologias HCV, HBV e VIH • Função tiroideia (T4L e TSH) • Radiografia de tórax • Eletrocardiograma
Exames complementares específicos de SS • Teste de Schirmer (orientação para Oftalmologia) • Biópsia das glândulas salivares *minor* (orientação para Estomatologia) • Cintigrafia parotídea • Sialometria (se disponível)

Exames complementares de acordo com a suspeita de atingimento de órgão
Atingimento respiratório • Radiografia de tórax • Provas funcionais respiratórias • Outros (TC tórax de alta resolução, broncofibroscopia e lavado broncoalveolar)
Atingimento hepático • Ecografia abdominal • Imunologia (AMA e anti-LKM-1) • Biópsia hepática
Atingimento tiroideu • Estudos hormonais de estimulação/ supressão • Cintigrafia tiroideia • Biópsia aspirativa
Atingimento cutâneo • Biópsia cutânea • ANCA (se suspeita de vasculite)
Atingimento do sistema nervoso periférico • Eletromiografia • Biópsia de nervo periférico
Atingimento renal • Se evidência de atingimento glomerular (proteinúria >500 mg/24h, alterações do sedimento urinário) – ponderar realização de biópsia renal • Se evidência de atingimento tubular (hipocalémia) – equilíbrio ácido-base (GSA), cloro plasmático, pH urinário, calciúria
Atingimento articular • Radiografia articular • Ecografia articular • Anti-CCP

Tratamento

Tratamento sintomático

O tratamento do SS é sobretudo sintomático. Os sintomas *sicca* apresentam um curso crónico e recidivante. Os fármacos imunossupressores/imunomoduladores e os corticoides (CCT) sistémicos não são utilizados no tratamento dos sintomas *sicca*.

Tratamento sintomático dos sintomas *sicca*
• **Medidas gerais e ambientais**: evicção de ares condicionados, utilização de humidificadores; evicção de lugares quentes, fechados e com fumo; cessação tabágica; hidratação cutânea
• **Sintomas orais:** substitutos de saliva; pastilhas elásticas sem açúcar; ingestão regular de líquidos (sobretudo frios e ácidos); limpeza da cavidade oral com produtos com flúor, visitas regulares ao dentista; evitar fármacos que provocam xerostomia
• **Sintomas oculares:** lágrimas artificiais durante o dia (aplicações frequentes) e pomadas oculares durante a noite; evitar fármacos que provoquem xeroftalmia; descanso ocular noturno com horas de sono suficientes; evitar uso de lentes de contacto; orientação por Oftalmologia (colírios com AINE ou CCT, ciclosporina A tópica; oclusão dos pontos lacrimais em casos refratários)
• Agonistas muscarínicos: - **Pilocarpina (Salagen®)**: iniciar em doses baixas e aumentar lentamente até atingir 10 a 30 mg/dia (habitualmente 15 mg/dia); os efeitos adversos mais frequentes são: náuseas, diarreia, hipersudorese, palpitações e cefaleias; contraindicações: evitar em doentes com patologia cardíaca, pulmonar ou hepática não controlada, com irite aguda ou glaucoma de ângulo fechado - Não existe disponível em Portugal o fármaco anticolinérgico cevimelina

Tratamento sintomático dos sintomas *sicca*

- Outros: limpeza das cavidades nasais como soro fisiológico; hidratação cutânea; lubrificantes vaginais

Tratamento sintomático da dor, fadiga e sintomas psíquicos

- Exercício físico aeróbio
- Grupos de autoajuda e associações de doentes
- Analgésicos simples (paracetamol), AINE, CCT (em baixa dose, pouco tempo)
- Benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos em baixa dose (ex.: amitriptilina 15 a 20 mg/dia) e anticonvulsivantes (ex.: pregabalina) podem ser úteis no alívio da dor neuropática ou fibromiálgica
- Os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina e a mirtazapina podem ser úteis no controlo da sintomatologia depressiva

Fármacos imunomoduladores/ imunossupressores e manifestações sistémicas

Até à data, nenhum destes **fármaco**s foi comprovadamente eficaz no tratamento do Síndrome de Sjögren primária. O tratamento das manifestações mais graves específicas de órgão é ainda realizado de acordo com as modalidades terapêuticas usadas no LES e outras doenças do tecido conjuntivo.

A **hidroxicloroquina** é eficaz no controlo dos sintomas gerais, artralgias e mialgias, manifestações cutâneas (nomeadamente a púrpura palpável) e hipergamaglobulinemia. A dose máxima diária é 6,5 mg/kg/dia. Deve ser realizada avaliação oftalmológica regular pelo risco de complicações retinianas. Nos doentes sem resposta à hidroxicloroquina, pode ser utilizado o **metotrexato**. A dose a utilizar varia entre 10 e 15 mg/semana. Deve ser feita suplementação com ácido fólico e monitorização regular do hemograma e perfil hepático. Apesar da ausência de estudos que o comprovem, os CCT constituem a base do tratamento da maioria das manifestações sistémicas/ extraglandulares. Em doentes com envolvimento sistémico são também frequentemente utilizados a **azatioprina,** a **ciclosporina** e o **micofenolato de mofetil (MMF)**. A **gamaglobulina ev** pode ser útil no tratamento da neuropatia. Em relação aos fármacos biológicos, os anti-TNF infliximab e etanercept não demonstraram eficácia no tratamento do SS. Já o **rituximab** (anticorpo anti-CD20) tem-se mostrado muito promissor e pode ser eficaz no tratamento das manifestações extraglandulares refratárias. A **plasmaferese** fica reservada aos casos graves e refratários às medidas anteriores.

Tratamento das principais complicações da Síndrome de Sjögren primária

Atingimento cavidade oral/glândulas salivares

- **Candidose oral**: nistatina tópica, fluconazol oral
- **Tumefação parotídea dolorosa:** corticoides (0,25 a 0,5 mg/kg), 10 a 15 dias

Atingimento articular

- **Artralgias**: repouso e paracetamol
- **Artrite:** AINE; hidroxicloroquina; CCT em baixas doses (5-15 mg/d), metotrexato

Atingimento respiratório

- **Secura das vias respiratórias:** acetilcisteína 600 mg q8h
- Se evidência de doença intersticial, mas ausência de diagnóstico histopatológico específico e clínica frustre: monitorizar sintomas mais PFR e TC cada 6-12 meses
- **Pneumonite intersticial linfoide**: corticoterapia (0,5 a 1 mg/kg/dia). Considerar ciclofosfamida, ciclosporina ou azatioprina

Atingimento renal

- **Nefropatia túbulo-intersticial:** habitualmente é subclínica; monitorização regular e evicção de fármacos nefrotóxicos; se acidose tubular renal distal completa ou cálculos renais, considerar terapêutica com bicarbonato ou citrato; reposição de potássio se necessário; CCT e imunossupressores são pouco úteis.
- **Glomerulonefrite:** CCT, ciclofosfamida, MMF ou outros imunossupressores em função do resultado da biópsia renal; tratamento semelhante ao da nefrite lúpica

Atingimento endócrino

- Tratar hipotiroidismo de forma semelhante às situações idiopáticas
- Pode ser necessário utilizar mineralocorticoides no tratamento da hipotensão ortostática secundária à neuropatia autonómica

Atingimento neurológico
• **Mononeurite multiplex:** CCT (0,5 a 1 mg/Kg/dia); se corticodependência ou vasculite necrotizante considerar azatioprina ou ciclofosfamida • **Neuropatias sensitivas ou sensitivo-motoras "ligeiras"** (sem défices motores clinicamente evidentes): tratamento sintomático (amitriptilina, clonazepam, pregabalina); CCT pouco eficazes • **Neuropatias motoras mais graves:** CCT (1 mg/Kg/dia) mais imunossupressores; gamaglobulina ev (400 mg/kg/dia durante 5 dias); rituximab • **Nevralgia do trigémeo isolada:** clonazepam, CCT (0,25 a 0,5 mg/kg) • **Vasculites do SNC**: CCT (1 mg/Kg/dia) + ciclofosfamida ou azatioprina

Prognóstico

Os doentes que não desenvolvem doença linfoproliferativa têm uma esperança média de vida sobreponível à da população geral. Ainda assim, há alguma evidência que sugere maior mortalidade nos doentes com manifestações sistémicas ou extraglandulares. Os doentes com SS apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de linfomas que acabam por surgir em cerca de 5% dos doentes com SSp. O risco de um doente com SS morrer por linfoma é cerca de 8 vezes superior ao da população geral. Esta associação a processos linfoproliferativos obriga a uma vigilância apertada destes doentes no sentido de detetar precocemente sinais ou sintomas suspeitos.

Na Síndrome de Sjögren secundária, o prognóstico encontra-se sobretudo dependente da patologia de base. Por último, é importante referir que os autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB podem exercer um efeito patogénico direto no tecido de condução cardíaco fetal e provocar BAV e lúpus neonatal.

Fatores que se associam a um pior prognóstico
• Atingimento grave das glândulas salivares • Manifestações extraglandulares prévias ou ativas no momento do diagnóstico (especialmente vasculite) • Manifestações associadas a linfoproliferação: tumefação parotídea persistente, adenopatias, esplenomegalia) • Alterações imunológicas: hipocomplementemia, crioglobulinemia, linfopenia CD4, banda monoclonal na imunoeletroforese sérica, fator reumatoide • Positividade para ambos os anticorpos (anti-Ro/ SSA + anti-La/ SSB): associada a uma maior incidência de manifestações extraglandulares e complicações graves

Na tabela seguinte encontram-se descritos os fatores clínicos e analíticos preditores de desenvolvimento de doença linfoproliferativa.

Fatores preditores/sinais ou sintomas suspeitos de doença linfoproliferativa	
Clínicos	**Analíticos**
• Púrpura persistente • Vasculite cutânea • Úlceras dos membros inferiores • Tumefação parotídea (ou das outras glândulas salivares) persistente, unilateral ou de crescimento progressivo • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Adenomegalias • Irradiação parotídea prévia • Neuropatia periférica • Alteração do estado geral • Aparecimento de febre	• Imunoglobulinas monoclonais • Cadeias leves urinárias monoclonais • Diminuição dos níveis de gamaglobulinas previamente aumentados • Desaparecimento de autoanticorpos previamente positivos (incluindo FR) • Níveis aumentados de beta2-microglobulina • Elevação da DHL • Hipocomplementemia • Crioglobulinas • *Ratio* CD4:CD8 diminuído • Linfopenia • Anemia das doenças crónicas • Neutropenia • Presença de população B monoclonal nas glândulas salivares

Perante a suspeita de doença linfoproliferativa, devem ser solicitados exames de imagem dirigidos (TC ou PET) e estudo anatomopatológico. Se for estabelecido um diagnóstico de linfoma, deve ser feita referenciação do doente a Hematologia.

Seguimento

Proposta de seguimento em consulta

- Doentes sem fatores de gravidade/ pior prognóstico:
  - Consultas de seguimento semestrais ou anuais
  - Tratamento sintomático (gestão dos sintomas *sicca* e dor/ fadiga)
- Doentes com fatores de gravidade/ fatores de pior prognóstico:
  - Consultas de seguimento trimestrais ou semestrais
  - Em caso de atingimento extraglandular, reduzir o tempo entre consultas em função da evolução clínica
  - Tratamento centrado nas manifestações sistémicas (doentes candidatos ao uso de corticoides, imunossupressores/ imunomoduladores)
- Exames complementares:
  - Estudo analítico (hemograma, bioquímica, VS, PCR, função tiroideia, estudo da coagulação e exame sumário de urina) semestral ou anual
  - Estudo imunológico (fatores do complemento, imunoeletroforese, fator reumatoide e crioglobulinas) anual
  - Repetir biópsia de glândulas salivares se esta não foi diagnóstica ou se houver suspeita de outro diagnóstico diferencial
  - Exames complementares de diagnóstico adicionais de acordo com a evolução clínica
- Avaliação multidisciplinar:
  - Avaliação anual por Oftalmologia
  - Avaliação regular por Estomatologista

Esclerose Sistémica

Inês Neto (CHEDV)

Introdução

- A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença crónica multissistémica de causa desconhecida.
- A fisiopatologia combina a ativação do sistema imune, as alterações microvasculares e a proliferação de fibroblastos, com o consequente aumento/deposição de colagénio nos tecidos.

Epidemiologia

- Doença rara com uma prevalência estimada de 2-20 milhão/pessoa/ano.
- Mais frequente na mulher (ratio 3:1).
- Pico de incidência entre as 3.ª – 5.ª décadas de vida.
- Incidência mais elevada em mulheres jovens de raça negra.

Manifestações clínicas

Órgão/Sistema envolvido	Manifestações clínicas
Pele	Espessamento cutâneo, telangiectasias, hiperpigmentação/ despigmentação, contraturas, fenómeno de *Raynaud*, úlceras digitais, perda substância polpa digital, isquemia digital/ gangrena, calcinose
Renal	Hipertensão acelerada, proteinúria, insuficiência renal aguda, vasculopatia crónica
Musculoesquelético	Artralgias, artrite, miopatia, miosite, atrofia muscular, fricção/ atrito tendões, acrosteólise
Pulmonar	Doença intersticial pulmonar (pneumonia intersticial não específica), derrame pleural, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, bronquiectasias
Cardíaco/Cardiovascular	Palpitações, arritmias, alterações de condução, fibrose em banda ("*patch band fibrosis*"), derrame pericárdico, disfunção diastólica, miocardite, hipertensão pulmonar
Gastrointestinal	Disfagia, refluxo, úlceras, esófago *Barret*, esofagite, "*watermelon stomach*", saciedade precoce, dismotilidade, enfartamento, diarreia/ obstipação, pseudo-obstrução, má-absorção, vasculopatia com hemorragias, cirrose biliar primária
Neurológico	Síndrome do canal cárpico, neuropatia periférica (por vasculite)

Classificação

Classificação da esclerose sistémica
Esclerose sistémica com esclerodermia limitada • Fenómeno de *Raynaud* com anos de evolução, por vezes, décadas • Envolvimento cutâneo limitado à face, mãos, antebraços e pés (distribuição acral)

Classificação da esclerose sistémica
Esclerose sistémica com esclerodermia limitada (cont.) • Megacapilares em ansa, geralmente sem áreas avasculares, a não ser em fases muito tardias. Hipertensão pulmonar (tardia, prevalência 10-15%), doença intersticial pulmonar, calcinose subcutânea, doença gastrointestinal, CREST • Crise renal rara • Anticorpo anticentrómero (70 a 80%)
Esclerose sistémica com esclerodermia difusa • Fenómeno de *Raynaud* seguido por edema e artralgias das mãos (até um ano) • Envolvimento cutâneo acral e do tronco • Dilatação dos capilares e áreas avasculares • Envolvimento renal precoce, doença intersticial pulmonar, gastrointestinal e miocárdica • Anticorpo Scl-70 (30%) e anti-RNA polimerase I, II ou III (12 a 15%)
Esclerose sistémica sem esclerodermia • Fenómeno de *Raynaud* • Sem envolvimento cutâneo • Fibrose renal, pulmonar, cardíaca ou gastrointestinal • Anticorpos antinucleares (ANA); poderão estar presentes anticorpos anticentrómero, anti-scl70, anti-RNA polimerase I, II e III
Esclerose induzida por fatores ambientais/tóxicos • ES difusa associada a exposição a agente suspeito
Síndromes de sobreposição • Coexistência de ES com outras doenças reumáticas
Pré-esclerodermia • Fenómeno de *Raynaud* • Alterações capilaroscópicas • Anticorpos anti scl-70, anticentrómero, ou anti-RNA polimerase I, II ou III

Diagnóstico

• O diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos, analíticos e imagiológicos, sendo atualmente reconhecidos os critérios do *American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatisn* (ACR/EULAR) de 2013.

Critérios de classificação da esclerose sistémica ACR/EULAR (2013)		
Item	**Sub-item**	**Pontuação**
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos com extensão proximal às MCF (critério suficiente)	–––	9
Espessamento cutâneo dos dedos (contar a pontuação maior)	"Puffy fingers" Esclerodactilia dos dedos (entre as MCF e IFP)	2 4
Lesões das polpas digitais (contar a pontuação maior)	Úlceras das polpas dos dedos "Pitting scars"	2 3
Telangiectasias	–––	2
Alterações dos capilares periungueais (Capilaroscopia)	–––	2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (pontuação máxima é 2)	Hipertensão arterial pulmonar Doença pulmonar intersticial	2 2
Fenómeno de *Raynaud*	–––	3
Autoanticorpos relacionados com SSc (anticentrómero, anti-topoisomerase I (anti-Scl70), anti-RNA polimerase III) (pontuação máxima é 3)	Anticentrómero Anti-topoisomerase I Anti-RNA polimerase III	3

- Estes critérios não são aplicáveis a doentes com espessamento cutâneo ou outras alterações semelhantes à esclerose sistémica, que possam ser explicados por outras causas
- A pontuação total é determinada somando a pontuação obtida em cada categoria. Doentes com uma pontuação total ≥ 9 são classificados como tendo esclerose sistémica

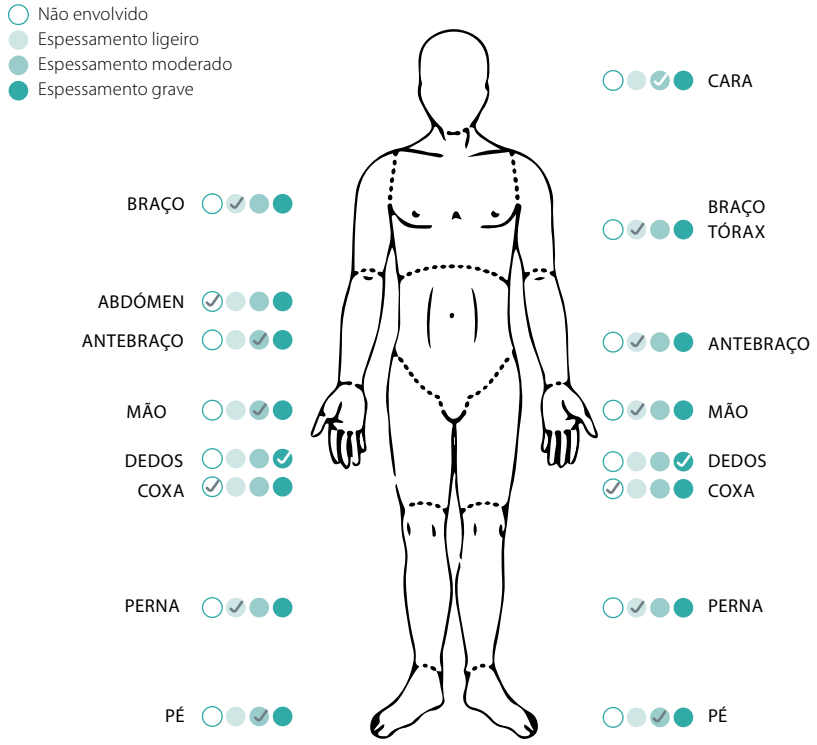
Primeira consulta

Pontos-chave na história clínica

- Fenómeno de *Raynaud* classicamente trifásico (branco/azul/vermelho)
  - História sugestiva de FR secundário: idade > 30 anos e dor isquémica severa.
- Espessamento cutâneo.
- Tabagismo, exposição ocupacional.
- Hábitos medicamentosos
  - Fármacos potencialmente associados a esclerodermia ou a comorbilidades comuns da ES, p.e. AINE.

Pontos-chave no exame físico

- Esclerodactilia, distribuição da esclerodermia de acordo com o índice cutâneo de *Rodnan* modificado (imagem), telangiectasias, calcinose, microstomia.
- Fenómeno de *Raynaud*, úlceras digitais.
- Pulsos arteriais periféricos normais excluem causas macrovasculares para isquemia periférica.
- Medição da pressão arterial para avaliação de possível atingimento renal.
- Pesquisa de sinais de insuficiência cardíaca direita.
- A expansão torácica poderá encontrar-se diminuída na esclerose sistémica com esclerodermia difusa.
- Crepitações bibasais sugerem doença pulmonar intersticial (DPI).
- Avaliação do compromisso da mobilidade articular e diminuição da força motora.



Estudo inicial

Estudo analítico	Autoimunidade	Outros exames
• VS e PCR • Hemograma completo • Função renal, sódio, potássio • Perfil hepático, LDH, CK • Perfil lipídico, ácido úrico, glicose • Proteínas totais, albumina • Cálcio, fósforo • Estudo da coagulação • Proteinograma • Função tiroideia • PTH, vitamina D • Vitamina B12, ácido fólico, ferritina • Urina II e proteinúria	• Antinucleares (ANA) • Anticorpos anti-ENA • (Ro, La, Sm e RNP) • Anti-topoisomerase I (Scl-70) • Anti-centrómero • Anti Pm-Scl • Anti-RNA polimerase III	• Capilaroscopia do leito ungueal • Radiografia do tórax • Eletrocardiograma • Manometria esofágica com pHmetria • Provas funcionais respiratórias • Ecocardiograma

Estudo complementar segundo os órgãos afetados

Estudo complementar
Esófago • Trânsito esofagogastroduodenal com bário: se manifestações clínicas de DRGE grave ou disfagia. • Endoscopia digestiva alta: quando presente esofagite, metaplasia de Barrett ou dados que sugiram perdas sanguíneas digestivas
Pulmão • Tomografia computorizada de alta resolução: realizada a todos os doentes com alterações na radiografia torácica, ECG ou nas PFR, com o objetivo de descartar a presença de DPI; poderá ser ponderada a sua realização no momento do diagnóstico para documentação inicial • Broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar: nos doentes com estudo prévio inconclusivo e em que há necessidade de fazer o diagnóstico diferencial com infeções ou neoplasias
Coração • Cateterismo/ RM: se manifestações clínicas de insuficiência cardíaca ou cardiopatia isquémica • Holter: se palpitações, pré-síncope ou síncope, arritmias ou alterações da condução • Estudo hemodinâmico pulmonar (cateterismo cardíaco direito e prova de vasoreatividade): quando existem dados sugestivos de hipertensão pulmonar (manifestações clínicas e ecocardiograma) – algoritmo Detet • Prova de seis minutos de marcha: permite avaliar a tolerância ao esforço no momento do diagnóstico e durante o seguimento
Articular • Radiografia simples: dependente da articulação afetada • Radiografia de tecidos moles: se suspeita de calcificações
Intestino delgado • Prova de D-xilose, prova de glicose (despiste de malabsorção por sobrecrescimento bacteriano) ou enteroclise: se sinais clínicos ou analíticos que sugiram malabsorção
Colón • Enema opaco e/ou colonoscopia: quando presente sintomatologia sugestiva de alterações do funcionamento do cólon e reto
Rim • A todos os doentes com suspeita de crise renal dever ser feita: fundoscopia, esfregaço de sangue periférico (a presença de esquizócitos pode remeter para a possível presença de microangiopatia), *ecodoppler* renal, biópsia renal (crise renal normotensiva/ vasculite), determinação de anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (ANCA) (crise renal normotensiva/ sedimento urinário ativo)
Neuromuscular • Eletromiograma: se existe clínica de miopatia, neuropatia ou alteração das enzimas musculares • Biópsia de músculo ou nervo: quando estudo prévio inconclusivo • RM: se impossibilidade de realizar biópsia muscular ou existe necessidade de aferir o local adequado da biópsia

Tratamento

Atingimento cutâneo

- Medidas gerais
  - Hidratação da pele, medicina física e reabilitação.
- Tratamento durante o estado inflamatório na esclerose difusa
  - Prednisolona 0,25 mg/kg/dia durante um mês; diminuir 5 mg/semana até dose de manutenção de 5 mg/dia de acordo com resposta clínica, e posteriormente suspender;
  - Metotrexato 15 mg/semana subcutâneo ou por via oral;
  - Outros imunossupressores: micofenolato, azatriopina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, imunoglobulinas intravenosas.

Calcinose

- Diltiazem 60-480 mg/dia, colchicina 1-2 mg/dia, hidroxicloroquina, bifosfonatos ou anti-inflamatórios não esteroides, nos casos com uma reação inflamatória semelhante a pseudogota; resultados pouco satisfatórios.
- Se grave, poderá ser necessário recorrer a cirurgia.

Fenómeno de *Raynaud*/ úlceras cutâneas

- Medidas gerais
  - Abstinência tabágica, evitar/proteger temperaturas frias, evitar fármacos vasoconstritores (beta-bloqueadores, anfetaminas e ergotamínicos).
- Vasodilatadores
  - Antagonistas dos canais de cálcio
    - Ausência de alterações esofágicas: amlodipina 5-20 mg/24 horas, nifedipina 10 mg/8 horas ou comprimidos de libertação prolongada de 20 mg/12 horas, 30 mg/24 horas;
    - Presença de alterações esofágicas ou calcinose: diltiazem 60 mg/8 horas, com aumento da dose conforme tolerância;
    - Se intolerância ou resposta insuficiência aos fármacos anteriores, ponderar substituir ou associar iECA ou ARA II nas doses habituais, bosentan 62,5-125 mg/12 horas, sildenafilo 20 mg/8 horas, com aumento da dose conforme tolerância.
- Antiagregantes
  - AAS 100 mg/24 horas ou clopidogrel 75 mg/24 horas.
- **Se ausência de resposta satisfatória,** poderá ser ponderado o uso de nitroglicerina tópica 2%.
- Isquemia digital grave sem resposta a tratamento prévio
  - Internamento, anticoagulação, bosentan, análogos da prostaciclina (alprostadil, iloprost, sildenafilo), infiltração de xilocaína e bupivacaína, simpatectomia, revascularização, amputação cirúrgica .

Atingimento pulmonar

Doença pulmonar intersticial

- Quando iniciar tratamento
  - CVF <70% ou com evidência de redução >10%;
  - Atingimento intersticial pulmonar >20% na TC.
- Corticoterapia e imunossupressão
  - Prednisolona (administração de 0,25 mg/kg/dia, reduzir progressivamente em 4 semanas até 7,5 mg/dia e mantendo esta dose durante um ano) em combinação com um imunossupressor (ciclofosfamida em bólus mensal de 500-750 mg/m^2 de superfície corporal durante seis meses, e posteriormente iniciar azatriopina ou micofenolato;
  - O tratamento deve ter a duração mínima de um ano, procedendo-se nessa altura à avaliação da resposta clínica, TC e PFR.

Hipertensão arterial pulmonar

É fundamental a devida referenciação dos doentes para a consulta de Doença Vascular Pulmonar do centro de referência (ver anexo – figura 1).

Atingimento renal

- Hipertensão arterial (sem critérios de crise renal esclerodérmica)
  - iECA ou ARA II, antagonista dos canais de cálcio, beta-bloqueador (com precaução nos doentes com FR);
  - Deverá ser evitado o uso de diuréticos pelo risco de desencadear crise renal esclerodérmica.
- Crise renal esclerodérmica
  - Necessidade de internamento para normalização dos valores de pressão arterial;
  - iECA e/ou ARA II, antagonista dos canais de cálcio ou nitroprussiato por via endovenosa;
  - Hemodiálise ou diálise peritoneal, transplante renal.

Atingimento cardíaco

Miocárdio

- Miocardite: prednisolona 1 mg/kg/dia; poderá ser necessário associar imunossupressor (ciclofosfamida ou micofenolato).
- Se secundário a fibrose pulmonar: oxigenoterapia.
- Insuficiência cardíaca e cardiopatia isquémica: tratamento convencional (ressalva para a restrição ao uso de diuréticos).

Anomalias do ritmo

- Terapêutica específica de cada tipo de arritmia.

Pericárdio

- Pericardite: AINE. Se ausência de resposta em 24-48 horas, associar prednisolona 0,5 mg/kg/dia (máximo 1 mg/kg/dia).
- Derrame pericárdico: prednisolona 0,5 mg/kg/dia (máximo 1 mg/kg/dia). Se tamponamento, pericardiocentese e eventual posterior pericardiectomia.

Atingimento gastrointestinal

- Refluxo gastroesofágico: omeprazol 20 mg/24 horas, metoclopramida 10 mg/8 horas.
- Esofagite: omeprazol 20 mg/24 horas.
- Estenose esofágica: dilatações periódicas.
- Alterações da motilidade intestinal-malabsorção: poderá requerer internamento para nutrição e hidratação parentéricas, associado a antibioterapia se suspeita de sobrecrescimento bacteriano.

Atingimento musculoesquelético

- Artralgia-artrite-tenosinovite: repouso, AINE, fisioterapia; se ausência de resposta clínica prednisolona 10-15 mg/dia, mantendo-se sem resposta ponderar associação de metotrexato. Nos doentes com fator reumatoide ou anticorpos anti-CCP, poderá ser útil o uso de rituximab.
- Contraturas articulares: cirurgia das mãos e ortoprótese.

Outros tratamentos

- Transplante autólogo de medula óssea: indicado em casos graves, com os resultados a serem mais favoráveis nos doentes com DPI. Dada a morbimortalidade associada ao transplante ser considerável (aproximadamente 10%), será imprescindível equacionar esta opção terapêutica individualmente, ponderando o risco-benefício do procedimento.
- Apoio psicoterapêutico: frequentemente estes doentes apresentam-se com síndrome depressiva e ansiedade secundárias à dor, alterações físicas, laborais e sociais.

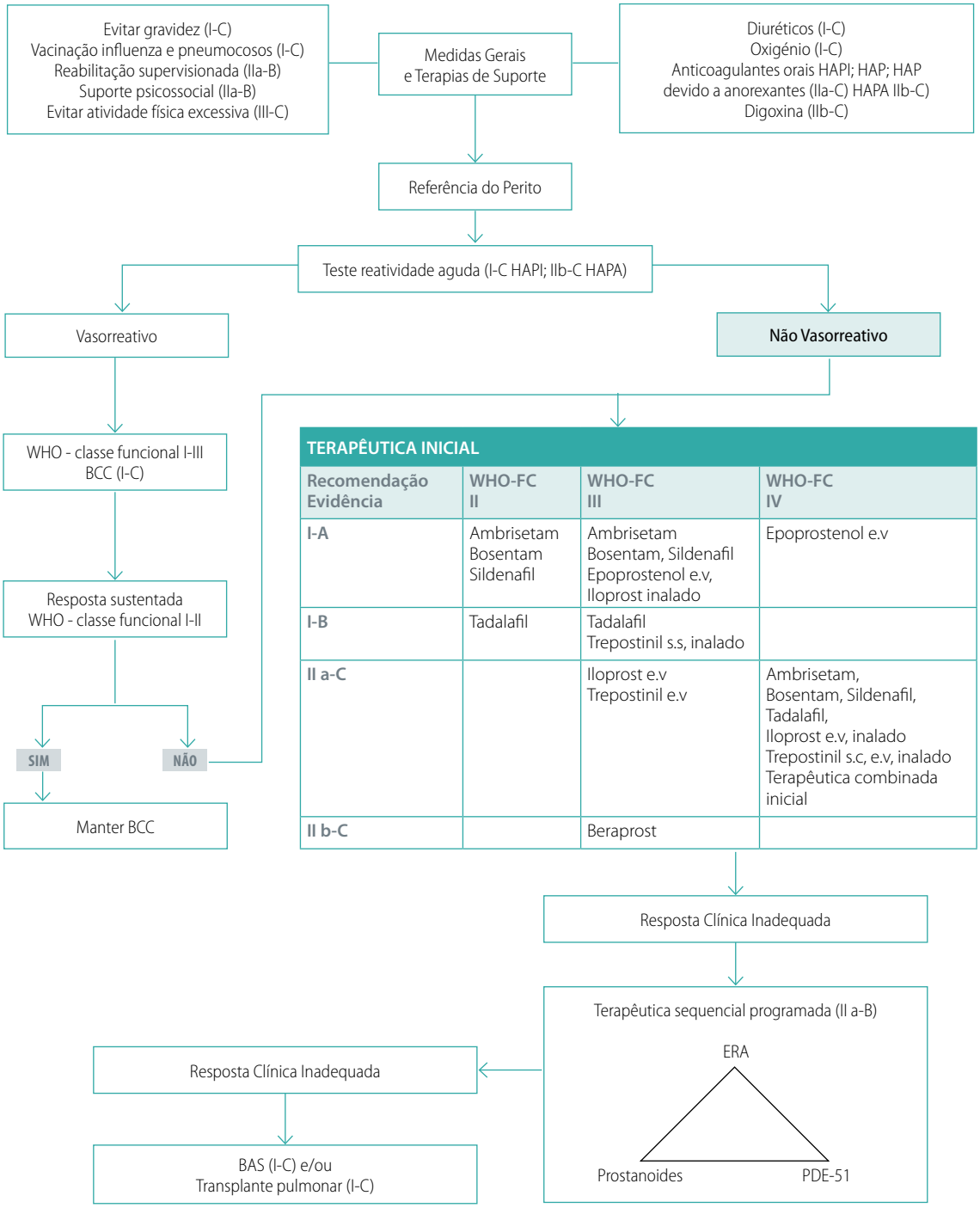
Seguimento

- Os doentes requerem reavaliação clínica, pelo menos, a cada seis meses. Um seguimento anual é apropriado em doentes sem atingimento grave de órgão 5 anos após o diagnóstico.
- **Pulmão**
  - Doença pulmonar intersticial: pletismografia e capacidade de difusão de CO (DLco); em caso de descida de CVF > 10% deve ser realizada TC de alta resolução; se confirmado agravamento do atingimento intersticial, deverá ser iniciado tratamento. Nos doentes já tratados, ponderar repetir ciclofosfamida ou alterar o imunossupressor;
  - Hipertensão arterial pulmonar: avaliação clínica a cada 3-4 meses e realização de ecocardiograma +/- estudo hemodinâmico pulmonar e prova de tolerância ao esforço a cada 6 meses.
- **Rim**
  - Em caso de HTA, esta deve ser monitorizada mensalmente, com especial relevância nos doentes com a forma cutânea difusa ou com anticorpos anti-RNA polimerase III, sobretudo nos primeiros 5 anos.

Prognóstico

- **Esclerose sistémica com esclerodermia limitada**
  - Sobrevida aos 5 anos é de aproximadamente 86%;
  - A hipertensão arterial pulmonar é a principal causa de morte.
- **Esclerose sistémica com esclerodermia difusa**
  - Sobrevida aos 5 anos dos doentes com DPI, crise renal ou doença cardíaca é de 50%;
  - Sobrevida aos 5 anos dos doentes com crise renal tratados com iECA é de 70%;
  - O risco de desenvolver atingimento severo de órgão é maior durante os primeiros 5 anos;
  - Sobrevida aos 10 anos dos que não desenvolveram atingimento severo de órgão nos primeiros 5 anos, é de aproximadamente 80%.

Figura 1. Algoritmo de tratamento da hipertensão arterial pulmonar isolada.



BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; ERA: antagonistas recetores endotelina; PDE-51: inibidores da fosfodiesterase tipo 5; BAS: septotomia atrial por balão; WHO-FC: classe funcional *World Health Organization*.

Foi aprovado em 2013 o uso do Macitentan na hipertensão arterial pulmonar, pela FDA (N Engl J Med 2013;369:809-18).

Artrite Reumatoide

Ricardo Marques (CHUC), *José Costa* (CHUSJ)

Introdução/Epidemiologia

- A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica que afeta pequenas e médias articulações de uma forma simétrica.
- A lesão primária é a sinovite, em que células do sistema imune invadem o *sinovium* (habitualmente acelular) levando à formação do *pannus* inflamatório. Este tecido vai causar a destruição da cartilagem, erosões ósseas levando à destruição total e perda de função das articulações afetadas.
- Pode ocorrer envolvimento sistémico – respiratório, cardiovascular, hematológico, entre outros.
- O risco aterosclerótico e de aparecimento de linfomas está aumentado.
- A AR afeta ~0,5-1% da população adulta da Europa e América do Norte.
- Prevalência é menor no Sul da Europa (3,3 casos/1000 pessoas) do que no Norte da Europa (5 casos/1000 pessoas).
- As mulheres são mais frequentemente afetadas (3:1).
- O pico incidência ocorre entre os 50-60 anos nas mulheres, >70 anos nos homens.
- O risco de AR no caso familiar de 1º grau afetado incrementa 2-10x relativamente à população geral.
- **Fatores de risco:**
  - **Genéticos:** parece explicar 60% das formas de AR – HLA DRB1, SNP PTPN22,…
  - **Ambientais:** fumo de tabaco – relação com UMAs; doença periodontal; consumo de café?; exposição a óleos minerais; exposição a pó de sílica + tabaco; menarca >15 anos; gravidez.
- **Anticorpos com relevância na patologia:** anticorpos antipeptídeo citrulinado (anti-CCP), Anti-CarP; fator reumatoide (FR).

Manifestações clínicas

- Doença heterógena com variados modos de apresentação e evolução da doença.
- Alguns doentes apresentam-se sob a forma de doença hiperaguda com febre, poliartrite e manifestações extra articulares. Outros apresentam-se de uma forma insidiosa e gradual – sendo esta a apresentação mais comum.
- **Sinais articulares:** edema, dor e rigidez articular (>30 min).
- **Sinais periarticulares:** tenossinovite, bursite, síndrome do túnel cárpico.
- **Sinais sistémicos:** febre, astenia, perda ponderal e manifestações extra articulares (síndrome *sicca*, nódulos reumatoides, doença pulmonar…).
- Reumatismo palindrómico, cerca de 1/3 evoluem para AR.
- **Tipicamente:** poliartrite de pequenas e médias articulações, simétrica, aditiva, que poupa as articulações IF distais.

Diagnóstico

• O diagnóstico é feito combinando as manifestações clínicas, alterações laboratoriais e imagiológicas.

Manifestações clínicas	Alterações analíticas	Alterações imagiológicas
Manifestações articulares • Poliartrite de pequenas e médias articulações, simétrica, aditiva. (MCF, IF proximais, punhos, tornozelos, MTF) • Poupa IF distais • Tenossinovite	**Laboratoriais** • Trombocitose • Leucocitose • Anemia doenças crónicas	**Radiologia convencional** • Rx mãos, punhos e pés • (fase inicial: normal ou osteopenia e edema tecidos moles; fase avançada: erosões ósseas – 1ª MTF)
Manifestações extra-articulares • Síndrome *sicca* • Nódulos reumatoides • Atingimento pulmonar (DPI, nódulos reumatoides, pleurite) • Atingimento cutâneo (vasculite) • Atingimento CV (doença valvular aórtica)	**Marcadores inflamatórios** • VS • PCR • Ferritina	**Ecografia articular** • Pesquisa de sinovite subclínica • Pesquisa de erosões em pequenas articulações e estadio pré-radiológico • Avaliação de tenossinovite (+ extensor ulnar do carpo)
Maifestações sistémicas • Febre • Astenia • Perda ponderal	**Anticorpos** • Anti-CCP • FR • Anti-SSA/SSB (se sintomas *sicca*)	**RMN** • Sinovite precoce • Edema de medula óssea (preditor de erosões ósseas) • Erosões precoces

Critérios de classificação – ACR/EULAR 2010

• Não são critérios de diagnóstico, podem não estar todos presentes principalmente na doença precoce.

Tabela 1. Critérios de classificação

População-alvo (quem deve ser testado?	
Doente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).* Sinovite que não seja melhor explicada por outra doença. * Os diagnósticos diferenciais são diferentes em doentes com diferentes apresentações, mas podem incluir condições tais como LES, artrite psoriática e gota.	
Critério de classificação para AR (algoritmo baseado na soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR	
A. Envolvimento articular[a]	
1 grande articulação[b]	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas[c] articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações[d] (pelo menos uma pequena articulação)	5
B. Sorologia[e] **(pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)**	
FR negativo **e** AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo **ou** AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto **ou** AAPC positivo em título alto	3
C. Provas de fase aguda[f] **(pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)**	
PCR normal **e** VHS normal	0
PCR anormal **ou** VHS anormal	1

População-alvo (quem deve ser testado?	
Duração dos sintomas[g]	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

[a] O envolvimento articular refere-se a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidência de sinovite detetada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídos da avaliação. A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

[b] São consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

[c] São consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangea do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

[d] Nesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionadas em outros lugares (por exemplo, temperomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

[e] Negativo refere-se a valores menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo".

[f] Normal/anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (*Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas*).

[g] Duração dos sintomas refere-se ao relato do doente, independentemente da confirmação clínica ou laboratorial.

FR: fator reumatoide; AAPC: anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinados; LSN: limite superior do normal; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

Primeira consulta

História clínica detalhada

- Antecedentes familiares de Doenças Autoimunes.
- Historial de infeção intestinal ou urinária recente.
- Contacto com crianças/ pessoas doentes.

Exame físico específico

- "Squeeze test, deteta sinovite das MCF".
- Avaliação de IFP, MTF, Punhos, Tornozelos (mobilização ativa, passiva, edema, rubor, calor).

Exame físico geral (ter atenção a manifestações extra-articulares)

- **Pulmonar:** crepitações bifásicas (suspeitar de doença pulmonar intersticial).
- **Cardíaco:** atrito pericárdico, sopro diastólico aórtico (suspeitar de atingimento cardíaco).
- **Pele:** lesão de vasculite, nódulos reumatoides.
- **Mucosas:** sinais *sicca* (úlceras oculares, úlceras orais, cáries dentárias).
- **Abdómen:** existência de organomegalias – esplenomegalia (Síndrome de Felty).

Exames a pedir na 1ª consulta

- **Estudo Analítico:** Hemograma, Bioquímica (função hepática, renal e ionograma), VS, PCR.
- **Marcadores víricos:** VIH, VHB, VHC.
- **Estudo imunológico:** FR, Anti CCP, ANA, Anti SSA/SSB.
- **Exames imagiológicos:** Rx tórax; Rx mãos, punhos e pés bilateral.

Diagnóstico diferencial

- Osteoartrite das mãos/ osteoartrite generalizada.
- Artropatias de cristais (Gota, Pseudogota).
- Polimialgia reumática (componenente mialgias mais marcado).
- Artrite reativa (1-2 semanas pós-infeção respiratória ou urinária – *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrahae, Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. Coli, Clostridium difficile, Chlamydia pneumonia*) – maior afetação articulações dos membros inferiores, padrão oligoarticular.
- Infeções víricas: Parvovírus B19, VHB, VHC, VIH, CMV, EBV.
- LES.
- Síndrome de Sjögren.
- Espondilartrites periféricas: artrite psoriática (+++ IFD, proliferação óssea, entesite); Doença inflamatória intestinal.
- Doença de Lyme.
- Sarcoidose (Síndrome de *Löfgren*).

Tratamento

O tratamento atual da AR assenta no reconhecimento precoce da doença com intervenção terapêutica atempada com DMARDs tradicionais e, se necessário, biológicos, para que se atinja remissão ou, pelo menos, um estadio de baixa atividade de doença.

Desta forma limita-se o desenvolvimento de dano, minimiza-se a dor crónica e torna-se menos provável o atingimento extra-articular.

Abordagem inicial

Monoterapia (Metotrexato ± Glucocorticoide)

- *MTX escalado rapidamente até 25-30 mg/semana (oral ou sc); manutenção de dose máxima tolerada por 8-12 semanas para avaliar resposta; Suplementação com Ácido Fólico.*
- *Leflunomida ou Sulfassalazina devem ser considerados se contraindicação ou intolerância precoce a MTX.*

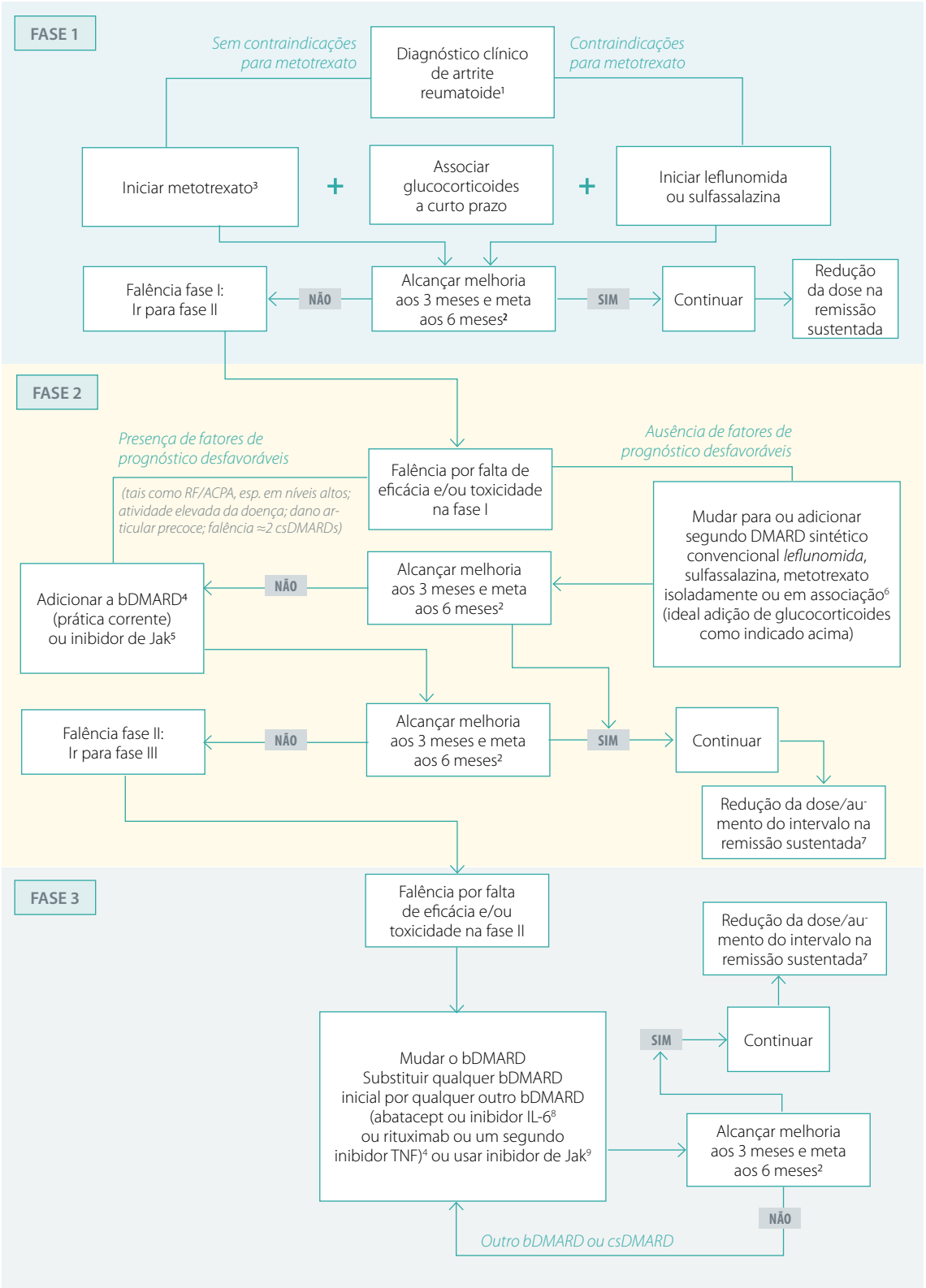
Ajuste terapêutico

- **Associação de DMARDs** – na ausência de fatores de mau prognóstico ou alta atividade de doença.
- **Associação a biológico (anti-TNF, inibidor IL6, abatacept ou Rituximab)** – na presença de fatores de mau prognóstico
  - Biológicos com eficácia superior quando combinados com MTX (7,5-10 mg/semana), mesmo o Tocilizumab.

Glucocorticoides na AR

- Reconhecido ganho de eficácia quando usados em combinação com DMARDs. Devem ser considerados quando iniciado ou alterado o DMARD (ação mais rápida no alívio sintomático). Doses altas não devem ser usadas por períodos longos.

Estratégia terapêutica



Seguimento

Doentes sob tratamento devem ser reavaliados regularmente, tendo em conta:

- Envolvimento/atividade da AR
- *Compliance*/tolerância e efeitos secundários da terapêutica
- Intercorrências

Avaliação clínica (3/3 meses – Mais apertado se doença ativa; Mais espaçado se remissão)

- Contagem articulações tumefactas e dolorosas
- Manifestações extra-articulares
- Risco cardiovascular (IMC; TA; Tabagismo) – *SCORE*

Avaliação laboratorial

- Hemograma, Bioquímica
- Resposta Fase Aguda (VS e PCR)
- Auto-anticorpos (FR e Anti-CCP)
- Perfil lipídico; Glicémia em jejum; HbA1c se diabetes

***Scores* de atividade de doença (DAS 28)**

Avaliação imagiológica

- Rx mãos e pés anual (avaliar progressão radiológica) – Anualmente
- Rx Tórax/TC Tórax se suspeita de envolvimento pulmonar

Prognóstico

O dano estrutural com perda de capacidade funcional pode ocorrer precocemente na AR, e, quando instalado, é difícil ou impossível de reverter.

Expectativa de vida reduzida em 5-9 anos, sobretudo por aumento da mortalidade cardiovascular.

Fatores de mau prognóstico (associados a doença mais erosiva/agressiva):

- Moderada a elevada atividade de doença (medidas compostas) após terapêutica com DMARD;
- Marcadores de fase aguda elevados;
- FR e/ou anti-CCP positivos (especialmente se títulos elevados);
- Presença precoce de erosões;
- Falência de 2 ou mais DMARDs;
- Nódulos reumatoides;
- Síndrome de Felty;
- Vasculite reumatoide;
- Doença pulmonar intersticial.

Doença de Behçet

Arsénio Barbosa (CHUSJ)

Introdução/Epidemiologia

A Doença de Behçet é uma doença de etiologia desconhecida que se caracteriza pelo aparecimento de úlceras orogenitais recorrentes, associadas a manifestações sistémicas: oculares, cutâneas, articulares, neurológicas ou vasculares.

Afeta, sobretudo, adultos jovens entre os 20 e os 40 anos, sendo mais agressiva em jovens do sexo masculino.

Manifestações clínicas

- **Úlceras orais**: recorrentes, dolorosas, cicatrização espontânea em 1-3 semanas (embora possam não resolver totalmente). Presentes em quase todos os doentes aquando do diagnóstico. Normalmente são a primeira lesão a aparecer e a última a desaparecer.
- **Úlceras genitais**: dolorosas, mais frequentes no escroto e vulva. Recorrência menos frequente do que úlceras orais. Presente em pelo menos 75% dos doentes. Lesão mais específica de Doença de Behçet.
- **Manifestações oculares**: uveíte anterior ou posterior, tipicamente bilateral; panuveíte, vasculite retiniana. Presente em 25-50% dos doentes. Progressão para cegueira na ausência de tratamento.
- **Manifestações cutâneas**: diferentes tipos de lesões. Lesões acneiformes (mais associadas a artrite), lesões papulopustulosas, pseudofoliculite, eritema nodoso. Presente em pelo menos 75% dos doentes.
- **Manifestações articulares**: mono ou oligoartrite assimétrica, não erosiva, de grandes articulações (joelhos, tornozelos e punhos). Manifesta-se sobretudo em exacerbações da doença.
- **Manifestações neurológicas**: doença parenquimatosa (atingimento do tronco cerebral, hemisférico ou medular), doença não-parenquimatosa (trombose venosa cerebral, hipertensão intracraniana, aneurismas cerebrais). Atinge menos de 10% dos doentes. Mais frequente no sexo masculino.
- **Manifestações vasculares**: tromboflebite superficial, TVP, tromboses arteriais ou venosas de territórios infrequentes, aneurisma arterial pulmonar. Afeta sobretudo o sexo masculino. Envolvimento de grandes, médios ou pequenos vasos, arteriais ou venosos. Atingimento venoso mais frequente do que arterial. Associadas a aumento da mortalidade.
- **Manifestações gastrointestinais**: anorexia, dispepsia, vómitos, diarreia. Diagnóstico diferencial com Doença Inflamatória Intestinal.

Tabela 1. Manifestações clínicas da Doença de Behçet.

Manifestações clínicas
Aftose: oral ou genital recorrente e dolorosa
Manifestações oculares: uveíte anterior ou posterior, panuveíte, vasculite retiniana
Manifestações cutâneas: lesões acneiformes, lesões papulopustulosas, pseudofoliculite, eritema nodoso
Manifestações articulares: mono ou oligoartrite não erosiva de grandes articulações
Manifestações neurológicas: meningite ou meningoencefalite, hemiparésia, disfagia, convulsões, alterações cognitivas, trombose venosa cerebral
Manifestações vasculares: flebites superficiais, TVP, tromboses venosas ou arteriais de territórios infrequentes, aneurisma arterial pulmonar
Manifestações gastrointestinais: anorexia, dispepsia, vómitos, diarreia

Diagnóstico

Tabela 2. Critérios de classificação - ***Internacional Criteria for Behçet Disease (ICBD), 2006.***

Critérios de classificação - *Internacional Criteria for Behçet Disease (ICBD), 2006*	
Aftose oral	1 ponto
Manifestações cutâneas	1 ponto
Lesões vasculares	1 ponto
Teste de patergia positivo	1 ponto
Aftose genital	2 pontos
Lesões oculares	2 pontos

São necessários ≥3 pontos para estabelecer o diagnóstico de Doença de Behçet.

Primeira consulta

Abordagem inicial

- **História clínica:** completa, com particular ênfase na sintomatologia específica da doença.
- **Exame físico:** completo, por aparelhos e sistemas, com inspeção da cavidade oral, região genital, procura por lesões cutâneas, oculares e vasculares.
- **Estudo analítico:** hemograma, VS, PCR, função renal, ionograma, provas de função hepática, cinética do ferro, folato e vitamina B12, sedimento urinário, ANA, dsDNA, complemento.
- Teste de patergia.
- Eletrocardiograma.
- Radiografia de tórax.
- Biópsia cutânea das lesões suspeitas.
- Observação por Oftalmologia (sobretudo se queixas oculares).

Estudo complementar – dirigido às queixas do doente:

- **Radiografia articular:** se poliartralgias;
- ***Ecodoppler* dos membros inferiores:** se suspeita de TVP;
- **Estudo endoscópico alto e baixo:** se queixas gastrointestinais;
- **Provas funcionais respiratórias:** se queixas respiratórias;
- **RM-cerebral, PL:** se suspeita de envolvimento do SNC;
- **TC, RM, angiografia ou cintigrafia V/Q:** se suspeita de vasculite de grandes vasos.

Tratamento

O objetivo do tratamento é reduzir os sintomas e prevenir o atingimento orgânico.

- Envolvimento mucocutâneo
  - **Aftose orogenital ligeira:** CCT tópica (triancinolona 3 vezes/dia para úlceras orais, betametasona 3 vezes por dia para úlceras genitais), lidocaína e suspensão de sucralfato (úlceras orais);
  - **Aftose orogenital grave:** colquicina 1-2 mg/dia. Se ausência de resolução, considerar prednisolona oral 15 mg/dia em esquema de desmame em 2-3 semanas. Manter dose de prednisolona oral 5 mg/dia se úlceras recorrentes;
  - **Outras lesões cutâneas:** boa resposta a colquicina 1-2 mg/dia. Considerar prednisolona oral (até 40 mg/dia – dose de manutenção 5-10 mg/dia) se ausência de resposta à colquicina.
- Envolvimento ocular
  - **Uveíte anterior:** CCT tópica. Se não controlada, CCT sistémica com prednisolona oral 0,25-0,5 mg/kg/dia. Adicionar azatioprina 2 mg/kg/dia se ausência de resposta à prednisolona oral;
  - **Uveíte posterior:** prednisolona oral 1 mg/kg/dia + azatioprina 2,5 mg/kg/dia.

- Envolvimento articular
  - **Artrite ligeira a moderada:** colquicina 1-2 mg/dia + AINEs;
  - **Artrite grave:** prednisolona oral 0,1-0,25 mg/kg/dia. Considerar azatioprina ou metotrexato (pouca evidência).
- Envolvimento neurológico
  - **Doença parenquimatosa:** CCT sistémica (pulsos de metilprednisolona ev 1 g 3-5 dias, seguido de prednisolona oral 1 mg/kg/dia. Se refratariedade, usar ciclofosfamida, azatioprina, anti-TNF;
  - **Trombose dos seios venosos:** CCT sistémica (predinoslona oral 1 mg/kg/dia).
- Envolvimento vascular
  - **Atingimento venoso:** CCT sistémica (prednisolona oral 1 mg/kg/dia), associada a azatioprina, ciclosporina ou ciflofosfamida (sobretudo se Síndrome de Budd-Chiari ou trombose da veia cava superior);
  - **Atingimento arterial:** CCT sistémica+ciclofosfamida em pulsos. Posteriormente, adicionar azatioprina. Discutir possibilidade de cirurgia com Cirurgia Cardiotorácica.
- **Envolvimento gastrointestinal:** sulfassalazina, CTT sistémica, anti-TNF. Considerar cirurgia nos casos graves.

Seguimento

- Consultas regulares de 6 em 6 meses, exceto em períodos de grande atividade da doença.
- Hemograma, função renal e ionograma a cada 6 meses.
- Seguimento regular em Oftalmologia.
- Se agravamento clínico, dirigir estudo consoante as queixas do doente (*vide* acima).

Tabela 3. Fatores de mau prognóstico na Doença de Behçet.

Fatores de mau prognóstico
Sexo masculino
14-24 anos na altura do diagnóstico
Envolvimento neurológico
Rutura de aneurismas vasculares
Síndrome de Budd-Chiari
Envolvimento gastrointestinal significativo
Amiloidose
Níveis elevados de interleucina-8

Sarcoidose

Catarina Costa (CHLC)

Introdução/Epidemiologia

A sarcoidose é uma doença multissistémica de etiologia desconhecida caracterizada pela formação de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos. Tem uma incidência de 10-20/100 000 pessoas surgindo em 70% dos doentes entre os 25-40 anos de idade e em 30% depois dos 50 anos. A sarcoidose é rara na infância.

O sistema respiratório é afetado em aproximadamente 90% dos casos e a doença pulmonar é responsável pela maioria da morbilidade e mortalidade associadas à doença.

É ligeiramente mais frequente no sexo feminino por um pico de incidência na altura da menopausa. Existe uma maior incidência (3-4x) na raça negra e estes doentes apresentam uma expressão mais aguda e grave da doença. O envolvimento cardíaco e oftalmológico é maior nos registos japoneses.

Existe um risco familiar sendo este mais evidente no caso de irmãos (6x), principalmente se gémeos homozigóticos (80x).

Manifestações clínicas

A sarcoidose é diagnosticada nestas cinco circunstâncias:

- **Sintomas respiratórios persistentes:** tosse seca, dispneia, dor torácica;
- **Localização extra-torácica:** adenopatias periféricas, afeção oftalmológica e cutânea;
- **Eritema nodoso, artrite bilateral dos tornozelos** (Síndrome de *Löfgren* – apresentação subaguda típica de sarcoidose caracterizado por adenopatias hilares bilaterais na radiografia torácica, eritema nodoso, artralgias dos membros inferiores, podendo também ocorrer febre);
- **Sintomas gerais:** febre, fadiga, astenia, perda ponderal;
- **Presença de alterações sugestivas na radiografia de tórax.**

90% dos doentes vão ter alterações radiográficas, e em 50% destes associa-se a localização extra-pulmonar: ganglionar superficial, cutânea e oftalmológica (15-25% cada).

Diagnóstico/Critérios diagnóstico

Primeira consulta

História clínica

- História pessoal de exposição ambiental/ocupacional.
- História familiar de sarcoidose.
- Aparecimento de lesões cutâneas (particularmente à volta de tatuagens e cicatrizes), alterações visuais, xeroftalmia, xerostomia, edema parotídeo, palpitações, síncope, dor e/ou edema articular e fraqueza muscular.

Exame físico

- Auscultação cardiopulmonar.
- Palpação cadeias ganglionares periféricas (normalmente volumosas, simétricas e não compressíveis).
- Exame articular, pele, oftalmológico.

Avaliação

1. **Laboratorial:** hemograma completo, função renal, enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, FA), ionograma completo e com cálcio, eletroforese de proteínas, enzima de conversão da angiotensina, VS e/ou PCR. Cálcio urinário.
   - Anemia é incomum (pode haver hiperesplenismo, envolvimento da medula óssea e anemia hemolítica), leucopénia (5-10%) e linfopenia T CD4+, hipercalciúria é mais comum que hipercalcémia (esta vê-se sobretudo no verão). Elevação de FA sugere envolvimento hepático. 30-80% hipergamaglobulinémia. ACE elevada em 75% (pouco sensível e pouco específico), mas orienta o diagnóstico se 2x superior ao normal.
2. **Mantoux** (negativo em 80%) e/ou IGRA.
3. **Rx tórax** (eleição) e **TC-tórax** (melhor para avaliação de formas de atingimento mais grave):
   - Adenopatias hilares simétricas;
   - Padrão micronodular/reticulomicronodular difuso com afeção predominante dos 2/3 superiores dos campos pulmonares. Pode haver fibrose.

Tabela 1. Estadios da afeção pulmonar – classificação de Scadding.

I	Adenopatias isoladas
II	Infiltrado pulmonar + adenopatias
III	Infiltrado pulmonar isolado sem fibrose
IV	Fibrose pulmonar

4. **PFR:** síndrome restritiva com diminuição da DLCO. No estadio 4 usualmente há repercussão clínica (dispneia) e diminuição do VEMS/CV.
5. **Broncofibroscopia:** biópsia da mucosa/gânglios hilares ou mediastínicos. LBA 80% linfocitose e 50% aumento da razão $CD4^+/CD8^+$ >3,5 (importante no diagnóstico se biópsia negativa).
6. **ECG, ecocardiograma.**

Manifestações extra-pulmonares

- 50% dos doentes apresentam manifestações intra e extra-torácicas.
- 10-15% isoladamente extra-torácico
  - 15-25% ganglionares superficiais, oftalmológico, cutâneo, hepático;
  - 5-10% glândulas parótidas, coração, laringe.
- Mais graves:
  - **Oftalmológico:** uveíte posterior, nevrite ótica;
  - **Cardíaco:** alteração da condução aurículo-ventricular ou bloqueio ramo completo, alteração do ritmo ventricular, insuficiência ventricular esquerda, morte súbita;
  - **SNC:** alterações neuroendócrinas – hipogonadismo, diabetes insipida, panhipopituitarismo; alterações cognitivas, manifestações psiquiátricas, epilepsia, défices focais, hidrocefalia, síndrome medular.

Diagnóstico

1. Apresentação radiológica típica
   - Estadio I pulmonar associado a eritema nodoso ou uveíte aguda; associação de manifestações intra e extra-torácicas; manifestação extra-torácica típica (lesão cutânea ou síndrome de Heerford – febre, uveíte, parotidite e parésia facial periférica)

2. Biópsia com evidência de lesão granulomatosa sem necrose caseosa
   - Melhor meio de confirmação histológica: biópsia brônquica, biópsia cutânea (ganglionar ou lesão cutânea) e biópsia de glândulas salivares acessórias.

3. Eliminação de outras causas de granulomatose

- **Diagnóstico diferencial:** tuberculose e outras micobacterioses, histoplasmose, beriliose pulmonar, granulomas *sarcoid-like* induzidos por fármacos (interferão α e β, anti-TNFα, BCG, terapêutica intravesical), imunodeficiência comum variável associada a uma granulomatose, granulomatose regional associada à proliferação tumoral e a granulomatose idiopática (doença de Crohn, colangite biliar primária, granulomatose com poliangeíte) ou limitada a um só órgão.

Tratamento

Manter apenas vigilância é a regra nos casos bem tolerados e de bom prognóstico.

Deve tratar-se nos casos de má tolerância, localização pejorativa, hipercalcemia grave e/ou progressão da doença. Devem ser tratados os atingimentos cardíaco, neurológico, oftalmológico inacessível ao tratamento tópico, e os estadios radiológicos II ou III com dispneia ou restrição marcada na PFR.

O tratamento de referência é a corticoterapia com duração no mínimo de 12 meses a avaliar posteriormente conforte evolução. Dose inicial de 20-40 mg prednisolona ou equivalente a diminuir a cada 6 a 12 semanas. Podem-se usar outros imunossupressores como metotrexato, azatioprina, leflunomida, hidroxicloroquina de acordo com a situação clínica.

Em caso de alterações do metabolismo do cálcio associar dieta pobre em cálcio e evitar exposição solar.

Seguimento/Prognóstico

O melhor critério prognóstico é o estadio imagiológico do Rx tórax. A probabilidade de resolução é de 80%, 60%, 30% e 0% para cada um dos estadios I-IV, respetivamente.

Em caso de estadio I ou síndroma de *Löfgren* a grande maioria remite sem tratamento com resolução em 12-36 meses.

Uma evolução prolongada é provável nos casos em estadios III e IV, com *lupus pernio* (infiltração localizada nas regiões centrais da face de coloração vermelho-violácea), e no caso dos atingimentos cardíaco, neurológico, ósseo ou otorrinolaringológico.

A fibrose pulmonar é a complicação mais frequente em casos de sarcoidose e é responsável por insuficiência respiratória que pode associar-se a hipertensão pulmonar e à formação de aspergiloma intracavitário no seio das lesões apicais de destruição pulmonar, com risco subsequente de hemoptise.

5% dos doentes morrem por insuficiência respiratória ou hemoptise massiva. Os restantes casos de mortalidade estão associados à afeção cardíaca ou neurológica. A amaurose é uma sequela importante da afeção oftalmológica.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

Cristina Correia (CHUSJ)

Introdução

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) caracteriza-se pela existência de um conjunto de características clínicas presentes em várias doenças do tecido conjuntivo como LES, Esclerose sistémica (ES) Poliomiosite/Dermatomiosite (PM/DM) e AR (Artrite reumatoide), associada à positividade de anticorpos anti-ribonucleoproteína U1 (AC anti-U1RNP), o seu diagnóstico é difícil não obedecendo a critérios universais. É uma doença rara que pode surgir em qualquer idade (pico de incidência 40 anos, 7-23% dos casos podem ter início na infância), mais associada ao género feminino (M/F : 1/3); a etiopatogenia é desconhecida, alguns casos sugerindo possível associação com fármacos (como anti-TNF) não sendo a exposição solar fator precipitante.

Apesar de com a evolução temporal poderem satisfazer-se critérios de classificação de outras doenças do tecido conjuntivo, a DMTC é considerada uma doença distinta perante a associação de AC anti-U1RNP, com manifestações clínicas específicas:

- Desenvolvimento precoce de fenómeno de *Raynaud*, com padrão de alterações capilares semelhante a ES e distinto de LES;
- Menor probabilidade de desenvolvimento de manifestações renais como glomerulonefrite proliferativa difusa, bem como alterações neuropsiquiátricas como psicose ou epilepsia (que por outro lado são fatores de morbilidade e mortalidade associados a LES);
- Maior prevalência de hipertensão pulmonar (principal causa de morte) em relação ao LES;
- Maior prevalência de atingimento articular com características de artrite erosiva (distinto de LES e mais semelhante a AR) por sua vez associadas a positividade de FR (Fator reumatoide) e AC anti CCP.

Além disso, demonstrou-se associação destas manifestações clínicas com fatores genéticos: DMTC associado a HLA-DR4 ou HLA-DR2, enquanto que LES se associa a HLA-DR3 e Esclerose Sistémica a HLA-DR5.

Qualquer órgão pode ser envolvido, sendo as manifestações clínicas mais características e precoces o fenómeno de *Raynaud,* edema das mãos e dedos, bem como sintomas inespecíficos (mialgias, artralgias, febre); a seguinte tabela resume os principais sintomas bem como evidências clínicas, analíticas e alterações nos meios de diagnósticos dirigidos às diferentes apresentações da doença.

Manifestações clínicas e exames auxiliares de diagnóstico (MCDT)

Cutâneas e tecido conjuntivo **MCDTs: Capilaroscopia**	• Mais comum e precoce: fenómeno de *Raynaud* (90-100%) • Edema dos dedos e de toda a mão (65%); vasculite digital; acrosclerose e calcinose cútis • 36% com algum atingimento cutâneo - Hipo ou hiperpigmentação, telangiectasias - Placas discoides, fotossensibilidade e *rash* malar semelhantes a LES; alopécia • Úlceras orais e genitais • Sintomas *sicca* (30%)
Febre	• Pode surgir na apresentação inicial (podendo associar-se a miosite, meningite asséptica, serosite, linfadenopatia, infeção)

Atingimento articular **MCDTs: raio X articular**	• Artralgia (85-90%) • Mais comum e mais grave que no LES • Artrite em 60%, com erosão e deformidade características de AR • FR + em 70%; anti CCP + em 50%
Atingimento muscular **MCDTs: enzimas musculares, eletromiografia, biópsia muscular**	• Mialgias são comuns, habitualmente sem diminuição de força evidente, alterações na EMG ou elevação de enzimas musculares • Miosite rara; casos de miopatia inflamatória persistente, mas também pode ser manifestação inicial; importante diagnóstico diferencial entre miosite ligeira/descondicionamento físico/ fibromialgia • Miopatia inflamatória clínica e histologicamente semelhante a DM/PM • Biópsia muscular: semelhante a miopatia inflamatória idiopática com envolvimento vascular típico de DM e alterações mediadas por células típicas da PM
Atingimento cardiovascular **MCDTs: ECG, raio-X tórax, ecocardiograma**	• Responsável por 20% da mortalidade • 30% com doença sintomática; 40% com doença subclínica • Alterações no ECG em 20% (bloqueios ramo e BAV) • Ecocardiograma deteta atingimento subclínico em 38% (derrame pericárdio e prolapso da válvula mitral- 25% dos casos) • Pericardite é o mais comum (40%) • Atingimento miocárdio associado a HAP • Ateroesclerose associada a dislipidemia, níveis de PCR elevados, anticorpos antifosfolipídicos (AAF)
Atingimento pulmonar **MCDTs: raio-X tórax, ecocardiograma, TC torácica alta resolução**	• Alterações pulmonares em 75% dos doentes • Sintomas precoces que devem alertar para a pesquisa: tosse seca, dispneia e dor pleurítica • Doença intersticial pulmonar em 50% a 66%, com redução da DLCO; nestes casos TC de alta resolução é fundamental (presença de espessamento de septos, opacidades em vidro despolido e lineares não septais, sobretudo no lobo inferior e periferia) – risco de evolução para fibrose grave em 25% dos casos após 4 anos, sobretudo se não tratado • Casos de HAP, tromboembolismo pulmonar, hemorragia alveolar, disfunção diafragmática, hemorragia alveolar, pneumonite de aspiração, doença obstrutiva, vasculite
Hipertensão artéria pulmonar **MCDTs: raio-X tórax, ecocardiograma, TC torácica alta resolução, ECG, cateterismo**	• Principal causa de morte • 9% de prevalência no momento do diagnóstico; >20% 5 anos após diagnóstico • Caracterizado por proliferação da íntima + hipertrofia da média das arteríolas pulmonares • Suspeitar sobretudo se ≥4 dos seguintes: dispneia de esforço, acentuação de S2, dilatação da artéria pulmonar evidente em raio-X T, ECG com sinais de hipertrofia VD, ecocardigrama com dilatação de VD • Pedir ecocardiograma precocemente • Associado a alterações na capilaroscopia semelhante a ES, bem como a anticorpo anticardiolipina (aCL)
Atingimento renal	• Caracteristicamente raro; algum grau de envolvimento renal em 25% dos casos • Mais comum: nefropatia membranosa e proteinúria nefrótica; casos de crise renal semelhante a ES
Atingimento gastrointestinal **MCDT: manometria esofágica**	• 60-80% dos doentes • Dismotilidade do trato gastrointestinal superior é o mais frequente • Casos esporádicos de pancreatite, colangite biliar primária, hepatite autoimune, síndrome Budd Chiari, pseudodiverticulose • Dor abdominal (associada a dismotilidade, serosite, vasculite, pancreatite) • Característica de *overlap* com ES mais comum
Atingimento SNC	• Raro, mas 24% podem evidenciar forma ligeira • Neuropatia do trigémeo é a manifestação mais frequente • Cefaleias são comuns (etiopatogenia vascular) • Casos de meningite asséptica secundária à doença ou reação a AINEs; de perda de audição neurossensorial (50%) e casos isolados de síndrome cauda equina, vasculite da retina e mielite transversa

Atingimento hematológico	• Anemia ligeira em 75% dos casos • Leucopenia (típica de LES) relacionada com atividade da doença • Hipergamaglobulinemia • ANAs + com especificidade anti U1 RNP como critério típico • FR (+ em 50-70%), anti CCP (+ em 50%); AC anti-fosfolipídicos AAF (prevalência menor que no LES e correlacionados com trombocitopenia e HAP, mas raramente com trombose); anti-β2 glicoproteína-I (β2GPI) raros (10% e associados com HAP) • AC antiendotélio (+ em 50%) associados a lesão pulmonar e renal • Menos comum: trombocitopenia, PTT, anemia hemolítica Coombs +
Atingimento vascular	• Caracterizado por hipertrofia dos vasos de pequeno e médio calibre; proliferação da íntima (distinto do LES em que os infiltrados inflamatórios perivasculares e necrose são mais característicos) • Capilaroscopia com padrão semelhante a ES (dilatação e *drop out*)
Gravidez	• Evidências contraditórias no efeito da doença no feto e complicações na gravidez • Casos de agudização durante gravidez, mas estudos sem essa evidência • Fenómeno de *Raynaud* grave associado a baixo peso à nascença (possível isquemia placenta)

Critérios de classificação

Existem 4 conjuntos de critérios da DMTC, sendo que apenas 2 deles são usados geralmente na prática clínica (Critérios de *Alarcon-Segovia's* e *Criterios Kasukawa's*, os últimos mais usados na criança).

Critérios de *Alarcon-Segovia*	**Critérios de *Kahn***
A. Critérios serológicos AC anti-U1RNP (título ≥1:1600)	A. AC anti-RNP título elevado correspondendo a ANA padrão mosqueado título ≥1:1200
B. Critérios clínicos 1. Edema das mãos 2. Sinovite 3. Miosite* 4. Fenómeno de *Raynaud* 5. Acroesclerose	B. 1. Edema dos dedos 2. Sinovite 3. Miosite 4. Fenómeno de *Raynaud*
DMTC se: Critério A + 3 ou mais critérios clínicos (sendo 1 deles sinovite ou miosite)	Critério A + fenómeno de *Raynaud* + 2 ou mais dos outros critérios clínicos
Sensibilidade 62,5% Especificidade 99,8%	Sensibilidade 63% Especificidade 86%

Critérios *Kasukawa*		
Sintomas comuns	**Sintomas de LES, ES e PM**	**Critérios serológicos**
1. Fenómeno de *Raynaud* 2. Edema dos dedos	SLE: 1. Poliartrite 2. Adenopatias 3. *Rash* malar 4. Serosite 5. Leucopenia e/ou trombocitopenia ES: 1. Esclerodactilia 2. Fibrose pulmonar e/ou alterações restritivas e/ou DLCO reduzida 3. Dilatação ou hipomotilidade esofágica PM: 1. Fraqueza muscular 2. Elevação enzimas musculares 3. Eletromiografia com alterações miopáticas	AC anti-U1RNP
Diagnóstico de DMTC se: ≥1 sintoma comum + ≥1 dos sintomas de ≥2 das doenças do tecido conjuntivo (LES, ES e PM) + critério serológico		
Sensibilidade 75%; Especificidade 99,8%		

Critérios de *Sharp*	
Critérios *Major*	**Critérios *Minor***
1. Miosite grave 2. Atingimento pulmonar com DLCO <70 % e/ou HAP e/ou lesões vasculares proliferativas na biópsia pulmonar 3. Fenómeno de *Raynaud* e/ou hipomotilidade esofágica 4. Edema das mãos e/ou esclerodactilia 5. AC Anti-ENA ≥1 : 1000, AC anti-U1-RNP positivos e AC anti-Sm negativos	1. Alopécia 2. Leucopenia 3. Anemia 4. Pleurite 5. Pericardite 6. Artrite 7. Nevralgia trigémio 8. *Rash* malar 9. Trombocitopenia 10. Miosite ligeira 11. História de edema das mãos
• Diagnóstico se: 4 critérios *major* + ausência de AC anti-Sm + AC anti-U1RNP - 1:4000 • DMTC provável se: 3 critérios *major* + ausência de AC anti-Sm OU 2 critérios *major* +1 *minor* + AC anti-U1RNP - 1:1000	
Sensibilidade 42% ; Especificidade 87%	

Tratamento

O tratamento é dirigido às manifestações da doença. Inicialmente foi descrita elevada resposta à corticoterapia, contudo o tratamento baseia-se na eficácia das terapêuticas dirigidas às manifestações clínicas específicas das restantes doenças do tecido conjuntivo (LES, ES, PM). A tabela seguinte resume as diferentes abordagens terapêuticas.

Sintomas/Sinais	Tratamento
Fadiga, atralgias, mialgias	AINEs, anti-maláricos, prednisolona em baixa dose (<10 mg/dia)
Artrite	AINEs (não erosiva) - Corticoterapia e/ou hidroxicloroquina - se refratário metotrexato (7,5 a 15 mg/semana) - leflunomida, considerar inibidores de TNF (risco de *síndrome SLE-like*)
Fenómeno de *Raynaud*	Medidas gerais (evitar temperaturas baixas, trauma, betabloqueadores, tabaco); inibidores canais cálcio (nifedipina), inibidores alfa (prazosina); antagonista dos recetores da endotelina (bosentan) nos casos mais graves (alguma evidência isolada de efeito de losartan e fluoxetina se refratário)
Necrose digital aguda	Simpatectomia química local (com infiltração de lidocaína), anticoagulação, nitrato tópico - considerar prostaciclina intra-arterial, antagonista dos recetores da endotelina
Miosite	**Início agudo/grave** - prednisolona (1-1,5 mg/kg/dia) **Crónica/moderada** - prednisolona (10-30 mg/dia, manter vigilância para miopatia associada aos corticoides, necrose asséptica do osso, osteoporose) Considerar metotrexato e/ou imunoglobulina (IVIG) se refratário
Glomerulopatia membranosa	**Moderada** - sem necessidade de tratamento **Proteinúria progressiva** - IECA, AAS+dipiridamol em baixa dose **Grave** - prednisolona (até 1 mg/kg/dia) + pulsos de ciclofosfamida
Síndrome nefrótica	Corticoterapia (prednisolona (até 1 mg/kg/dia) - ponderar pulsos de ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil. AAS em baixa dose + dipiridamol para prevenção de eventos trombóticos. IECA para redução de perda proteica. Início de + Pode necessitar de diálise/transplante
Pleurite	AINES ou esquema curto de prednisolona (0,5-1 mg/kg/dia)
Meningite asséptica	Suspender AINEs, esquema curto de prednisolona em dose elevada (1 mg/kg/dia)
Miocardite	Escassez de estudos **Se moderado -** corticoterapia 1 mg/Kg/dia; **se recorrência -** azatioprina, micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida Evitar digoxina
HAP	Complexo e ajustado ao estadio. Centros especializados Baseado na evidência de HAP associada a doenças tecido conjuntivo sobretudo ES Geral e adaptado: diuréticos (se edema), oxigenioterapia (se hipoxemia), anticoagulação Bloqueador canais cálcio (nifedipina), prostaciclina IV, inibidores da PDE5 ou antagonistas do recetor da endotelina (bosentan oral); transplante pulmonar Imunossupressão prolongada (início com corticoterapia e associação com ciclofosfamida se necessário) e IECA, AAS

Cefaleia	Propanolol e AINEs (AAS em dias alternados); Triptanos - atenção ao risco de vasoespasmo e agravamento de fenómeno de *Raynaud*; antidepressivos tricíclicos ou SSRIs
Disfagia	**Ligeira** - sem tratamento **Associada a RGE** - IBP. Considerar cirurgia **Grave** - Antagonista dos canais de cálcio - associação com anticolinérgico
Dismotilidade intestinal	Agentes pró-cinéticos como metoclopramida Se crescimento bacteriano - antibioterapia (tetraciclina)
Dispepsia	Medidas posturais e gerais contra refluxo GI; IBP; considerar metoclopramida
Neuropatia trigémio	Ausência de terapia eficaz. Pouca resposta a corticoterapia e imunossupressores. Alguma eficácia da gabapentina ou antidepressivos tricíclicos (nortriptilina)
Pericardite	AINEs ou esquema curto de prednisolona (0,5-1 mg/kg/d/dia)
Crise renal (semelhante a ES)	Tratamento de esclerose sistémica. IECA e controlo tensional
Trombocitopenia/anemia autoimune	Corticoide em alta dose (prednisolona 1-1,5 mg/kg/dia) com ajuste conforme clínica. Considerar rituximab se refratário
PTT	Pode ser necessária plasmaferese ou transfusão de plaquetas; Considerar esplenectomia
Osteoporose	Suplementos de cálcio/vitamina D, bifosfonatos, calcitonina nasal, análogos hPTH

Prognóstico

O prognóstico está dependente do atingimento, podendo ser diagnosticada durante a evolução outra doença autoimune (LES, AR, ES ou vasculite) com base nas manifestações clínicas e imunológicas (por exemplo, se os anticorpos anti-dsDNA, Sm, or Ro52 forem persistentes é mais provável que o doente desenvolva outra doença do tecido conjuntivo). A morbilidade é elevada e associa-se sobretudo às manifestações gerais e musculoesqueléticas, bem como às consequências da corticoterapia prolongada bem como doses elevadas nas agudizações de pericardite, pleurite, miosite; a mortalidade é inferior à associada a LES; as principais causas de morte são HAP, miocardite, hipertensão renovascular e hemorragia cerebral.

Algoritmo de abordagem de doença indiferenciada do tecido conjuntivo

• Excluir osteoartrite, bursite/tendinite e síndromes de dor miofascial
• Evidência de alguma das seguintes manifestações?
- Artrite persistente
- Artrite episódica
- Dor/Falta de força muscular
- Fenómeno de *Raynaud*
• Se não, considerar o possível diagnóstico de fibromialgia
• Se sim, procurar evidência clínica, serológica ou outra de:

Artrite persistente	**Artrite episódica**	**Dor/Falta de força muscular**	**Fenómeno de *Raynaud***
Artrite reumatoide	Gota	Miosite inflamatória	*Raynaud* primário (benigno)
Artrite psoriática	Pseudogota	Vasculite	Esclerodermia/DMTC/LES
Artrite reativa	Artrite vírica	Miopatia metabólica	CREST
Febre reumática	Doença do soro	Reação fármaco (estatina)	Miosite
LES/DMTC	Artrite reativa	Hipotiroidismo	Arterite de *Takayasu*
Lúpus induzido fármacos	Endocardite bacteriana	Acromegalia	Vasculite
Artrite enteropática	Doença *Lyme*	Infeção viral	Síndrome *outlet* torácica
Espondilite anquilosante	Doença *Behçet*		Síndrome antifosfolipídica
Artrite persistente	**Artrite episódica**	**Dor/Falta de força muscular**	**Fenómeno de *Raynaud***
Tofos gotosos	Policondrite recorrente	Osteomalácia	Tromboangite obliterante
Doença de *Lyme*	Sarcoidose	Sarcoidose	Ateroembolismo
Acromegalia	Malignidade	Polimialgia reumática	Crioglobulinemia
Hemocromatose	Síndrome de *Sjögren*	Síndrome *Sjögren*	Endocardite bacteriana
Sarcoidose	---	Neuropatia periférica	Policitemia Vera
Doença *Whipple*	---	Hiperparatiroidismo	Induzido por fármacos
Polimialgia reumática		---	---
Malignidade			

- Se alguma das patologias for diagnosticada, iniciar tratamento protocolado
- Se não reúne critérios de diagnóstico específicos, considerar síndrome de *overlap* ou DMTC

- Alguma das características está presente?

Critérios clínicos	**Critérios serológicos (autoanticorpos)**
Fenómeno *Raynaud*	UI-RNP
Esclerodactilia proximal	U2-RNP
Doença intersticial do pulmão	Fibrilarina
Hipomotilidade esofágica	Sintetases
Neuropatia trigémio	PM/Scl
Puffy hands	RNA polimerases
–––	SRP
–––	Ku
–––	Th

- **Se sim - o seguimento deve ser feito como uma potencial síndrome de *overlap***
- Se estão presentes **fenómeno de *Raynaud* + envolvimento sistémico + positividade anticorpos anti-U1-RNP persistente** - o diagnóstico mais provável será **DMTC**

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas

Patrícia Gomes Pereira, Inês Ferreira (CHLO)

Introdução

As Miopatias Inflamatórias Idiopáticas (MII) constituem um grupo, raro e heterogéneo, de patologias musculares clinicamente caracterizadas por fraqueza muscular (habitualmente proximal) crónica e progressiva. Com base em características clínicas e achados histopatológicas, as MII são tradicionalmente classificadas em 3 grupos: polimiosite (PM), Dermatomiosite (DM) e miosite por corpos de inclusão. Recentemente, foi incluído um quarto subtipo a miopatia necrotizante imunomediada. Estas podem surgir como entidades clínicas isoladas ou podem associar-se a outras doenças autoimunes, nomeadamente Síndrome de *Sjögren*, Esclerose sistémica, Lúpus eritematoso sistémico, Artrite reumatoide e Doença mista do tecido conjuntivo. Cerca de 20% dos casos de Dermatomiosite nos adultos, e em menor percentagem no caso da PM, associam-se a neoplasias.

Epidemiologia

As MII podem afetar crianças e adultos, e tanto a DM como a PM ocorrem mais frequentemente no género feminino (2:1). São patologias raras, com uma incidência anual de 2-7 casos por milhão de habitante. O pico de incidência é entre os 50-60 anos, mas podem surgir em qualquer idade. A miopatia por corpos de inclusão ocorre menos frequentemente que a DM e a PM, ao contrário destas é mais frequente em homens e apresenta um pico de incidência em idade superior, raramente ocorre antes dos 50 anos.

Manifestações clínicas

Dermatomiosite

A DM é caracterizada por fraqueza muscular que acompanha ou precede um *rash* cutâneo típico. A fraqueza muscular envolve sobretudo os grupos musculares proximais, de forma aguda ou insidiosa e simétrica. Habitualmente é referida pelos doentes como dificuldade em levantar-se de uma cadeira, subir escadas ou pentear-se. Por envolvimento dos músculos do palato ou faringe, os doentes podem referir dificuldade na deglutição e alimentação. Menos frequentemente, podem apresentar compromisso respiratório por envolvimento do diafragma e músculos torácicos. A atrofia muscular pode ocorrer numa fase tardia da doença.

Em relação às manifestações cutâneas, as pápulas de Gottron, patognomónicas de DM, são pápulas violáceas localizadas no dorso das articulações metacárpicas ou interfalângicas, podendo, no entanto, ocorrer noutras articulações. Outras manifestações cutâneas típicas são o *rash* peri-orbitário heliotropo com edema, *rash* eritematoso na região anterior do tórax (**sinal em V**), região posterior do tórax e ombros (**sinal do xaile**). Podem ainda ocorrer telangiectasias periungueais, calcinose cutânea e "mãos de mecânico", que cursam com descamação e queratose, mais frequentemente associado a síndrome anti-sintetase.

As manifestações extramusculares incluem **sintomas sistémicos** como febre, perda de peso, astenia, artralgias e/ou artrite (particularmente em pacientes com síndrome anti-sintetase) e fenómeno de *Raynaud*. A dispneia e tosse são sintomas frequentes e a principal **complicação pulmonar** das MII é a doença pulmonar intersticial (mais frequente em pacientes com anti-Jo1 positivo). O **envolvimento cardíaco** é habitualmente subclínico e ocorre sob a forma de alterações da condução e disfunção ventricular.

Pode existir Dermatomiosite com manifestações cutâneas e sem envolvimento muscular (Dermatomiosite amiopática) e também pode existir Dermatomiosite adermatopática, em que ocorre apenas miosite com características histopatológicas de DM.

Polimiosite

Na PM o envolvimento muscular e as manifestações extramusculares são semelhantes às que ocorrem na DM, mas sem envolvimento cutâneo. Tipicamente apresenta fraqueza muscular proximal dos membros e dos músculos flexores do pescoço, de forma subaguda. Cerca de um terço dos doentes apresenta disfagia e as manifestações extramusculares mais frequentes são a doença intersticial pulmonar e a miocardite.

Miopatia necrotizante imunomediada

A miopatia necrotizante imunomediada pode ocorrer de forma aguda ou subaguda e é caracterizada por fraqueza muscular proximal grave com elevação marcada de creatinina cinase. Esta pode ocorrer de forma isolada ou após uma infeção vírica, associada a neoplasias, a outras doenças autoimunes ou devido ao tratamento com estatinas. Neste último caso, a fraqueza muscular agrava mesmo após descontinuação das estatinas, ou pode ocorrer meses depois a descontinuação do fármaco (quando ocorre melhoria 4-6 semanas após descontinuação das estatinas, a miosite é por toxicidade farmacológica e não imunomediada). Muitos dos doentes com miopatia necrosante imunomediada apresentam anticorpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (anti-HMGCR).

Miosite por corpos de inclusão

Na miosite por corpos de inclusão a fraqueza muscular ocorre de forma insidiosa e com progressão ao longo de vários anos. Ao contrário do que ocorre nas outras MII, a fraqueza muscular envolve a musculatura proximal e distal de forma simétrica ou assimétrica. Os músculos oculares são poupados, mas é comum o envolvimento dos músculos da face. Frequentemente ocorre disfagia, podendo ser a manifestação inicial.

Situações particulares

Síndrome anti-sintetase

Síndrome anti-sintetase constitui um fenótipo distinto de MII caracterizado pela presença de anticorpos anti-sintetase positivos. O mais comum é o anti-Jo 1, presente em 20% dos pacientes com PM e DM. Clinicamente, os anticorpos anti-sintetase associam-se a miosite, doença do interstício pulmonar, fenómeno de *Raynaud*, poliartrite de pequenas articulações, simétrica e não erosiva e mãos de mecânico.

Neoplasia e MII

Os doentes com MII apresentam maior risco de neoplasia em comparação com a população em geral. A DM associa-se a neoplasia em 30% dos casos, o risco é maior durante o primeiro ano após o diagnóstico e permanece aumentado durante pelo menos 3-5 anos após o diagnóstico. Os principais tipos de neoplasia associados a MII são neoplasia pulmão, ovário, mama, cólon e mais raramente linfoma.

Diagnóstico

O diagnóstico de MII é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos. Ao longo de vários anos foram propostos vários critérios de classificação. Em 2003, Dalakas and Hohelfd atualizaram os primeiros critérios de classificação de Bohan and Peter (1975), em que para além de critérios clínicos foram incluídos critérios histopatológicos (tabela 1 e 2).

No diagnóstico diferencial devem ser excluídas doenças neurológicas, metabólicas, genéticas, endócrinas, infecciosas, toxicidade farmacológica e miosite secundária a exercício físico (tabela 3).

Tabela 1. Critérios de classificação de Bohan and Peter para DM e PM.

Critérios de classificação de *Bohan and Peter* para DM e PM
1. Fraqueza muscular proximal e simétrica, habitualmente progressiva
2. Biópsia muscular com evidência de miosite
3. Elevação de enzimas musculares
4. Eletromiografia com padrão característico
5. *Rash* típico de Dermatomiosite

PM definitiva (cumpre os 4 primeiros critérios); PM provável (cumpre os 3 primeiros critérios); DM definitiva (critério 5 e dois dos outros critérios); DM provável (critério 5 e dois dos outros critérios).

Tabela 2. Critérios de classificação de Dalakas *et al* para PM, DM miopática e amiopática.

Critérios de classificação de Dalakas *et al* para PM, DM miopática e amiopática					
	PM		DM miopática		DM amiopática
	Definitiva	Provável	Definitiva	Provável	Definitiva
Fraqueza muscular	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Achados EMG	Miopático	Miopático	Miopático	Miopático	Miopático ou inespecífico
Enzimas musculares	Elevadas (>50x normal)	Elevadas (>50x normal)	Elevadas (>50x normal) ou normais	Elevadas	Elevadas (>10x normal) ou normais
Biópsia muscular	Inflamação primária com complexos CD8/ MHC-1 e sem vacúolos	Expressão ubíqua de MHC-1, ausência de infiltrados CD8 ou vacúolos	Infiltrados perifasciculares, perimísio ou perivasculares; atrofia perifascicular	Infiltrados perifasciculares, perimísio ou perivasculares; atrofia perifascicular	Inespecífica ou diagnóstica para DM (miopatia subclínica)
***Rash* cutâneo ou calcinose**	Ausente	Ausente	Presente	Não detetado	Presente

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de MII.

Diagnóstico diferencial de MII
Fármacos/drogas
• Estatinas
• Fibratos
• Antimaláricos
• Cocaína
Exercício físico
Patologia tiroideia
Infeções
• VIH
• Toxoplasma
• Triquinose
Miopatias hereditárias
• Distrofias
• Disferlinopatias
• Glucogenoses
Doenças do neurónio motor periférico
• Esclerose Lateral Amiotrófica
• Atrofia espinhal
• Neuropatia periférica
Doenças da junção neuromuscular
• *Eaton-Lambert*
• *Miastenia gravis*

Primeira consulta

Anamnese

Caracterização exaustiva dos sintomas apresentados, nomeadamente em relação à fraqueza muscular deve fazer-se a caracterização topográfica e modo de instalação. Questionar acerca de sintomas característicos de outras doenças autoimunes ou neoplasias que possam estar associadas à MII; e exposição a fármacos (nomeadamente estatinas).

Exame físico

O exame físico deve ser completo, com particular ênfase na avaliação da força muscular segmentar, presença de atrofia muscular, reflexos osteotendinosos (habitualmente normais e simétricos, exceto no caso de atrofia muscular em que estão diminuídos) e alterações cutâneas características (descritas previamente).

Exames complementares de diagnóstico

Análises laboratoriais

- **Enzimas musculares:** creatinina cinase (CK), aldolase, LDH, AST, ALT (Nota: perante a suspeita de miopatia, a elevação isolada de aldolase pode significar patologia inflamatória que afeta principalmente o perimísio ou situações de grande regeneração muscular).
- **lões, ureia, creatinina e hormonas tiroideias.**
- **Estudo imunológico:** anticorpos específicos para miosites incluem anti Jo-1 e outros anticorpos anti-sintetase, anti-Mi2, anti-NXP2 (ocorre em <5% dos pacientes adultos com DM e associa-se com a presença de neoplasia), anti-TIF2 (fortemente associados com a presença de neoplasia) e anti-MDA5 (descrito em Asiáticos com DM e associado a DM amiopática e presença de doença do interstício pulmonar), anti-SRP (associado a miopatia necrosante imunomediada) e anti-HMG coA reductase. Restante estudo imunológico com ANAs, ENAs, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Scl 70, anti-centrómero, C3 e C4.

Outros exames

ECG, Radiografia de tórax, Provas funcionais respiratórias (incluindo capacidade de difusão de CO e pressão inspiratória máxima e mínima para avaliar compromisso dos músculos respiratórias), Eletromiograma (EMG), Capilaroscopia, Biópsia muscular (numa zona afetada de acordo com a clínica, EMG e/ou RM músculo) e RM de músculo (em casos de forte suspeita de miosite sem elevação de enzimas musculares ou para realização de biópsia muscular dirigida).

Em caso de envolvimento cutâneo, é importante a avaliação por Dermatologia e eventual biópsia cutânea.

Outros exames complementares de acordo com envolvimento de órgão

- **Radiografia de partes moles,** se suspeita de calcinose.
- **Radiografia articular,** se presença de artralgias/artrite.
- **Densitometria óssea,** em doentes que vão iniciar corticoterapia.
- **TC tórax alta resolução,** se suspeita de envolvimento pulmonar.
- **Ecocardiograma transtorácico,** se suspeita de envolvimento miocárdico.

Outros exames complementares para excluir neoplasia associada

- **Exame ginecológico, exame prostático e realização de TC torácico e abdominal** é obrigatória. Em caso de suspeita clínica, deve realizar-se exames complementares dirigidos.
- **PET-TC** demonstra utilidade clínica sobreponível aos exames complementares de diagnóstico convencionais.

Tratamento

O tratamento das MII consiste em medidas farmacológicas para controlo de doença/inflamação e medidas não farmacológicas para preservar a autonomia e funcionalidade do doente. Assim, todos os doentes devem iniciar reabilitação muscular precocemente e esta deve ser mantida após a fase aguda de doença.

Tratamento imunossupressor - indução

- **Prednisona é a terapêutica de 1ª linha**, 1 mg/Kg/dia, esta dose deve ser mantida de 4-6 semanas, e depois reduzir 5 mg a cada duas semanas até 15-20 mg/dia. Se boa evolução clínica, deve reduzir 2,5 mg a cada semana até 5 mg/dia.
- **Se ausência de resposta a este esquema terapêutico**, deve ser adicionado um outro imunossupressor, como a Azatioprina (2-3 mg/kg/dia), Metotrexato (dose inicial 7,5 mg/semana até máximo 20-25 mg/semana), Micofenolato de mofetil (1-3 g/dia) ou inibidores da calcineurina.
- **Em caso de refratariedade** (ausência de resposta após 3 meses de tratamento), deve ser administrado Imunoglobulinas

endovenosas (0,4 g/Kg/dia durante 5 dias/mês). Pode realizar-se 3 ciclos mensais. Durante o tratamento com Imunoglobulinas deve manter-se uma dose de prednisona de 15-20 mg/dia.

- **Em caso de refratariedade**, o tratamento biológico com Rituximab poderá ser uma opção.
- **A plasmaferese** está reservada para situações de risco de vida ou **em casos de refratariedade**.

Tratamento imunossupressor - manutenção

- Em doentes com resposta inicial à corticoterapia, devem manter a redução progressiva da dose, de acordo com o plano descrito previamente. Poderá ser necessário manter prednisona 5-10 mg durante 1-2 anos.
- Em doentes que necessitam de doses de prednisona superiores a 10 mg/dia, deve usar-se um imunossupressor (como AZA, MTX ou MMF) como poupador de corticoides. Nos casos em que algum desses imunossupressores foi usado na terapêutica de indução, este deve ser mantido durante 1 ano.

Situações especiais

- **Nos casos associados a doença pulmonar intersticial**, o tratamento de indução deve incluir Ciclosporina A 2-5 mg/Kg/dia (máximo 5 mg/kg/dia) ou Tacrolimus (0,075-0,01 mg/Kg/dia) ou Ciclofosfamida em pulsos endovenosos ou Imunoglobulinas endovenosas.
- **Em casos de envolvimento cutâneo**, está recomendado o uso de fotoproteção e se refratariedade apesar do tratamento da miopatia, poderá ser usada hidroxicloroquina (200-400 mg/dia) ou corticoesteroides tópicos.
- **Nos casos de envolvimento articular** podem usar-se anti-inflamatórios não esteroides.
- **Nos casos de miopatia por corpos de inclusão e devido à fraca resposta ao tratamento farmacológico habitual das MII**, em casos de ausência de resposta, este deve ser suspenso ao fim de 6 meses. Mantendo sempre a reabilitação muscular.

Seguimento

- O principal objetivo do tratamento das miopatias inflamatórias é o restabelecimento da autonomia nas atividades de vida diárias. Não sendo obrigatória a normalização dos valores de CK ou dos exames de imagem.
- Na DM, deve realizar-se *screening* para exclusão de neoplasia associada de forma anual ou semestral durante os três primeiros anos após o diagnóstico.
- Os doentes com MII apresentam uma mortalidade duas a três vezes superior à da população geral e as principais causas de morte são: neoplasia, complicações pulmonares e cardíacas e infeções.
- **Os fatores de mau prognóstico** incluem idade avançada, género masculino, doença do interstício pulmonar, envolvimento cardíaco e neoplasia.

Tabela 4. Miopatias inflamatórias idiopáticas - resumo.

	Demografia	Envolvimento muscular	CK	EMG	Biópsia muscular	RM muscular	Prognóstico
DM	Mulheres -Homens	Proximal (agudo ou subagudo)	CK elevada (>50x do limite superior do normal) ou normal	Unidades miopáticas (ativas e crónicas)	Infiltrados perifasciculares, perimísio ou perivasculares; atrofia perifascicular	Pode mostrar inflamação ativa	Bom, sobrevivência aos 5 anos com tratamento de 70%
PM	Mulheres -Homens	Proximal (subagudo)	CK elevada (>50x ou >10x do limite superior do normal)	Unidades miopáticas (ativas e crónicas)	Infiltrado células CD8+ em fibras saudáveis, expressão antigénio MHC-I, sem vacúolos	Pode mostrar inflamação ativa	Bom, sobrevivência aos 5 anos com tratamento de 70%

	Demografia	Envolvimento muscular	CK	EMG	Biópsia muscular	RM muscular	Prognóstico
Miosite por corpos de inclusão	Homens >Mulheres	Fraqueza muscular proximal e distal (insidioso) Envolvimento músculos da face	CK elevada (>10x do limite superior do normal)	Unidades miopáticas (ativas e crónicas)	Infiltrado células CD8+ em fibras saudáveis, expressão antigénio MHC-I, com vacúolos, depósito de amiloide	Mostra envolvimento muscular seletivo, pode ser difícil a distinção entre atrofia e inflamação crónica	Mau, mesmo com tratamento. Incapacidade funcional importante
Miopatia necrotizante imunomediada	Mulheres >Homens	Proximal (agudo ou subagudo)	CK muito elevada >>50x Normal	Unidades miopáticas ativas	Fibras necrosadas dispersas com macrófagos, sem CD8+ ou vacúolos, depósitos de complemento nos capilares	Pode mostrar inflamação ativa	Boa resposta ao tratamento

Vasculites Associadas a Anticorpos Anticitoplasma do Neutrófilo (VAA)

Adelaide Spínola (HCF)

Introdução/Epidemiologia

As vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (VAA) são vasculites necrosantes sistémicas, com escassos ou ausência de depósitos imunes, que afetam vasos de pequeno e mediano calibre (capilares, arteríolas, vénulas e artérias pequenas). De acordo com a Classificação de Consenso de *Chapel Hill* de 2012, são vasculites de pequenos vasos.

As VAA englobam a Poliangeíte Microscópica (PAM), a Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA) (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) e a Granulomatose com Poliangeíte (GPA) (anteriormente Granulomatose de Wegener).

Estas ocorrem em qualquer idade, sendo mais comuns nos adultos, e afetam ambos os géneros de forma semelhante.

A PAM é a mais frequente com uma incidência anual de 2 a 8 casos por milhão de habitantes, seguida da GPA com uma incidência de 2 a 3 casos, e a GEPA com aproximadamente 1 caso por milhão de habitantes.

Além da sua associação frequente com os ANCAs, as VAA partilham caraterísticas clínicas e histológicas.

Os ANCA detetam-se em 80-90% dos doentes com PAM e GPA, e em 40% dos doentes com GEPA. Na sua nomenclatura adiciona-se como prefixo a reatividade dos ANCAs: ANCA-MPO (mieloperoxidase), ANCA-PR3 (proteinase-3) e ANCA negativo.

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas, radiológicas e analíticas das VAA estão descritas na tabela 1 e as caraterísticas histológicas na tabela 2.

Tabela 1. Manifestações clínicas, radiológicas e analíticas mais frequentes das VAA.

Manifestações		PAM	GPA	GEPA
Sistémicas		Febre, perda ponderal, astenia		
Musculoesquelético		Mialgias, poliartralgias/poliartrite assimétricas		
Pele		Púrpura palpável, nódulos, úlceras cutâneas, *livedo reticularis*		
Rim		Proteinúria ou hematúria com cilindros hemáticos ou insuficiência renal Histologia: glomerulonefrite (GMN) rapidamente progressiva (com maior frequência na PAM e GPA)		
Pulmão	Clínica	Tosse, hemoptise e dispneia		
				Asma
	Radiologia	Padrão alvéolo-intersticial (por hemorragia alveolar). Fase avançada: Fibrose pulmonar		
			Nódulos ou infiltrados pulmonares não migratórios	Infiltrados pulmonares migratórios ou nódulos
ORL		Infrequente/Ausente	Rinorreia purulenta ou hemática, sinusite, otite média, úlceras na mucosa nasal e oral, estenose subglótica e endobrônquica	Rinite, pólipos nasais e sinusite de repetição
Ocular		Uveíte, conjuntivite e episclerite		
			Proptose ocular por massa retro-orbitária (unilateral e bilateral; mais frequente na GPA)	

Manifestações	PAM	GPA		GEPA
Coração	Miocardite, pericardite e isquémia coronária			
Neurológico	Mononeurite múltipla, polineuropatia			
		Envolvimento dos pares cranianos, paquimeningite		
Alterações analíticas	Aumento das proteínas de fase aguda (VS e PCR), anemia e trombocitose			
				Eosinofilia (>10% ou 1.500/µL)
cANCA/PR3	10-20%	40-90%		0-10%
		80-95% generalizada	40-75% localizada	
pANCA/MPO	60-85%	0-10%		30-60%

A GMN necrosante e focal pauci-imune é comum nas 3 entidades, ocorrendo em quase todos os doentes com PAM e menos frequentemente na GEPA.

O envolvimento pulmonar sob a forma de capilarite pode ser comum à PAM e à GPA, e na GPA e na GEPA podem também ocorrer lesões nodulares ou infiltrados pulmonares.

Doentes com patologia nasal e paranasal recorrente podem desenvolver sintomas de GPA. Alguns doentes com GEPA podem ter antecedentes de rinite alérgica e asma com evolução de 10 ou mais anos, e que precedem o início dos sintomas vasculíticos, com envolvimento da pele, músculo e nervos periféricos.

Outras manifestações clínicas comuns às 3 VAA são a vasculite cutânea leucocitoclástica e o envolvimento do sistema nervoso periférico.

Tabela 2. Características histológicas das VAA.

	Tamanho dos vasos envolvidos	Necrose fibrinoide	Celularidade inflamatória predominante	Granulomas
PAM	Pequeno (arteríolas, capilares e vénulas) e Mediano (artérias de pequeno e mediano calibre)	Presença	Neutrófilos e linfócitos	Ausência
GPA			Neutrófilos e linfócitos, macrófagos e células gigantes	Predominantemente extravasculares
GEPA			Linfócitos e eosinófilos	Extra e intravasculares

Diagnóstico

Critérios de classificação/Definição

Os critérios de classificação da **GPA** do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 são:

1. **Inflamação nasal ou oral**

Desenvolvimento de úlceras dolorosas ou não dolorosas, ou secreção nasal purulenta ou hemática.

2. **Radiografia de tórax alterada**

Presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavitações na radiografia de tórax.

3. **Sedimento urinário alterado**

Microhematúria (>5 eritrócitos/campo) ou cilindros hemáticos.

4. **Inflamação granulomatosa**

Alterações histológicas de inflamação granulomatosa da parede vascular (artéria ou arteríola) ou em áreas perivasculares ou extravasculares.

Para a sua classificação, devem estar presentes pelo menos 2 dos 4 critérios, o que representa uma sensibilidade de 88,2% e uma especificidade de 92%.

Os critérios de classificação da **GEPA** do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 são:

1. **Asma**

Antecedentes de dispneia ou sibilos difusos na expiração.

2. **Eosinofilia**

Eosinófilos >10% do total de leucócitos.

3. **Mononeuropatia ou polineuropatia**

Desenvolvimento de mononeuropatia, mononeurite múltipla ou polineuropatia (tipicamente em luva e meia) atribuível à vasculite sistémica.

4. **Infiltrados pulmonares migratórios ou transitórios**

Infiltrados na radiografia de tórax (excluindo infiltrados fixos) atribuíveis à vasculite sistémica.

5. **Alteração dos seios perinasais**

Antecedentes de dor ou hipersensibilidade dos seios perinasais, de tipo agudo ou crónico, ou opacificação radiográfica dos seios perinasais.

6. **Eosinófilos extravasculares**

Acumulação de eosinófilos em áreas extravasculares em biópsias que incluam artéria, arteríolas ou vénulas.

Para a sua classificação, devem estar presentes pelo menos 4 dos 6 critérios, o que representa uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%.

Não existem critérios de classificação ou diagnóstico para a PAM. De acordo com a Classificação de Consenso de *Chapel Hill* de 2012, na PAM a GMN necrosante é muito comum, a capilarite pulmonar é frequente e há ausência de inflamação granulomatosa.

Primeira consulta

Perante a suspeita clínica de VAA, a **história clínica** deve incidir sobre a pesquisa de **sintomas gerais** e **sintomas específicos dos órgãos** que mais frequentemente ocorrem nestas patologias (Tabela 1). O **exame físico** deve ser completo por aparelhos e sistemas, com particular interesse para a possibilidade de existência de lesões cutâneas e de alterações do sistema nervoso periférico (sensitivo e motor), além da observação nasal e dos seios paranasais (percussão dos seios paranasais) e sistema respiratório (fervores crepitantes na hemorragia alveolar, asma na GEPA, e estridor na estenose subglótica ou endobrônquica).

Exames complementares de diagnóstico

Recomenda-se a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico (ECD) a todos os doentes:

Laboratório

- Hemograma completo, VS, PCR, glucose, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, amilase, lipase, CK, sódio, potássio, cálcio, fósforo, proteínas totais, albumina, proteinograma, cálculo da taxa de filtração glomerular, haptoglobina, ferritina, TP e aPTT.
- Sedimento urinário (hematúria e cilindros hemáticos ou mistos) e proteinúria das 24h.
- Imunologia - determinação dos ANCAs por:
  - Imunofluorescência indireta (IFI): determina o padrão citoplasmático (cANCA) ou perinuclear (pANCA);
  - ELISA: determina a especificidade antigénica PR3, MPO ou outras menos frequentes;
  - Anticorpos anti-membrana basal, anticorpos anti-nucleares, fator reumatoide, crioglobulinas e doseamento do complemento *(útil para diagnóstico diferencial).*
- Serologias virais: VHB (agHbs e acHbs) e VHC.

Eletrocardiograma de 12 derivações

Radiografia torácica póstero-anterior e lateral (em casos selecionados)

Recomenda-se a realização dos seguintes ECD de acordo com o órgão envolvido.

Sistema Respiratório Superior

Se inflamação nasal ou dos seios paranasais, perfuração do septo nasal, obstrução do canal lacrimal, envolvimento do ouvido médio:

- Tomografia Computorizada (TC) dos seios paranasais (seio paranasais, células mastoideias e septo nasal);
- Avaliação por ORL das áreas afetadas: otoscopia, rinoscopia, endoscopia funcional dos seios paranasais e biópsia de lesões macroscopicamente suspeitas.

Se quadro clínico sugestivo de estenose subglótica ou endobrônquica (brônquios principais e/ou secundários):

- Laringoscopia/Broncofibroscopia (grau de estenose e eventual biópsia);
- TC laringotraqueal e pulmonar (grau, extensão e número de estenoses).

Pulmão

Se sintomas ou sinais de envolvimento respiratório e/ou radiografia de tórax alterada:

- TC torácica de alta resolução;
- Broncofibroscopia (avaliação da mucosa traqueobrônquica; eventual biópsia endobrônquica ou transbrônquica se lesões nodulares acessíveis; colheita de material para exame microbiológico; lavado broncoalveolar (deteção de hemorragia, eosinofilia ou células neoplásicas);
- Biópsia pulmonar cirúrgica (se lesões nodulares ou massas inacessíveis por via transbrônquica);
- Provas funcionais respiratórias.

Rim

Se sedimento urinário alterado (microhematúria, macrohematúria ou cilindros hemáticos), ou proteinúria (>500 mg/24h) ou deterioração da função renal (creatinina >1,5 gr/dL ou aumento progressivo):

- Biópsia renal (se diagnóstico diferencial é com poliarterite nodosa realizar estudo arteriográfico prévio à biópsia).

Sistema Nervoso e Muscular

Se suspeita de envolvimento miopático ou neuropático:

- Eletromiograma (EMG)
  - Se padrão miopático: biópsia muscular;
  - Se padrão neuropático: biópsia de músculo e nervo (geralmente músculo gastrocnémio e nervo sural);
  - Se EMG normal e suspeita clínica elevada e sem possibilidade de biópsia de outro órgão: biópsia muscular geralmente do deltoide ou guiada por ressonância magnética (RM).

Olho

Se suspeita de envolvimento ocular, além da observação de assimetrias, avaliação da motilidade ocular e do fundo ocular:

- Avaliação por Oftalmologia (diagnóstico de conjuntivite, esclerite, episclerite, uveíte e vasculite retiniana);
- TC/RM (diagnóstico de patologia da glândula lacrimal);
- TC/RM das órbitas (diagnóstico de massas retro-orbitárias).

Sistema Nervoso Central

Se presença de sinais focais neurológicos:

- RM cerebral (ponderar também angio-RM ou angiografia se envolvimento de vasos cerebrais distais).

Coração

Se suspeita de envolvimento pericárdico ou miocárdico ponderar:

- Ecocardiograma;
- Coronariografia.

Pele

Se lesões nodulares ou *livedo reticularis*:

- Biópsia cutânea incisional.

Se lesões purpúricas ou erupção cutânea:

- Biópsia cutânea por *punch*.

Sistema Digestivo

Se suspeita de isquemia mesentérica, hemorragia digestiva, intra-abdominal ou retroperitoneal; ou

Se suspeita de isquémia ou hemorragia de órgãos sólidos (fígado, baço e pâncreas):

- Ecografia, TC, RM ou angiografia abdominal.

Tratamento

O esquema terapêutico da GPA e PAM é semelhante e baseia-se na estratificação proposta pelo *European Vasculitis Study Group* (EUVAS). O tratamento da GEPA baseia-se nos fatores de risco descritos no *Five Fator Score* (FFS).

GPA e PAM

É baseado na extensão e gravidade da doença. A EUVAS definiu 5 categorias:

- ***Doença Localizada*:** envolvimento do Sistema Respiratório superior ou inferior, sem outras manifestações sistémicas ou sintomas constitucionais;
- ***Doença Sistémica Precoce*:** envolvimento de qualquer órgão (exceto o rim), sem lesão de órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, sistema nervoso central (SNC) e ocular);
- ***Doença Generalizada***: envolvimento renal (creatinina <5,7 mg/dL) ± envolvimento de outros órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, SNC e ocular);
- ***Doença com Envolvimento Renal Grave***: envolvimento renal (creatinina >5,7 mg/dL) ± envolvimento de outros órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, SNC e ocular);
- ***Doença Refratária***: doença progressiva que não responde aos corticoides (CS) e ciclofosfamida (CYC).

Doença localizada ou doença sistémica precoce

Indução da remissão

Prednisolona (PDN): 1 mg/kg/dia *per os* (p.o.) ***associada a:***

Metotrexato (MTX): dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou via subcutânea (s.c.), se intolerância gastrointestinal. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Manutenção da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3) ***associada a:***

MTX: manter a dose de indução durante pelo menos 12 meses após a remissão ter sido alcançada; posteriormente recomenda-se ponderar a diminuição progressiva de 2,5 mg/mês. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana.

Recomenda-se a administração de sulfametoxazol/trimetropim 800/160 mg p.o. 3/semana para profilaxia do *Pneumocystis Jirovecii.*

Se doença não controlada, tratar como *Doença Generalizada.*

Doença generalizada

Indução da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. ***associada a um dos seguintes:***

Pulsos endovenosos (e.v.) CYC: dose inicial de 15 mg/kg a cada 2 a 3 semanas e, posteriormente mensais, até alcançar a remissão (mínimo de 6 administrações); ou

Rituximab (RTX): dose de 375 mg/m^2/semana e.v., durante 4 semanas, ou 2 administrações de 1 gr e.v. com 2 semanas de intervalo. Indicado se presença de contraindicação para CYC ou dose acumulada excessiva de CYC.

Manutenção da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose, ***associada a um dos seguintes:***

Azatioprina (AZA): 2 mg/kg/dia p.o. Iniciada posteriormente ao esquema de indução com CYC e mantida no mínimo 18 meses; posteriormente se a doença está controlada e se suspendeu a PDN, recomenda-se ponderar a redução de 25 mg/mês até à sua suspensão.

MTX: dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou s.c. (se intolerância gastrointestinal). Indicado em alternativa à AZA. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Leflunomida (30-40 mg/dia): ter em conta a elevada percentagem de efeitos adversos.

Micofenolato de Mofetil (2 gr/dia p.o.) ou **Ácido Micofenólico** (720 mg/12 horas p.o.).

RTX: 500 mg a cada 6 meses (3 doses de manutenção após o esquema de indução).

Doença com envolvimento renal grave

Indução da remissão

Recomenda-se a **associação** de:

Metilprednisolona (MPN): pulsos e.v. de 1 gr/dia durante 3 dias, seguida de presnisolona 1 mg/kg/dia p.o. ***e***

Pulsos e.v. CYC: dose inicial de 15 mg/kg a cada 2 a 3 semanas e, posteriormente mensais, até alcançar a remissão; ou **RTX** na mesma dose que na *Doença Generalizada* ***e***

Plasmaferese: mínimo de 7 sessões associadas à administração de imunoglobulina humana e.v. (200 mg/kg) a cada 2 sessões, isto é, após a 2ª, 4ª e 6ª sessão.

Na presença de insuficiência renal progressiva apesar do tratamento sistémico, recomenda-se a realização de técnicas de substituição da função renal (se acordo com os protocolos específicos).

Recomenda-se o mesmo esquema terapêutico da *Doença com Envolvimento Renal Grave* nos casos de *Hemorragia Pulmonar Difusa por Capilarite Pulmonar com Insuficiência Respiratória*, independentemente do grau de envolvimento renal, além da terapêutica de suporte.

Manutenção da remissão

Recomenda-se esquema terapêutico semelhante ao da *Doença Generalizada.*

Recidivas

Moderada a ligeira

PDN: aumento da dose para aquela em que a doença estava controlada e manter 1 mês ***associada a:***

AZA (2 mg/kg/dia p.o.) ou **MTX** (0,3 g/kg/semana - ponderar alterar para administração s.c. por maior absorção). Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

RTX: se CYC foi previamente administrada para indução da remissão. Recomenda-se a mesma dose utilizada para a indução da remissão na *Doença Generalizada*.

Se doença não controlada, recomenda-se administrar algum dos fármacos utilizados na *Doença Refratária.*

Grave (com envolvimento renal ou de outro órgão vital)

CYC: se dose prévia não foi superior a 6 meses (segundo esquema da *Doença Generalizada*).

RTX: se doença não controlada ou contraindicação para CYC, recomenda-se a administração do esquema utilizado para a indução da remissão na *Doença Generalizada*.

Doença refratária

Doença progressiva que não responde aos CS, CYC ou RTX, ou doentes com intolerância, alergia ou efeitos adversos secundários aos imunossupressores utilizados para a indução e manutenção da remissão.

De entre os fármacos que demonstraram ser úteis inclui-se:

Infliximab: 3-5 mg/kg/dose e.v. às 0, 2 e 6 semanas, e posteriormente cada 4-8 semanas.

GEPA

Tratamento é baseado na gravidade da doença. Os critérios de gravidade propostos pelo French Vasculitis Study Group, em 2005, conhecidos como FFS, são:

1. Envolvimento gastrointestinal grave (hemorragia, perfuração, enfarte ou pancreatite);
2. Envolvimento renal (creatinina ≥1,58 mg/dL);
3. Envolvimento renal (proteinúria ≥1 g/dia);
4. Envolvimento cardíaco (enfarte ou insuficiência cardíaca);
5. Envolvimento do sistema nervoso central.

Os FFS têm valor prognóstico.

Indução da remissão

FFS = 0 (ausência de critérios de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o.

FFS ≥1 (presença de pelo menos 1 critério de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. ou **MPN:** pulsos e.v. de 1 gr/dia durante 3 dias, seguida de 1 mg/kg/dia p.o. **associada a Pulsos e.v. CYC:** 0,6g/m^2 mensais (ou a cada 2 ou 3 semanas se ausência de resposta inicial), durante 6 a 12 meses, até alcançar a remissão (mínimo de 6 administrações).

Nos **casos graves**, nos quais a CYC está contraindicada, recomenda-se a administração do esquema de **RTX** utilizado para a indução da remissão na PAM e GPA.

Manutenção da remissão

FFS = 0:

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3).

Nos doentes em que seja necessário manter uma dose de PDN entre 7,5-10 mg/dia, recomenda-se a associação de um imunossupressor adicional poupador de CS (AZA ou MTX).

FFS ≥1 (presença de pelo menos 1 critério de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3), ***associada a um dos seguintes:***

AZA: 2 mg/kg/dia p.o. ou **MTX**: dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou s.c. (se intolerância gastrointestinal). Iniciada posteriormente ao esquema de indução com CYC e mantida durante, pelo menos, 18-24 meses. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Salienta-se que, durante a fase de manutenção da remissão na GEPA, poderá ser necessário manter uma dose baixa a moderada de CS para o controlo dos sintomas respiratórios (asma), apesar das restantes manifestações estarem controladas.

Recidivas e doença refratária

Recidivas em doentes tratados apenas com PDN

PDN: aumento da dose para aquela em que a doença estava controlada e manter 1 mês ***associada a*** **AZA** (2 mg/kg/dia p.o.).

Recidiva grave com envolvimento de órgão vital (ou FFS ≥1)

Recomenda-se utilização do esquema de indução de remissão.

Se doença não controlada, recomenda-se administrar algum dos fármacos utilizados na doença refratária.

Doença refratária sem critérios de gravidade (FFS = 0) ou doença não controlada

Na qual é necessário manter uma dose de **PDN** entre 7,5-10 mg/dia, recomenda-se a associação de um imunossupressor adicional, nomeadamente a **AZA** (2 mg/kg/dia p.o.).

Doença refratária

De entre os fármacos que demonstraram ser úteis inclui-se:

RTX: recomenda-se a administração do esquema utilizado para a indução da remissão na PAM e GPA.

Fármacos anti-TNFα: infliximab ou etanercept.

Seguimento

A classificação da EUVAS deve ser revista ao longo do seguimento dos doentes com PAM ou GPA, uma vez que, a extensão e gravidade da doença se podem modificar ao longo da sua evolução.

Recomenda-se o **cálculo do *Birmingham Vasculitis Score (BVAS)*** – acessível em: http://www.vasculitis.org/images/documents/bvas%202003.pdf; e regras de pontuação em: http://www.vasculitis.org/images/documents/bvas%202003%20glossary.pdf, e do ***Vasculitis Damage Index*** **(VDI)** - acessível em: http://www.vasculitis.org/images/vdi.pdf. O BVAS é um índice que permite a avaliação da atividade da vasculite através da avaliação dos diferentes órgãos e sistemas, e o VDI permite definir o dano tecidular provocado pela vasculite ou pelo tratamento. Devem ser utilizados no momento do diagnóstico e durante o seguimento dos doentes.

Consultas de seguimento

Periodicidade:

- *Indução da Remissão* – mensal;
- *Manutenção da Remissão* – trimestral.

Se estabilidade da VAA com dose mínima de tratamento ou sem tratamento após 2 anos de seguimento – 4 a 6 meses.

Em cada consulta recomenda-se a realização de:

- **Anamnese:** questionar e pesquisar aspetos relacionados com atividade persistente ou recidiva da doença;
- **Exame físico:** semelhante à da primeira consulta e tendo como objetivo avaliar a alteração de achados prévios ou surgimento de novos achados;
- **Cálculo do BVAS ou do VDI**;
- **Laboratório:** hemograma completo (salienta-se a contagem de leucócitos para ajuste de tratamento imunossupressor), VS, PCR, creatinina, ureia, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH e sedimento urinário; Imunologia - determinação dos ANCAs individualizada, uma vez que, não se correlaciona bem com a atividade da doença;
- **Controlo de fatores de risco vascular:** perfil tensional, perfil lipídico e glicémia;
- **Controlo e tratamento de fenómenos tromboembólicos.**

Prognóstico

- O diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para a melhoria do prognóstico dos doentes com VAA.
- Na GEPA, os FFS têm valor prognóstico, sendo maior a mortalidade quanto maior for o número de fatores presentes.
- Atualmente a sobrevivência aos 10 anos é de aproximadamente 80 a 90%.

Poliarterite Nodosa

Fábia Patinha (CHEDV)

Definição

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite sistémica necrotizante que atinge as artérias de médio calibre, com envolvimento ocasional das pequenas artérias.

É uma doença rara com uma incidência de cerca de 3-4.5 casos/100 000 habitantes. O diagnóstico é mais comum em adultos de meia-idade ou mais idosos, e a incidência aumenta com a idade, com um pico na sexta década de vida. Parece haver um predomínio masculino de 1.5: 1. As crianças também podem ser afetadas pela PAN.

Manifestações clínicas

1. Cutâneas: nódulos eritematosos, púrpura, livedo reticular, úlceras e erupção bolhosa ou vesicular. Podem ser focais ou difusas e são mais frequentes e mais agressivas nas extremidades inferiores. O edema de membros é frequente. O envolvimento progressivo da pele pode ser grave, incluindo enfarte e gangrena dos dedos das mãos, dedos dos pés ou outras áreas e ulceração estendendo-se para o tecido subcutâneo.
2. Renais (órgão mais frequentemente envolvido): insuficiência renal e hipertensão; hematomas perirrenais (por rutura de aneurismas). Avaliação do sedimento urinário: proteinúria sub-nefrótica (muitas vezes mínima) e hematúria modesta, sem glóbulos vermelhos dismórficos.
3. Neurológicas: polineuropatia assimétrica, tipicamente com défices motores e sensoriais. O envolvimento do SNC ocorre em 5 a 10% dos doentes.
4. Gastrointestinais: dor abdominal (contínua ou intermitente, geralmente após as refeições); perda ponderal, náuseas, vómitos, melenas, diarreia sanguinolenta ou sem perdas hemáticas; enfarte ou perfuração intestinal; enfarte pancreático segmentar e pancreatite necrotizante (raro).
5. Cardíacas: enfarte miocárdio e insuficiência cardíaca.
6. Musculares: mialgias e astenia.
7. Outros: orquite; retinopatia isquémica (hemorragia e descolamento da retina, isquemia do nervo ótico); enfarte esplénico.

Diagnóstico

A. Etiologia

1. Idiopática (maioria).
2. Secundária
   - Hepatite B;
   - Hepatite C;
   - Leucemia de células pilosas.

B. História clínica

- Exposição a drogas/fármacos: drogas associadas com vasculites (por exemplo, anfetaminas) ou drogas injetáveis (risco de infeção por HBV e HCV).

C. Exame físico

- Pele: *livedo reticularis*, fenómeno de *Raynaud*, úlceras e alterações isquémicas das extremidades dos dedos, nódulos.
- Exame neurológico (alterações motoras e da sensibilidade; polineuropatia).
- Cardíaco: TA e FC.

D. Avaliação analítica

1. Hemograma, VS e PCR, função renal, enzimas musculares, função hepática, serologias hepatites (HBV e HCV), VIH e urina tipo 2.
2. Estudo imune: ANCA, ANA, complemento (C3 e C4), crioglobulinas, eletroforese plasmática e urinária.
3. Outros exames: Rx tórax, ECG, PSOF e eletromiografia.

E. Biópsia

Confirma o diagnóstico.

Geralmente de um órgão clinicamente afetado (a biópsia de tecido clinicamente normal tem um rendimento muito mais baixo).

- As lesões GI, embora frequentemente aparentes na endoscopia, raramente fornecem confirmação histopatológica da vasculite.
- A biópsia renal pode revelar inflamação patognomónica das artérias de médio calibre.

F. Arteriografia

Mesentérica ou renal (alternativa à biópsia para o diagnóstico): múltiplos aneurismas e estreitamentos irregulares nos vasos maiores com oclusão de artérias penetrantes menores.

G. Critérios de classificação (ACR)

Pelo menos 3 dos seguintes critérios:

1. Perda de peso superior a 4kg, inexplicada por outro motivo;
2. *Livedo reticularis*;
3. Dor ou sensibilidade testicular;
4. Mialgias (excluindo a do ombro e da cintura pélvica), fraqueza ou sensibilidade muscular;
5. Mononeuropatia ou polineuropatia;
6. Pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg, *de novo*;
7. Níveis elevados de BUN (>40 mg/dL) ou creatinina (>1,5 mg/dL);
8. Evidência de infeção pelo vírus da hepatite B através de anticorpos séricos ou sorologia antigénica;
9. Alterações arteriográficas características não de doença não inflamatória;
10. Biópsia de artéria pequena ou média contendo células polimorfonucleares.

Tratamento

A abordagem para o tratamento da PAN depende das seguintes variáveis, que requerem avaliação antes de iniciar a terapia:

1. **Gravidade da doença**

- **Ligeira**: sintomas constitucionais, artrite, anemia e lesões cutâneas, mas com função renal normal e ausência de manifestações cardíacas, neurológicas, gastrointestinais ou outras manifestações que ameacem a vida;
- **Moderada a severa**: qualquer grau de insuficiência renal, hipertensão *de novo* ou agravada considerada secundária à vasculite, estenose arterial sintomática, aneurismas; ou doença isquémica (membros, cardíaca, gastrointestinal e isquemia do SNC).

Os objetivos da terapia são os mesmos tanto em doença ligeira quanto moderada a grave. O objetivo é alcançar a remissão (ausência de doença ativa, incluindo a resolução de sintomas e achados potencialmente reversíveis e a prevenção de progressão adicional de lesões arteriais ou danos aos órgãos).

2. **Presença de PAN cutânea isolada ou outra doença isolada/de órgãos únicos**

- **PAN cutânea:** forma ligeira;
- **PAN isolada/de um órgão único:** doença monocíclica, que normalmente não recai, diagnosticada por exame histológico de espécimes cirúrgicos. Estes doentes podem não necessitar de terapia (para além da excisão cirúrgica), mas devem ser avaliados quanto a outras manifestações e monitorizados posteriormente.

3. **Presença ou ausência de hepatite viral.**

Doentes com vasculite e infeção pelo vírus da hepatite também beneficiam do tratamento com antivíricos, mas o momento da terapia em relação ao uso de agentes imunossupressores depende da gravidade da vasculite.

- **PAN ligeira**: tratar inicialmente com antivíricos em vez de usar fármacos imunossupressores.
- **PAN severa**: podem beneficiar do tratamento a curto prazo com corticoides e plasmaferese até que a terapia antivírica se torne efetiva.

PAN LIGEIRA

- Podem ser tratados inicialmente com corticoides em monoterapia, embora cerca de metade necessitem de um fármaco adicional em algum momento durante seu tratamento.
- Corticoide oral (prednisolona 1 mg/kg/dia, até um máximo de 60-80 mg/dia). A dose inicial deve ser continuada durante 4 semanas, altura em que se deve começar a diminuir a dose se tiver ocorrido uma melhoria significativa (resolução da artrite/artralgias, lesões cutâneas e sintomas constitucionais; e pela ausência de novas manifestações de doença e de progressão de neuropatia, doença renal ou outras lesões arteriais).
- Diminuir a dose de prednisolona de forma constante, mas bastante lentamente, enquanto a resposta é mantida, até que uma dose de 20 mg/dia é atingida ao final de 3-4 meses.
- Posteriormente, redução da dose em 2,5 mg diários a cada 14 dias. Isto resulta num percurso global de aproximadamente 6-8 meses até que os corticoides sejam descontinuados.
- Resistentes à monoterapia com corticoides: adição de azatioprina (AZA) (2 mg/kg/ dia) ou metotrexato (MTX) (20-25 mg/semanal) à terapêutica com corticoides. O MTX tem provavelmente ação mais rápida, mas deve ser evitado em doentes com doença renal ou hepatite. A AZA é preferível em doentes com doença renal e em doentes com doença hepática, que devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hepatotoxicidade. O tratamento com o agente imunossupressor adicionado deve durar pelo menos um ano após a obtenção da remissão clínica. Alguns doentes podem necessitar de um tratamento prolongado ou retomar o tratamento com corticoides de baixa dose (≤10 mg/dia de prednisolona) para prevenir a recorrência de sintomas leves.

PAN MODERADA A SEVERA

- Terapêutica com corticoide em altas doses e um segundo fármaco imunossupressor, como ciclofosfamida, seguido de AZA ou MTX para manutenção de remissão.

A. **Terapêutica com corticoide**

- Doentes com doença moderada a grave, mas sem comprometimento de órgãos ou com risco de vida ou mononeurite multiplex progressiva: iniciar com corticoide PO (prednisolona 1 mg/kg), o mesmo esquema de tratamento descrito para doentes com doença leve, com um desmame ao longo de 6 - 8 meses.
- Doentes com doença grave, manifestada por doença que ameaça a vida ou agravamento progressivo da mononeurite multiplex: iniciar com corticoide com metilprednisolona EV (7-15 mg/kg, com um máximo de 500-1000 mg, uma vez por dia durante 3 dias), seguido da terapêutica de prednisolona oral.

B. **Terapêutica com ciclofosfamida**: bólus com ciclofosfamida EV (600 mg/m^2) a cada 2 semanas para 3 doses, além do tratamento com corticoides; depois a cada 4 semanas durante pelo menos 4 meses e até que uma remissão estável seja alcançada (não ultrapassar os 12 meses).

- A terapêutica EV é preferível à PO pela sua menor dose cumulativa e risco potencialmente reduzido de toxicidade medular, vesical, ovário e testicular.
- A terapia oral com ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) é uma alternativa.

C. **Casos resistentes** (doentes com PAN moderada a grave com doença grave ou com agravamento contínuo que não é controlada pelo tratamento com corticoides e ciclofosfamida dentro de 2-3 meses): bólus de corticoides (1000 mg de metilprednisolona EV diariamente durante 3 dias), seguidos por prednisolona (1 mg/kg PO), trocar ciclofosfamida por outro imunossupressor (AZA, MTX, MMF ou Rituximab).

D. **Imunossupressão de manutenção**: em doentes que completaram um ciclo de terapêutica com ciclofosfamida, mudamos para outro imunossupressor, como a AZA (2 mg/kg/dia) ou MTX (20-25 mg semanal), durante uma duração total de terapêutica imunossupressora (incluindo ciclofosfamida e fármaco subsequente) de 18 meses.

E. **Hipertensão:** terapêutica com iECA (1ª linha) ou bloqueadores canais de cálcio.

F. **Plasmaferese:** tratamento agudo da PAN associada ao VHB.

G. **Profilaxia do *Pneumocystis jirovecii:*** indicada em doentes sob dose significativa de corticoides (≥20 mg de prednisolona diariamente durante um mês ou mais) em combinação com um segundo fármaco imunossupressor, particularmente um agente citotóxico (exemplo, ciclofosfamida).

Recaída

- O tratamento depende da gravidade do *flare* e se a recorrência ocorre no tratamento imunossupressor ou fora dele.
- A recorrência da doença leve pode ser tratada apenas com corticoides e/ou com um aumento da dose do imunossupressor, dependendo do tratamento do doente no momento da exacerbação ou recorrência da doença.
- Recaída moderada a grave requer reinício do tratamento de indução de remissão. Se ocorrer recorrência moderada-grave quando o doente estiver em tratamento imunossupressor, deve ser utilizado um fármaco imunossupressor diferente.

Seguimento

- Monitorizar possibilidade de recidiva, particularmente nos sistemas de órgãos envolvidos no início da doença.
- Os doentes são vistos pelo menos mensalmente durante a fase inicial do tratamento, até que estejam clinicamente estáveis e, em seguida, pelo menos a cada três meses durante os 2 primeiros anos de tratamento.
- Doentes em remissão após dois anos, avaliação a cada 3-6 meses. Além de exames físicos de rotina, incluindo avaliação de PA, uma revisão de sistemas, e monitorização laboratorial para toxicidade de drogas, creatinina sérica e UII.
- As recidivas podem ocorrer anos após a apresentação inicial e a obtenção de remissão.
- A angiografia de seguimento não é recomendada a menos que haja sinais ou sintomas sugestivos de doença de novo, suspeita de isquemia que possa requerer intervenção ou aneurismas que estejam em risco de expansão ou rutura e que possam requerer intervenção.

Prognóstico

- A PAN não tratada está associada a um mau prognóstico (13% sobrevivida a cinco anos). O prognóstico melhorou em doentes que receberam tratamento (5 anos de sobrevida é de 80%). As taxas de sobrevida para doentes com PAN associada ao HBV são menores do que para doentes com doença não associada ao VHB.
- Insuficiência renal e enfarte mesentérico, cardíaco ou cerebral são as principais causas de morte.

Arterite de Células Gigantes e Polimialgia Reumática

Arsénio Barbosa (CHUSJ)

Introdução

A **arterite de células gigantes (ACG)** é uma vasculite de grandes vasos, que afeta, de forma preferencial, os ramos extracranianos das artérias carótidas. É a vasculite mais frequente em adultos, sobretudo aqueles com idade superior a 50 anos.

A **polimialgia reumática (PMR)** caracteriza-se por dor, rigidez matinal e incapacidade funcional ao nível da cintura escapular, pélvica e coluna vertebral.

Pensa-se que estas duas condições possam ser manifestações distintas da mesma doença ou surgirem sobrepostas. Cerca de 40-60% dos doentes com ACG tem PMR; 15-20% dos doentes com PMR tem ACG.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

Manifestações clínicas

- **Cefaleia *(de novo)*:** presente em mais de dois terços dos doentes (75%). Sem características específicas.
- **Sintomas constitucionais:** frequentes (cerca de 70% dos doentes). Sobretudo febre baixa (<39ºC), fadiga e perda de peso.
- **Claudicação da mandíbula:** presente em cerca de metade dos doentes. Por vezes, apresentam trismo em vez de fadiga dos músculos da mastigação.
- **Alterações visuais:** amaurose mais frequentemente unilateral e transitória, mas pode ser permanente e bilateral. Complicação mais temível de ACG (ou PMR); diplopia.

Diagnóstico

Tabela 1. Critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR).

Critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR)
• Idade superior a 50 anos
• Cefaleia recente
• Alteração da artéria temporal ao exame físico (dor a palpação ou pulso diminuído)
• Elevação da VS
• Biópsia da artéria temporal compatível com vasculite

Para a sua classificação, são necessários 3 dos 5 critérios.

Primeira consulta

Abordagem inicial

- **História clínica: c**ompleta, com particular atenção aos sintomas típicos da doença (cefaleias, claudicação da mandíbula, alterações da visão).
- **Exame físico:** por aparelhos e sistemas, com especial atenção ao sistema cardiovascular (auscultação cardíaca na pesquisa de sopros, palpação dos pulsos centrais e periféricos – sobretudo do pulso temporal, medição da pressão arterial em ambos os braços...); exame neurológico e exame oftalmológico.
- **Estudo analítico:** hemograma, VS, PCR, função renal, ionograma, provas de função hepática, cinética do ferro, folato e vitamina B12, sedimento urinário.
- **Eletrocardiograma.**
- **Radiografia de tórax**.
- **Biópsia das artérias temporais:** recomendada para todos os doentes com suspeita de ACG. Deve ser feita biópsia do lado da artéria mais afetada.

Estudo complementar

- **Biópsia da artéria temporal contralateral:** considerar biópsia do lado contralateral se alto índice de suspeição e biópsia negativa.
- ***Ecodoppler* das artérias temporais.**
- **RM cerebral:** em todos os doentes com alterações da visão.

Tratamento

- **Tratamento inicial:** prednisolona na dose 1 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia), durante 4 semanas.
- **Se melhoria clínica,** reduzir prednisolona 10 mg/semana até à dose de 20 mg/dia, durante duas semanas.
- **Se clinicamente estável** com a dose de 20 mg/dia, desmame lento de 1-2,5 mg/dia a cada 2-8 semanas até suspender.
- **Duração do tratamento:** cerca de 2-3 anos.
- Alguns doentes precisam de dose de manutenção com dose de prednisolona inferior a 10 mg/dia.
- **Se *flare*** (agravamento dos sintomas, elevação dos reagentes de fase aguda ou aparecimento de anemia), aumentar dose de prednisolona para 5-10 mg/dia superior à dose que controlava o quadro clínico.
- Considerar adicionar metotrexato na dose 7,5-15 mg/semana **se doença refratária à CCT, intolerância à CCT ou tratamento prolongad**o. Deve interromper-se metotrexato se doença controlada com desmame progressivo e suspensão de CCT.

Seguimento

- Consultas entre 2-3 meses durante o primeiro ano. Em cada consulta, repetir história clínica e exame físico na procura por sinais de atividade da doença; estudo analítico com hemograma, VS, função renal, ionograma, função hepática e PCR.
- Se estabilidade ao fim de um ano, consultas espaçadas em 4 meses.
- Ao fim de dois anos, se controlo da doença e ausência de corticoterapia, espaçar consultas em 6 meses.
- Nos períodos de maior atividade da doença, o tempo entre as consultas deve ser encurtado.
- Ao fim de quatro anos, deve realizar-se radiografia de tórax e ecografia abdominal para pesquisa de aneurisma da aorta. Se alterações num dos exames anteriores com suspeita de aneurisma, considerar angio-TC tórax para esclarecimento.

POLIMIALGIA REUMÁTICA (PMR)

Manifestações clínicas

- Fraqueza muscular e rigidez matinal (>30 minutos), sobretudo, a nível dos ombros, anca, pescoço e dorso.
- **Dor articular:** pode ser a primeira manifestação; principalmente nos ombros (70-95%), ancas e pescoço (50-70%). Agrava com movimento e interfere com o sono.
- **Limitação funcional:** limitação da amplitude dos movimentos da articulação, com dificuldade na realização de tarefas (pentear, apertar botões...).

- **Edema articular:** mãos, punhos, tornozelos e pés. Normalmente associado a outras manifestações da doença, mas pode surgir isolado.
- **Sintomas sistémicos:** fadiga, anorexia, febre baixa (semelhante a ACG).

Diagnóstico

Tabela 2. Critérios de classificação EULAR/ACR de polimialgia reumática (PMR).

Critérios de classificação EULAR/ACR		
3 critérios: idade >50 anos, dor na cintura escapular (bilateral) e elevação da VS ou PCR		
	Sem ecografia	**Com ecografia**
Rigidez matinal superior a 45 minutos	2	2
Dor ou limitação do movimento do quadril	1	1
Ausência de FR ou anti-CCP	2	2
Ausência de outra alteração articular	1	1
Ecografia com sinovite*	Não aplicável	1

VS: velocidade de sedimentação; PCR: Proteína C reativa; FR: fator reumatoide; anti-CCP: anti-citrulina

* ecografia com bursite subdeltoideia, tenossinovite bicipital ou glenoumeral num dos lados e uma articulação da anca com sinovite ou bursite trocantérica; ou duas articulações dos ombros afetadas.

É necessária uma classificação >4 sem ecografia ou >5 com ecografia.

Primeira consulta

Abordagem inicial

- **História clínica:** completa, com particular atenção aos sintomas típicos da doença (fraqueza muscular proximal).
- **Exame físico:** por aparelhos e sistemas, com especial atenção ao sistema cardiovascular (auscultação cardíaca na pesquisa de sopros, palpação dos pulsos centrais e periféricos - sobretudo do pulso temporal -, medição da pressão arterial em ambos os braços...), avaliação da força muscular.
- **Estudo analítico:** hemograma, VS, PCR, função renal, ionograma, provas de função hepática, cinética do ferro, folato e vitamina B12, sedimento urinário.
- **Eletrocardiograma.**
- **Radiografia de tórax.**
- **Ecografia dos ombros ou anca.**

Tratamento

- Semelhante ao tratamento de ACG.
- **Tratamento inicial**: prednisolona na dose 12,5-20 mg/dia durante 4 semanas.
- **Se melhoria clínica,** reduzir dose de prednisolona para 10 mg/dia ao longo de 4-8 semanas.
- **Se clinicamente estável** com prednisolona 10 mg/dia, reduzir dose 1 mg a cada 4 semanas até suspensão.
- **Duração do tratamento:** 2-3 anos.
- **Se *flare*,** aumentar a dose de prednisolona 5 mg/dia acima da dose que controlava o quadro durante 4 semanas. Depois, reduzir conforme esquema acima.
- Considerar adicionar metotrexato na dose 7,5-15 mg/semana **se doença refratária à CCT, intolerância à CCT ou tratamento prolongado**. Deve interromper-se metotrexato se doença controlada com desmame progressivo e suspensão de CCT.

Seguimento

- Se durante o seguimento, surgir cefaleia associada a maior atividade da doença (agravamento dos sintomas e elevação dos reagentes de fase aguda), deve ser excluída ACG.
- Restante seguimento igual a ACG.

Arterite de Takayasu

José Costa (CHUSJ)

Introdução/Epidemiologia

- A Arterite de Takayasu é uma pan-arterite granulomatosa crónica que afeta os grandes vasos.
- A etiopatogenia da doença permanece desconhecida. A hipótese autoimune é atualmente a mais aceite.
- Afeta predominantemente a aorta e os seus ramos e, mais raramente, as artérias pulmonares.
- O processo inflamatório causa geralmente estenose ou oclusão do vaso, mas podem ocorrer processos aneurismáticos.
- Afeta sobretudo mulheres jovens (*ratio* 9♀ : 1♂), em idades entre os 10-30 anos.
- Esta predominância feminina torna-se menos evidente à medida que se avança do Japão para o Ocidente.
- Incidência anual: 1-3 casos/milhão de habitantes, sendo mais comum nos países asiáticos.
- Prevalência em países Europeus: 5-7 casos/milhão de habitantes.
- A patofisiologia da doença caracteriza-se pela existência de 2 fases (inflamatória e fibrótica) que podem coexistir.
- A fase inflamatória caracteriza-se pela presença de um infiltrado de predomínio linfocítico com formação de granulomas e células gigantes que envolve a camada média e adventícia dos grandes vasos. Este processo leva ao espessamento da adventícia e infiltração celular da túnica média com destruição das células musculares e da elastina.
- A fase crónica é caracterizada por hiperplasia da íntima seguida de fibrose da túnica média e da íntima que leva a estenose do vaso.
- A formação de aneurismas pode ocorrer devido à destruição local da túnica média, sem fibrose da mesma.

Manifestações clínicas

- Apresentação clínica variada caracterizada pela presença de sintomas não específicos, dependendo dos vasos afetados.
- Fase precoce inflamatória, seguida de uma fase tardia isquémica.
- Alguns doentes apresentam fase inflamatória autolimitada que não evolui para estenose e que não necessita de imunossupressão crónica.
- **Sintomas precoces (fase inflamatória)**
  - Febre, mialgia, artralgia, anemia e perda ponderal;
  - Envolvimento ocular (alterações visuais) por microaneurismas da retina/dilatação venosa, sendo que o envolvimento ocular grave é raro.
- **Sintomas tardios (fase isquémica)**
  - Claudicação das extremidades superiores, hipertensão arterial, carotidinia (dor nas carótidas); tonturas; alterações visuais.
- **Sintomas cardíacos**
  - Insuficiência aórtica (5-55% casos) – devido a dilatação da raiz da aorta; estenose coronária (25% casos); insuficiência mitral; cardiomiopatia; miocardite;
  - Hipertensão pulmonar (50-86% casos) – devido a estenose das artérias pulmonares.

Diagnóstico/Critérios diagnóstico

- O diagnóstico deve ser considerado em qualquer doente jovem que se apresente com lesões isquémicas associadas ao território de um grande vaso e/ou hipertensão arterial (especialmente se apresentar concomitantemente sintomas sistémicos).
- 20% dos doentes são assintomáticos.
- Não existem exames laboratoriais validados (habitualmente existe anemia normocítica e normocrómica e hiperglobulinemia), VS e PCR podem ser normais (mesmo na fase inflamatória da doença).
- Não existem auto-anticorpos específicos.
- **Biópsia de vaso:** sem papel no diagnóstico de AT.

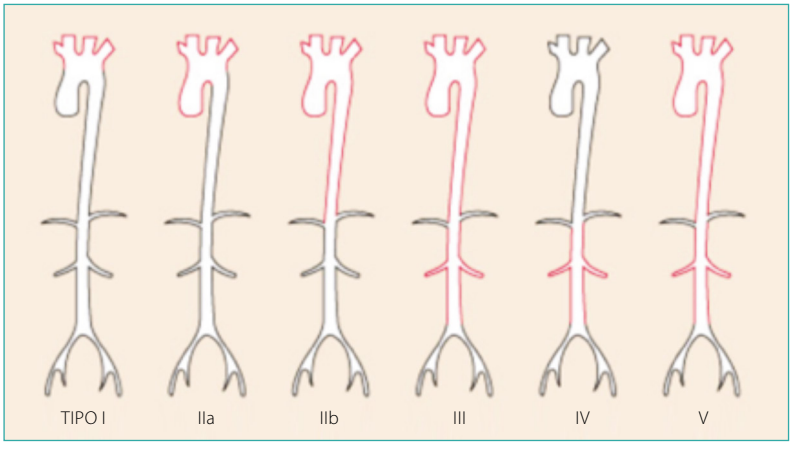
Tabela 1. Critérios de classificação ACR para arterite de Takayasu.

Critérios	Definição
1. Idade <40 anos	Desenvolvimento de sintomas ou sinais relacionados com a AT em idade <40 anos
2. Claudicação das extremidades	Desenvolvimento e agravamento da fadiga e desconforto muscular de uma ou mais extremidades quando em atividade, especialmente nas extremidades superiores
3. Diminuição do pulso arterial braquial	Redução do pulso de uma ou ambas as artérias braquiais
4. Diferença PA >10 mmHg	Diferença >10 mmHG na pressão arterial sistólica entre os dois braços
5. Sopro nas artérias subclávias ou aorta	Sopro audível na auscultação numa ou ambas as artérias subclávias ou aorta abdominal
6. Anomalias na arteriografia	Estreitamento arteriográfico ou oclusão de toda a aorta, dos ramos proximais ou grandes artérias nas extremidades superiores ou inferiores proximais, não devido à aterosclerose, displasia fibromuscular ou causas similares; alterações geralmente focais ou segmentares

NOTA: AT presente se 3 ou mais critérios (sensibilidade de 90,5%; especificidade de 97,8%)

- Classificação imagiológica:

Classificação de achados angiográficos na arterite de Takayasu



Primeira consulta

História clínica detalhada

- Antecedentes familiares de doenças autoimunes.
- História de perda de peso, "cansaço", artralgias, febre.
- História de alterações visuais, lesões isquémicas, tonturas, HTA, ou "dor nas carótidas".
- História de dispneia com esforços, edemas dos membros inferiores ou ascite.

Exame físico específico

- Sopros/frémitos na aorta e seus ramos.
- Pulsos ausentes e/ou reduzidos.
- Diferenças PA >20 mmHg entre os dois braços e/ou pernas.

Exame físico geral

- **Auscultação cardíaca:** sopro diastólico aórtico (insuficiência aórtica). Sopros carotídeos.
- **Pele:** eritema nodoso; pioderma gangrenoso; lesões isquémicas periféricas.
- **Abdómen:** sopro/frémito da aorta abdominal ou artérias renais.

Exames a pedir na 1ª consulta

- **Análises:** hemograma, bioquímica (enzimas hepáticas, função renal e ionograma), VS, PCR.
- **Marcadores víricos** (VIH, VHB, VHC); **serologia de sífilis** (VDRL; TPPA).
- **Exames imagiológicos:** *ecodoppler* arterial; angio-TC.
- **Outros exames imagiológicos posteriores:** angio-RMN; PET; Angiografia arterial.

Tratamento

- **Tratamento semelhante às restantes vasculites de grandes vasos.**
- Corticoterapia (CCT) (melhoria/resolução 25-100% dos doentes).
- 0,5-1 mg/kg/dia durante 3 meses → posterior desmame e descontinuação 3-6 meses.
- **Terapêutica imunossupressora deve ser considerada se**:
  - Recidiva ou não melhoria com CCT;
  - Intolerância ao CCT.
- **Outros imunossupressores:** metotrexato; azatioprina; ciclofosfamida; micofenolato de mofetilo.
- **Terapêutica biológica (+ eficaz na recidiva):** anti-TNF (infliximab; etanercept); anti-IL-6 (tocilizumab); anti-CD20 (rituximab).
- **Terapêutica cirúrgica:** correção de estenoses/aneurismas.

Seguimento/Prognóstico

- **20% dos doentes:** doença monofásica e autolimitada. 80% dos doentes: AT de curso flutuante (ciclos de atividade/remissão).
- Incapacidade de avaliar de forma fidedigna a atividade da doença.
- <u>Monitorização de atividade:</u>
  - Marcadores inflamatórios (VS e PCR) não são confiáveis na monitorização;
  - *Scores* de atividade (ITAS 2010 – *Indian Takayatsu Clinical Ativicty Score*; BVAS – *Birmingham Vasculitis Ativity Score*);
  - Imagiologia (controverso): angio-RMN; *ecodoppler* (++ doentes com envolvimento *major* carotídeo); PET.
- Atenção ao risco cardiovascular aumentado (intervir sobre FRV); atenção ao risco de osteoporose 2ª a corticoides.
- **Prognóstico:**
  - Recorrência ocorre em 46-84% dos doentes;
  - **Principais causas de mortalidade:** insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica; doença cerebrovascular; rutura de aneurismas, doença renal crónica;
  - Sobrevivência estimada de 87,2% aos 10 anos e 82,9% aos 15 anos.

Crioglobulinemia

Gilberto Pires da Rosa (CHUSJ)

Introdução

As crioglobulinas correspondem a uma mistura de imunoglobulinas e componentes do complemento que precipitam a uma temperatura inferior a 37ºC. Crioglobulinemia (CG) significa literalmente a presença de crioglobulinas no soro do doente, mas é o termo utilizado para nomear a síndrome inflamatória na qual se verifica vasculite de pequenos e médios vasos secundária à deposição de imunocomplexos que contêm crioglobulinas.

Classificação

A classificação da CG estabelece-se em função do tipo de crioglobulina:

- **Tipo I:** presença de Imunoglobulina G (IgG) ou Imunoglobulina M (IgM) monoclonais sem atividade de fator reumatoide;
- **Tipo II:** presença de IgG policlonal e IgM monoclonal com atividade de fator reumatoide;
- **Tipo III:** presença de IgG policlonal e IgM policlonal sem atividade de fator reumatoide.

A CG do tipo I associa-se a doenças hematológicas (discrasias de células plasmáticas e síndromes linfoproliferativas).

As CG do tipo II e III são englobadas sob o termo Crioglobulinemia Mista (CM). Cerca de 80-90% dos casos de CM devem-se a infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC). Os restantes devem-se a infeções, doenças autoimunes e síndromes linfoproliferativas.

Em 5-10% dos casos de CM não é encontrada patologia subjacente, designando-se nesse caso Crioglobulinemia Mista Essencial (CME).

Manifestações clínicas

A CG do tipo I ocasiona, principalmente, lesões cutâneas induzidas pelo frio e manifestações secundárias a hiperviscosidade. A maioria dos doentes tem história de fenómeno de *Raynaud*, isquemia digital, livedo reticular e púrpura palpável que usualmente ocorre nas extremidades inferiores. Contudo, a descrição clássica da CG tipo I relaciona-se com a hiperviscosidade, resultando em eventos trombóticos focais (como gangrena) ou eventos catastróficos cardiovasculares, pulmonares, renais ou neurológicos.

As CG do tipo II e III condicionam uma vasculite sistémica que inclui púrpura cutânea, artralgias/artrite, nefropatia, envolvimento do sistema nervoso periférico e, menos frequentemente, afetação pulmonar, digestiva ou do sistema nervoso central. A lesão de órgão clinicamente *major* acaba por ser rara à apresentação nestes doentes, com exceção para a disfunção renal, presente em aproximadamente 20% dos doentes à altura do diagnóstico. A histologia renal da CG é muito característica, e a maioria dos doentes com complicações renais têm hematúria, proteinúria e hipocomplementémia, apesar da creatinina sérica inicial ser usualmente normal ou apenas ligeiramente elevada. No entanto, quer lesão renal aguda significativa quer síndrome nefrótica podem ser observados em alguns doentes.

A tabela 1 sumariza as manifestações clínicas da crioglobulinemia.

Tabela 1. Manifestações clínicas da crioglobulinemia.

Frequentes	Pouco frequentes
Sintomas constitucionais - Febre - Astenia **Manifestações Osteoarticulares** - Artralgias/artrite - Mialgias **Manifestações Cutâneas** - Púrpura cutânea - Úlceras cutâneas - Gangrena/isquemia digital - Fenómeno de *Raynaud* - Acrocianose - Livedo reticular **Manifestações Neurológicas Periféricas** - *Mononeurite multiplex* **Manifestações Renais** - Lesão renal aguda - Síndrome nefrótica - Síndrome nefrítica	**Manifestações Gastrointestinais** - Hemorragia digestiva - Abdómen agudo **Manifestações Pulmonares** - Hemoptises - Dispneia **Manifestações Neurológicas Centrais** - Encefalopatia - Isquemia/hemorragia cerebral - Envolvimento de pares cranianos

Diagnóstico

O diagnóstico requer a combinação de dados clínicos, laboratoriais de histopatológicos. Em 2012 foram desenvolvidos, por um projeto multicêntrico internacional, critérios classificatórios preliminares para a vasculite crioglobulinémica (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios de classificação preliminares para a vasculite crioglobulinémica.

Sintomas subjetivos - questionário (pelo menos 2 dos seguintes)
- Recorda-se de um ou mais episódios de pequenas manchas vermelhas na sua pele, especialmente nos membros inferiores?
- Alguma vez notou manchas vermelhas nos membros inferiores que deixam uma cor acastanhada após desaparecerem?
- Alguma vez um médico lhe disse que tem hepatite vírica?
Critérios clínicos (pelo menos 3 dos 4 seguintes – no presente ou no passado)
Sintomas Constitucionais
- Astenia
- Febrícula (37-37,9ºC, >10 dias, sem causa aparente)
- Febre (>38ºC, sem causa aparente)
Atingimento Articular
- Artralgias
- Artrite
Atingimento Vascular
- Púrpura cutânea
- Úlceras cutâneas
- Vasculite necrosante
- Síndrome de hiperviscosidade
- Fenómeno de *Raynaud*
Manifestações Neurológicas
- Neuropatia periférica
- Envolvimento pares cranianos
- Envolvimento SNC
Critérios laboratoriais (pelo menos 2 dos 3 seguintes)
- Níveis séricos diminuídos de C4
- Fator reumatoide positivo
- Componente M sérico positivo
Para cumprimento de critérios pelo menos 2 dos 3 itens (questionário, critérios clínicos e laboratoriais) têm de ser positivos e têm de estar presentes 2 determinações de crioglobulinas positivas com o intervalo de 12 semanas.

Primeira consulta

Perante a suspeita clínica de CG, a **história clínica** e o **exame físico** devem incidir sobre a pesquisa de sintomatologia específica da patologia (exame da pele, sistema nervoso periférico, articulações e estigmas de hepatopatia) bem como de doenças associadas à CG (Tabela 3).

Tabela 3. Doenças associadas a crioglobulinemia.

Infeções
- Víricas (VHC, VHB, VHA, vírus *Epstein-Barr*, CMV, Adenovírus)
- Bacterianas (micoplasma, GMN pós-estreptocócica, sífilis, brucelose, endocardite bacteriana subaguda, tuberculose)
- Fúngicas (coccidioidomicose)
- Parasitárias (schistosomíase, equinococose, toxoplasmose, paludismo, kala-azar)
Doenças Autoimunes Sistémicas
- Síndrome de Sjögren
- Lúpus eritemasoso sistémico
- Artrite reumatoide
- Poliarterite nodosa
- Esclerose sistémica
- Outras (sarcoidose, púrpura de Henoch-Schönlein, Behçet, polimiosite)
Doenças Hematológicas
- Mieloma múltiplo (CG tipo I)
- Macroglobulinemia
- Leucemia linfoide crónica
- Linfoma de células B (Crioglobulinemia mista)
- Linfadenopatia angioimunoblástica
- Policitemia Vera
- Púrpura trombocitopénica idiopática

Exames complementares de diagnóstico

Recomenda-se a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico (ECD) a todos os doentes.

Laboratório

- Hemograma completo, VS, PCR, glucose, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CK, sódio, potássio, cálcio, fósforo, proteínas totais, albumina, proteinograma, cálculo da taxa de filtração glomerular, TP e aPTT.
- Sedimento urinário com *ratio* proteínas/creatinina – se patológico, pedir proteinúria das 24h.
- Estudo imunológico:
  - Determinação de crioglobulinas – especial cuidado com o transporte e manipulação a ~37ºC. Devido aos falsos negativos que podem surgir por colheita incorreta, em caso de elevada suspeita clínica a determinação deve ser repetida;
  - Fator reumatoide, anticorpos anti-nucleares, doseamento do complemento, imunoeletroforese sangue periférico;
  - Segundo suspeita clínica de outra patologia AI associada, podem sem solicitados.
- Serologias víricas: VHB (agHbs e acHbs) e VHC. Em caso positividade anticorpos anti-VHC, deve ser feita a determinação da carga viral e genótipo.

Eletrocardiograma de 12 derivações

Radiografia torácica póstero-anterior e lateral

Os seguintes ECD deverão ser realizados de acordo com o(s) órgão(s) envolvido(s):

- Devido a prevalência elevada de infeção por VHC, nos casos de **alterações da bioquímica hepática** deverá ser pedida ecografia e, em função dos achados, ponderar biópsia hepática;
- A **biópsia renal** encontra-se indicada nas seguintes situações (e após despiste de outras causas):
  - Elevação creatinina sérica em 2 determinações;
  - Proteinúria >500 mg/24 horas em 2 ocasiões;
  - Hematúria (após despiste de outras causas, nomeadamente infeção);
- Se existem dados clínicos sugestivos de afetação do **sistema nervoso periférico**, deverá ser realizada eletromiografia (EMG) e biópsia de nervo periférico;
- No caso de **sintomatologia respiratória ou alterações na radiografia torácica**, deverão ser solicitadas PFR e TC Tórax alta resolução;

- Na suspeita de neoplasia hematológica, deverão considerar-se os seguintes exames consoante a clínica: TC toraco-abdominal, aspirado medula óssea, biópsia de medula óssea, biópsia ganglionar ou de outros tecidos envolvidos.

Tratamento

- O tratamento da crioglobulinemia depende da etiologia, do tipo de manifestação clínica e sua gravidade.

Crioglobulinemia tipo I

- **Uma vez que a CG tipo I acompanha invariavelmente o mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström e processos linfoproliferativos, o tratamento centra-se na abordagem da neoplasia subjacente. No entanto, em termos gerais, recomenda-se:**
  - Caso a presença de crioglobulinas não acarretem sintomas, não é necessário tratamento adicional;
  - No caso da sua presença causar sintomas como insuficiência vascular por intolerância ao frio, ou manifestações clínicas por hiperviscosidade (fenómenos trombóticos, hemorrágicos, envolvimento SNC,...) pode estar indicada a plasmafererese para remoção da crioproteína até ao controlo da doença de base.

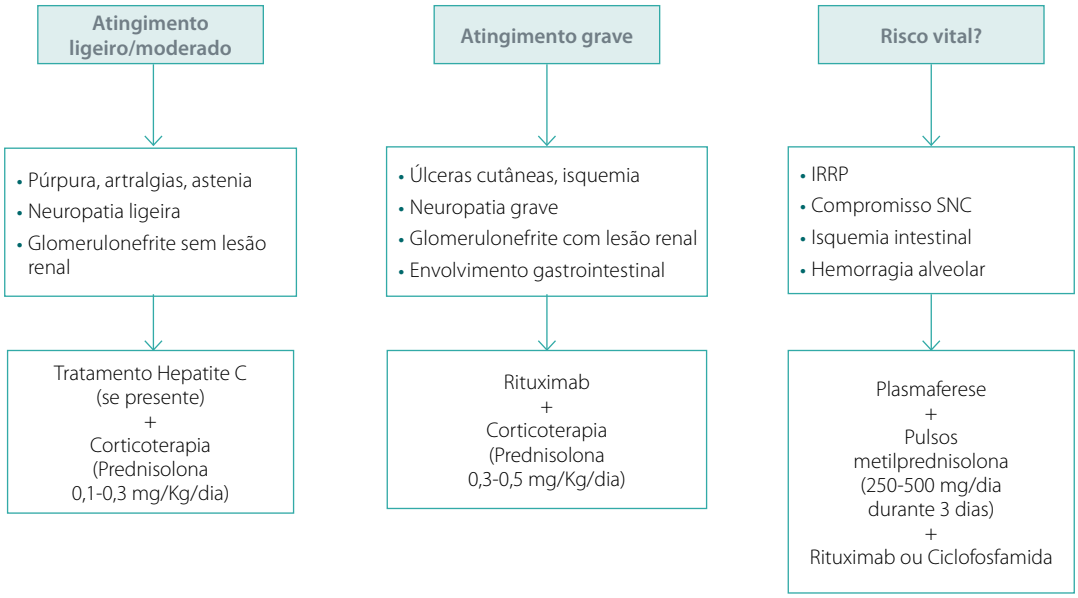
Crioglobulinemia mista

- Nos casos não associados a VHC, o objetivo passa pelo controlo dos sintomas com tratamento imunossupressor ou plasmaferese.
- Nos casos associados a VHC a abordagem passa pelo tratamento da patologia subjacente, que ocasiona por sua vez o desaparecimento dos sintomas da vasculite crioglobulinémica.

Individualização da terapêutica

- Deve ser feita uma avaliação do prognóstico e do potencial de morbimortalidade do processo vasculítico, e o tratamento escalonado segundo esta estratificação, como explanado da Figura 1.

Figura 1. Tratamento estratificado da crioglobulinemia segundo a gravidade do atingimento da patologia.



Seguimento

- **Doentes sintomáticos:** seguimento mensal com estudo analítico base, sedimento urinário e imunologia básica (crioglobulinas, fator reumatoide e complemento). Tentativa de reduzir paulatinamente o tratamento imunosspuressor até à dose mínima eficaz.
- **Doentes assintomáticos:** seguimento anual com estudo analítico base, sedimento urinário e imunologia básica (crioglobulinas, fator reumatoide e complemento).

Espondilite Anquilosante

Elsa Meireles (CHEDV)

Introdução

- Forma mais comum de espondiloartropatia (Sp), pertencendo ao grupo das Sp axiais.
- Doença inflamatória crónica com forte predileção pelo esqueleto axial (articulações sacroilíacas e coluna).
- Prevalência varia entre 0,1% a 1,6% na população Europeia.

Epidemiologia

- Mais frequente no homem (*ratio* 2:1 a 3:1).
- Jovens adultos, pico de início dos sintomas entre os 20-30 anos.
- Caucasianos > não caucasianos.

Etiologia

- **Fatores genéticos:** forte associação com o HLA-B27
  - 90-95% dos doentes com espondilite anquilosante (EA) têm HLA–B27+;
  - 1-2% das pessoas com HLA-B27+ desenvolvem EA.
- **Fatores imunológicos:** desencadeado por bactérias gastrointestinais, VIH?
- **Fatores ambientais.**

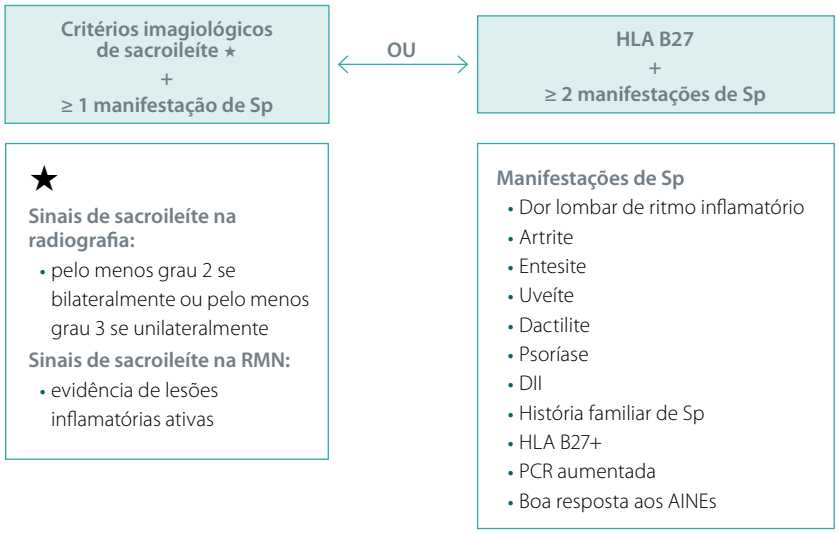
Manifestações clínicas

- **Manifestações articulares axiais em 75%**
  - Dor lombossagrada inflamatória.
- **Manifestações articulares periféricas em 30%**
  - **Entesite:** tendão de Aquiles, fáscia plantar, ombros, articulações costocondral, esterno-manúbrio e esterno-clavicular;
  - **Artrite:** tornozelos, ancas, joelhos, ombros, esternoclavicular, parede torácica, costovertebrais, temporomandibular;
  - **Dactilite** (dedos em salsicha).
- **Manifestações extra-articulares**
  - **Olho:** uveíte anterior unilateral (até 40%);
  - **Cardiovascular: i**nsuficiência aórtica (6-10%), bloqueio de ramo (3-33%);
  - **Gastrointestinal:** doença inflamatória intestinal (DII) (5-10%);
  - **Respiratório:** doença pulmonar restritiva, fibrose pulmonar;
  - **Rins:** nefropatia IgA, amiloidose;
  - **Pele:** psoríase (10%);
  - **Osso:** osteopenia/osteoporose, fraturas;
  - **Coluna vertebral:** subluxação atlantoaxial, síndrome da cauda equina.

Diagnóstico

- Diagnóstico é estabelecido com base em critérios imagiológicos e clínicos (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de classificação preliminares para a vasculite crioglobulinémica.



História clínica típica

- Lombalgia/sacralgia de início insidioso antes dos 40 anos, que melhora com o exercício, piora com o repouso e acorda o doente durante a segunda metade da noite.
- Sintomas há mais de 3 meses.
- Rigidez matinal >30 minutos.
- Dor alternante nas nádegas.
- História familiar (EA, psoríase, DII).

Exame físico

- Sinais de **artrite, entesite, dacilite ou manifestações extra-articulares.**
- **Anormalidades posturais**
  - Hipercifose;
  - Deformidade em flexão do pescoço;
  - Cifose torácica;
  - Perda da normal lordose lombar;
  - Deformidade em flexão das ancas.
- **BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) - avaliação da mobilidade axial, numa pontuação total que varia de 0 a 10, tendo por base alterações clínicas, independentemente da gravidade da doença:**
  - Determinação da distância trago-parede;
  - Flexão lombar (teste de *schober* modificado);
  - Rotação cervical;
  - Flexão lateral;
  - Distância intermaleolar.

Exames laboratoriais

- HLA-B27 +.
- VS e PCR aumentadas em 50-70%, podendo neste caso ser usados para monitorização da atividade da doença.
- Hemograma - nemia normocítica normocrómica.

Exames imagiológicos

- **Rx simples das sacroilíacas ou da bacia, critérios de New York modificados:**
  - **Grau 0:** normal;
  - **Grau 1:** suspeita;
  - **Grau 2:** sacroileíte mínima (áreas localizadas com erosões e esclerose);
  - **Grau 3:** sacroileíte moderada a severa;
  - **Grau 4:** anquilose total.
- **RMN das articulações sacroilíacas/lombar - essencial no diagnóstico precoce**
  - **Inflamação ativa:** osteíte, entesite, capsulite, sinovite;
  - **Inflamação crónica:** erosões, esclerose, deposição de gordura e pontes ósseas/anquilose.
- **TC:** menos sensível, boa para avaliar erosões e anquilose; não indicada para avaliação de rotina das articulações sacroilíacas.
- **Ecografia:** avaliar entesite.

Avaliação da atividade e do impacto da doença

- **BASDAI *(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Ativity Index)*: avaliação da atividade da doença com base em manifestações (6 sintomas) da Sp numa escala visual analógica (EVA) de 0 a 10**
  - Fadiga;
  - Dor na coluna;
  - Dor/tumefação articular periférica;
  - Dor pelo atingimento das enteses;
  - Intensidade da rigidez matinal;
  - Duração da rigidez matinal.

Doença ativa: ≥ 4

O resultado é fruto da soma dos valores das questões 1 a 4, e a média das questões cinco e seis, sendo o resultado obtido dividido por cinco.

- **ASDAS *(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Ativity Score)*: avaliação da atividade da doença com base nas manifestações da Sp numa EVA de 0 a 10, e avaliação de um marcador inflamatório**
  - Dor lombar;
  - Duração da rigidez matinal;
  - Avaliação da atividade de doença pelo doente;
  - Dor/tumefação das articulações periféricas;
  - PCR (mg/L) ou VS (mm/h).

Doença em atividade:
- moderada: ≥ 1,3 e < 2,1
- alta: ≥ 2,1 e < 3,5
- muito alta: ≥ 3,5

O resultado é obtido através da ponderação das variáveis anteriores.

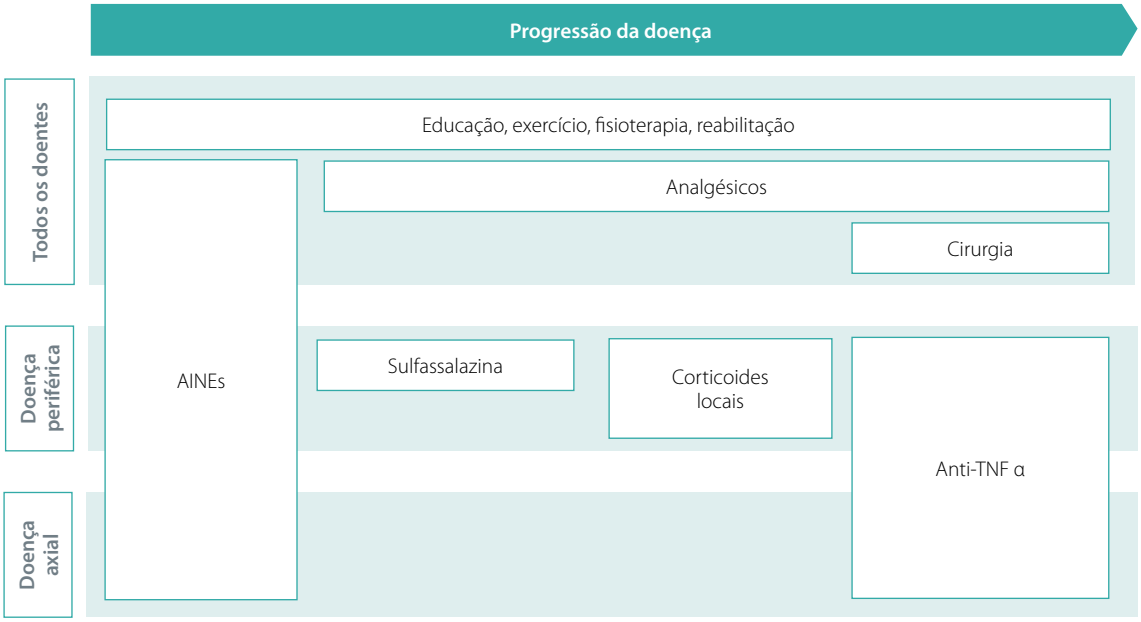
- **BASFI *(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)*: avaliação da capacidade funcional do doente, classificada numa EVA de 0 a 10. Consiste em 10 questões, 8 que estimam a funcionalidade anatómica e 2 que incidem na capacidade para realizar atividades da vida diária**
  - Calçar meias;
  - Dobrar-se para a frente para apanhar uma caneta do chão;
  - Chegar a uma prateleira;
  - Levantar-se de uma cadeira sem braços a sem usar as mãos;
  - Levantar-se do chão sem ajuda, a partir da posição deitado de costas;
  - Manter-se de pé, durante 10 minutos, sem desconforto;

- Subir 12 a 15 degraus sem corrimão/bengala, 1 pé por degrau;
- Olhar por cima do ombro sem virar o corpo;
- Realizar atividades diárias em casa ou no trabalho.

O resultado é dado pela média aritmética dos valores de cada questão.

Tratamento

- **Terapêutica não farmacológica**
  - Educação do doente, exercício físico regular, fisioterapia, reabilitação.
- **Terapêutica farmacológica**
  - **1ª linha:** AINEs (Naproxeno, Diclofenac, Inibidor COX 2)



  - Até 2 AINEs de preferência de classes diferentes e reavaliar em 4 semanas;
  - Parecem interromper a evolução radiográfica, quando administrados em *full* dose;
  - Atenção aos riscos cardiovasculares, renais e gastrointestinais.
- **Analgésicos** (Paracetamol ou Opioides)
  - Considerar se dor residual e AINEs contraindicados, mal tolerados ou insuficientes.
- **Corticoides**
  - Pode ser considerada a administração local;
  - Corticoterapia sistémica sem evidência de benefício na doença axial.
- DMARD *(Disease Modifying Antirheumatic Drugs)*
  - Eficazes no envolvimento periférico e diminuição da rigidez matinal;
  - Eficácia não comprovada na doença exclusivamente axial;
  - **Sulfassalazina:** eficaz se envolvimento periférico; descontinuar se ausência de melhoria após 4-6 meses na dose máxima (3g/dia).

- Anti-TNF α *(Infliximab, Etarnacept, Adalimumab, Golimumab, Certozilumab)*
  - Após falha de tratamento (doença ativa: BASDAI ≥4; ASDAS >2,3 e impressão clínica) com pelo menos 2 AINEs durante 3 meses;
  - Não implica uso prévio ou concomitante de DMARD na doença axial;
  - Eficazes com resposta terapêutica ao fim de 12 semanas;
  - Redução do risco de progressão radiológica;
  - Maior benefício se início precoce;
  - Influência comprovada na modificação da evolução da doença;
  - *Switch* para segundo anti-TNF pode ser benéfico se perda de resposta ou intolerância;
  - **Efeitos adversos:**
    - Infeções;
    - **Reativação de tuberculose:** Infliximab > Adalimumab/Golimumab > Etanercept;
    - **Agravamento de doenças pré-existentes:** doença desmielinizante, neuropática, insuficiência cardíaca, neoplasia, lúpus.
  - **Contraindicados:** hepatite vírica (B e C), neoplasia não em remissão.
- Terapêutica cirúrgica
  - **Artroplastia de substituição da anca:** se evidência radiográfica de envolvimento avançado da anca com dor refratária e incapacidade.
  - **Fusão da coluna cervical:** se subluxação atlantoaxial com disfunção neurológica.

Prognóstico

- Bom na maioria dos doentes com doença ligeira.
- Fatores de mau prognóstico
  - Artrite da anca;
  - Dactilite;
  - Fraca resposta aos AINEs;
  - VS >30 mm/h;
  - Limitação da mobilidade da coluna lombar;
  - Oligoartrite;
  - Início da doença antes dos 16 anos de idade.

Seguimento

- Dependente da gravidade da doença, dos sintomas e da terapêutica em curso.

Artrites Psoriática e Reativa

Patrícia Gomes Pereira, Inês Ferreira (CHLO)

ARTRITE PSORIÁTICA

Introdução

A Artrite Psoriática (AP) é uma entidade inflamatória e crónica, que pertence ao grupo das espondilartropatias. Faz parte deste grupo pela clínica, imunologia, histologia e genética. Tem como características clínicas mais prevalentes o envolvimento periférico (mais comum) e/ou axial, entesite e dactilite. A AP partilha, também, com as outras espondilartropatias, as manifestações extra-articulares, como uveíte ou insuficiência aórtica. Pode ser difícil de distinguir esta entidade das outras espondilartropatias, pelo que o diagnóstico definitivo se baseia, muitas vezes, na presença de psoríase cutânea ou história familiar de psoríase.

Epidemiologia

A psoríase é uma doença dermatológica comum na população caucasiana (1-3% de prevalência), com lesões em placa e deformações nas unhas. Afeta igualmente homens e mulheres. Cerca de 10-20% dos doentes têm AP associada. A AP começa, normalmente, entre os 30 e os 50 anos, mas pode começar na infância. Estima-se que existam em Portugal cerca de 10.000 doentes.

Etiologia

A etiologia da Artrite Psoriática ainda não foi identificada, mas há evidências que sugerem a associação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Não é uma doença hereditária mas existe predisposição familiar estimando-se que 40% dos doentes com psoríase ou AP tenham um parente em primeiro grau com a doença. A presença dos antigénios HLA-B27 e B39 parece influenciar a sua gravidade e evolução.

Foram identificadas inúmeras alterações imunitárias, como a elevada concentração de citocinas, interleucinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8) e fator de necrose tumoral α (TNFα) nas sinoviais das articulações envolvidas.

Diversos fatores ambientais têm sido implicados na origem da psoríase e da AP, incluindo infeções bacterianas ou virais, traumatismos e *stress*. A infeção pelo vírus da Imunodeficiência Humana pode acompanhar-se de uma forma explosiva e grave de AP.

Manifestações clínicas

Manifestações clínicas

A AP é uma entidade de apresentação heterógenea, pelo que as manifestações articulares podem assumir cinco formas diferentes, podendo o envolvimento axial associar-se a qualquer um dos quadros.

- **Oligoartrite assimétrica (70%)**

É a forma mais frequente de AP. Caracteriza-se por envolver duas a quatro articulações de forma assimétrica, principalmente ao nível das interfalângicas proximais, interfalângicas distais e pelas metatarsofalângicas. Contudo, qualquer articulação pode ser afetada. Associa-se com frequência a dactilite e entesite.

- **Poliartrite simétrica AR-like (15%)**

É muito semelhante à Artrite Reumatoide, com distinção difícil.

- **Espondilartropatia (5%)**

A AP exibe, caracteristicamente, sacroileíte assimétrica isolada em 33% dos casos e associada a espondilite descontínua nos restantes. A presença de sacroileíte e sindesmófitos assimétricos, que não envolvem as vertebras de modo contínuo, envolvendo mais frequentemente a zona cervical e menos a lombar, são características da AP. A espondilite é frequentemente assintomática e é menos limitante do que na espondilite anquilosante. Está muitas vezes associada a artrite periférica (nomeadamente distal), entesopatia (particularmente do tendão de Aquiles), dactilite e uveíte.

- **Artrite distal (5%)**

Com o envolvimento preferencial ou exclusivo das articulações interfalângicas distais. Esta forma é mais frequente no sexo masculino e está particularmente associada a lesões de psoríase das unhas.

- **Artrite mutilante (5%)**

Esta forma é caracterizada por uma artrite rapidamente deformante e destrutiva. Atinge mais frequentemente as metacarpofalângicas e as interfalângicas proximais.

As duas últimas são consideradas as mais específicas de AP.

A psoríase cutânea, normalmente, antecede o aparecimento da artrite. No entanto, o aparecimento inaugural simultâneo acontece em 20% dos casos e, em 15%, a artrite precede o diagnóstico de psoríase cutânea. Neste último caso, o diagnóstico pode ser mais difícil, sendo essencial a atenção a lesões cutâneas ou ungueais discretas.

Na maioria dos casos, as exacerbações ou remissões cutâneas e articulares ocorrem com pouca ou nenhuma relação entre si e não há relação entre a severidade encontrada no envolvimento cutâneo e articular.

As articulações afetadas caracterizam-se por dor e rigidez matinal, acentuada pela imobilidade prolongada e aliviada pela atividade física. Observa-se não só sensibilidade da articulação, como também das estruturas circundantes, como tendões e ligamentos. A hipersensibilidade articular é menos exuberante quando comparada com outras artropatias, como a Artrite Reumatoide, e, portanto, muitas vezes há deformação articular sem artralgias significativas.

O cansaço é também uma das manifestações mais vezes referidas pelos doentes.

A uveíte é outra manifestação extra-articular das espondiloartropatias. No caso da AP tende a ser crónica, bilateral e a afetar os elementos posteriores do olho.

A AP está frequentemente associada a lesões ungueais diversas, incluindo o "pitting ungueal", onicólise, hiperqueratose ungueal, hemorragias e leuconiquia. O envolvimento ungueal correlaciona-se com a gravidade da doença, sendo mais comum a associação com o padrão de artrite distal.

A entesite é muito típica das espondilartropatias e caracteriza-se pela inflamação dos tendões, ligamentos e cápsula articular. As áreas mais afetadas incluem tendão de Aquiles, fáscia plantar, ligamentos da pélvis, tórax e esqueleto axial.

A dactilite é também uma característica muito típica da AP e pode ser sinónimo de gravidade da doença. Consiste em inflamação e edema difuso dos tecidos moles dos dedos entre a articulação metacarpofalângica e as interfalângicas.

Manifestações radiológicas

Radiologicamente, a AP é caracterizada por erosões com início na margem e progressão para o centro articular, formação óssea justa-articular, lise óssea e periostite. Devido à lise óssea pode ocorrer fusão das articulações que, radiologicamente, se traduz por anquilose e "pencil in cup". A nível axial podem ser encontradas alterações compatíveis com sacroileíte, espondilite e sindesmófitos.

Diagnóstico

O diagnóstico de AP é baseado na clínica e nas manifestações radiológicas.

Critérios de classificação

Os critérios CASPAR de 2000 (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) têm sensibilidade de 91% e especificidade de 99%. São critérios que usam parâmetros clínicos, dermatológicos e radiológicos, sendo a sua maior limitação a aplicação no estado inicial da doença.

- **O diagnóstico de AP é assumido se a soma dos pontos for maior ou igual a 3.**
  - Psoríase ativa – 2 pontos
  - História pessoal de psoríase, caso não tenha psoríase ativa – 1 ponto
  - História familiar de psoríase, caso 1 e 2 não estejam presentes – 1 ponto
  - Dactilite – 1 ponto
  - Osteossíntese justa-articular – 1 ponto
  - Fator reumatoide negativo – 1 ponto
  - Psoríase ungueal – 1 ponto

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da AP faz-se com as restantes espondilartropatias (Espondilite anquilosante, Espodilartropatia enteropática, Artrite reativa, Espondilartropatia indiferenciada) e com quadros de oligoartrite (Gota) ou poliartrite, como por exemplo a Artrite reumatoide.

Primeira consulta

Anamnese

Caracterizar exaustivamente os sintomas apresentados, nomeadamente em relação à dor e inflamação articulares, topografia e número, forma de instalação, evolução ao longo do dia e fatores de alívio ou agravamento da dor. Questionar acerca de sintomas característicos de outras doenças autoimunes, alterações cutâneas, oculares, gastrointestinais ou história de infeção recente. Perguntar ativamente por sintomas de entesite ou dactilite. Questionar acerca dos antecedentes pessoais e familiares.

Exame objetivo

O exame físico completo, com particular ênfase no exame osteoarticular e cutâneo. Palpação articular completa e minuciosa, com contagem das articulações dolorosas e tumefactas. Ter especialmente atenção às zonas menos óbvias de aparecimento de placas de psoríase; as placas localizam-se mais frequentemente no couro cabeludo, cotovelos e joelhos, mas podem surgir em qualquer parte do corpo, incluindo o pavilhão auricular, sulco internadegueiro, umbigo, palmas das mãos ou plantas dos pés. Devem também ser observadas com atenção as unhas das mãos e pés.

Exames complementares de diagnóstico

- Exames laboratoriais
  - Não existem testes específicos para AP, mas devem ser pedidos:
    - **Hemograma** – pode revelar uma anemia de doença crónica/inflamatória
    - **VS e PCR** - geralmente elevadas
    - **ANA** – normalmente com título baixo, podendo ser observados em metade dos indivíduos
    - **Fator reumatoide** – geralmente negativo; pode ser positivo em cerca de 10% dos doentes, embora habitualmente em título baixo; Anti-CCP – geralmente negativo, mas observados em cerca de 15% das AP e mais frequentemente associados ao subtipo mutilante
    - **HLA B27 e B39**
    - **Enzimas de cito-colestase e função renal** – indispensáveis para iniciar e controlar diversos tratamentos farmacológicos
- Outros exames
  - **Radiografia convencional das mãos e pés, coluna cervical, dorsal e lombar e sacroilíacas** - mandatórias para avaliação e monitorização
  - **Ecografia articular** – ajuda na caracterização do derrame articular, proliferação sinovial, rutura de tendões, entesite e erosão óssea
  - **RM** – muito sensível na deteção precoce de envolvimento axial, até mesmo as formas subclínicas – sacroilíete e espondilite

Tratamento

Em relação ao tratamento, as recomendações propõem uma escalada terapêutica, iniciando com AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), seguido por DMARDs (*disease modifying antireumathic drugs*), sendo o Metotrexato (MTX) o fármaco de eleição, e por último biológicos - anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab e golimumab).

Neste algoritmo o médico deve ter em consideração os fatores prognósticos, a toxicidade e a resposta inadequada ao fármaco do nível anterior.

Figura 1. Adaptado das *guidelines* para o tratamento da artrite psoriática GRAPPA *(Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*).

Artrite Periférica	Doença Cutânea e Ungueal	Doença Axial	Dactilite	Entesite
• AINEs • Corticoides Intra-articulares • DMARD (MTX, CsA, SSZ, LEF) • Biológicos (Anti-TNF)	• Tópicos • PUVA/UVB • Sistémicos (MTX, CsA) • Biológicos (Anti-TNF)	• AINEs • Fisioterapia • Biológicos (Anti-TNF)	• AINEs • Injeção de corticoide local • Biológicos (Anti-TNF)	• AINEs • Injeção de corticoide local • Biológicos (Anti-TNF)

Normalmente, quando o tratamento com DMARDS *standard*, como o MTX, ciclosporina, sulfassalazina ou leflunomida, falhou depois de um período de 4 a 6 meses, as recomendações para iniciar um anti-TNF assentam na atividade da doença com pelo menos 3 articulações dolorosas e tumefactas. No entanto, em casos de monoartrite ou oligoartrite refratária ao tratamento, a escalada terapêutica para anti-TNF deve também ser considerada.

A decisão de tratamento em doentes com doença severa com dactilite e entesite predominantes tem que ser feita caso a caso, mas é consensual que os anti-TNF podem ser uma primeira escolha.

Em casos de doença predominantemente axial, a terapêutica inicial são também os AINEs e fisioterapia, sendo o segundo passo a escalada terapêutica para anti-TNF, já que os DMARDs clássicos não têm eficácia provada nas espondilartropatias, podendo a sulfassalazina ser tentada antes de iniciar terapêutica biológica em doentes com BASDAI >4.

A resposta ao tratamento com anti-TNF deve ser avaliada ao fim de 12 semanas, com as manifestações reumatológicas a ter uma resposta mais precoce que as cutâneas ou ungueais.

Existem novos tratamentos biológicos ou em estudo como o Ustekinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab, Abatacept, Apremilast e Tofacitinib.

As manifestações cutâneas da psoríase normalmente respondem bem aos corticoides locais e a PUVA (psoraleno e UVA). No caso da AP, os AINEs e as injeções de corticoide local são eficazes nas manifestações mono ou oligoarticulares, mas não têm influência na doença dermatológica. A Leflunomida é também eficaz na psoríase e artrite periférica, mas não tem resultado a nível axial.

Os anti-TNF são eficazes na psoríase a nível cutâneo e ungueal. Às vezes, do tratamento de espondiloartopatias com anti-TNF, resultam manifestações paradoxais da psoríase *de novo*, como pustulose palmoplantar.

Seguimento e prognóstico

A atividade da psoríase é medida em 6 domínios: a atividade das articulações periféricas, da pele, a dor, a avaliação geral do doente, a funcionalidade física e a qualidade de vida. Existem outros fatores a ter em conta como: doença axial, dactilite, entesite, cansaço, doença ungueal, atividade radiográfica, apreciação global do médico e os reagentes de fase aguda.

As ferramentas de avaliação escolhidas pelo clínico dependem se a manifestação é preferencialmente periférica ou axial. Existem também medidas de avaliação de atividade cutânea, para entesite e dactilite.

Figura 2. Ferramentas de avaliação para artrite psoriática.

Medidas	Ferramentas Específicas
Avaliação articular periférica	Contagem de articulações dolorosas/tumefactas (com extensão às IFD)
Avaliação articular axial	ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI
Medidas e critérios de resposta para artrite psoriática	DAS/DAS28, DAPSA, CPDAI, PASDAS, AMDF, PsAJAI e critérios de resposta ACR e PsARC
Avaliação cutânea	PASI, BSA
Avaliação de entesite	Mander, MASES, Leeds, Berlin, SPARCC, 4-*point*
Avaliação de dactilite	Leeds, presente/ausente, agudo/crónico
Avaliação global pelo doente	VAS (global, cutâneo + articular)
Avaliação global pelo médico	VAS (global, cutâneo + articular)
Função/HRQoL	HAQ, SF-36, PsAQoL, DLQI

ACR: *American College of Rheumathology*; AMDF: *Arithmetic Mean of Desirability Functions*; ASDAS: *Ankylosing Spondilytis Disease Ativity Score*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondilytis Disease Ativity Index*; BASFI: *Bath Ankylosing Spondilytis Functional Index*; BASMI: *Bath Ankylosing Spondilytis Metrology Index*; BSA: *Body Surface Area;* CPDAI: *Compostite Psoriatic Disease Ativity Index;* DAPSA: *Disease Ativity in Psoriatic Arthritis;* DAS: *Disease Ativity Score;* HAQ: *Health Assessment Questionnaire;* HRQoL: *Health Related Quality of Life;* MASES: *Maastricht Ankylosing Spondilytis Enthesitis Score;* PASDAS: *Psoriatic Arthritis Disease Ativity Score;* PASI: *Psoriasis Area and Severity Index;* PsAJAI: *Psoriatic Arthritis Joint Ativity Index;* PsAQoL: *Psoriatic Arthritis Quality of Life;* PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria;* SF-36: *36-Item Short Form Health Survey;* SPARCC: *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada;* VAS: *Visual Analogue Scale.*

Para definir baixa atividade da doença, foram propostos e validados por Coates *et al* (2010). os critérios MDA (*minimal disease ativity*). Os doentes são classificados como tendo uma doença de baixa atividade se cumprirem 5 de 7 critérios: contagem de articulações tumefactas de 1 ou menos; contagem de articulações dolorosas de 1 ou menos; PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) menor ou igual a 1 ou área corporal menor ou igual a 3; *score* VAS (*Visual Analogue Scale*) de dor menor ou igual a 15; avaliação global da atividade menor ou igual a 20; *score* HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) menor ou igual a 0,5; e pontos de entese menor que 1.

Apesar de haver pouca evidência acerca da frequência ótima de monitorização deve-se avaliar os doentes de 3 em 3 meses e, se a doença estiver em remissão ou com atividade mínima, devem ser avaliados de 6 em 6 meses.

Em caso de envolvimento cutâneo, é importante a avaliação por Dermatologia.

ARTRITE REATIVA

Introdução, epidemiologia e etiologia

A Artrite Reativa constitui parte do grupo das espondiloartropatias e é uma entidade relativamente rara, que afeta de igual modo homens e mulheres na idade adulta.

É descrita como uma artrite assética periférica que se apresenta uma a quatro semanas após uma infeção, geralmente genitourinária por *Chlamydia trachomatis* ou enterite a um Gram negativo como a *Shigella, Salmonella, Yersinia* ou *Campylobacter*. A infeção por *Chlamydia trachomatis*, nos países desenvolvidos, e as enterites, nos países menos desenvolvidos, são reconhecidas como fatores desencadeantes mais comuns. Contudo, em cerca de 25% dos casos, o fator desencadeante é desconhecido.

Manifestações clínicas

Na artrite reativa, as principais manifestações osteoarticulares são a artrite (tipicamente, oligoartrite, aguda e assimétrica, que pode envolver os membros inferiores, superiores e por vezes pequenas articulações), entesites, dactilites e pode ocorrer sacroileíte. As principais manifestações extra-articulares são a inflamação ocular (conjuntivite ou irite), lesões mucocutâneas, uretrite e em casos mais raros cardite.

A tríade artrite, conjuntivite e uretrite é chamada de artrite reativa clássica ou síndrome de Reiter, mas apenas ocorre numa pequena percentagem de doentes.

Diagnóstico

O diagnóstico da artrite reativa é clínico, não havendo um teste diagnóstico definitivo nem critérios diagnósticos. O diagnóstico pode ser feito num doente com sintomas articulares típicos e com história de infeção genitourinária ou enterite recente, na ausência de outro diagnóstico mais provável. A ausência de isolamento de um microrganismo não impossibilita o diagnóstico.

O **diagnóstico diferencial** é feito com outras patologias com manifestações clínicas semelhantes, nomeadamente outras espondilartropatias, artrites por depósitos de cristais (como gota), outras poliartrites inflamatórias (como a artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistémico) ou ainda artrites infecciosas como a artrite séptica, pós-estreptocócica, doença de Lyme, entre outras.

Primeira consulta

Anamnese

Deve ser feita uma caracterização exaustiva dos sintomas, nomeadamente dos musculoesqueléticos, de forma a fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias. A anamnese também deve ser dirigida para a identificação de infeção prévia ou concomitante, especialmente uretrite ou diarreia.

Exame físico

Exame osteomuscular exaustivo. O restante exame objetivo deve ser feito no sentido de excluir sinais característicos de patologias que fazem diagnóstico diferencial com artrite reativa.

Métodos complementares de diagnóstico

- Culturas de fezes para *Salmonella, Shigella, Campylobacter* e *Yersinia* podem confirmar uma infeção recente ou concomitante. Contudo a negatividade deste teste não exclui o diagnóstico;
- Culturas de urina e de exsudado genital podem detetar infeção a *Chlamydia trachomatis*;
- Os reagentes de fase aguda (VS, PCR) podem estar elevados;
- HLA-B27, que é positivo em 30-50% dos doentes com artrite reativa;
- Na presença de edema articular, deverá ser efetuada artrocentese com análise do líquido sinovial. Habitualmente, este é de características inflamatórias com predomínio de polimorfonucleares na fase aguda e de linfócitos na fase crónica;
- As imagens radiológicas são inespecíficas, servindo apenas para afastar outros diagnósticos;
- Deve ser realizado estudo imunológico para excluir outras poliartrites inflamatórias, nomeadamente fator reumatoide e anti-CCP para excluir artrite reumatoide.

Tratamento

No caso da artrite reativa, os AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) também são o pilar do tratamento, podendo ser suplementados por injeções articulares com corticoides, sendo que não há registos de ativação de infeções articulares latentes. Nos doentes cuja resposta a AINEs e corticoides intra-articulares foi inadequada, ou nos quais um maior número de articulações foi afetado, uma dose baixa a moderada de corticoides orais, em desmame até à dose mínima necessária para controlar os sintomas, pode ser tentada.

Os dados para o uso de DMARDs são limitados, visto que, na maioria dos doentes, a artrite reativa é uma doença autolimitada e este tipo de tratamentos só deve ser considerado se a artrite cronificar e persistir por mais de 4 a 6 meses.

Alguns casos e pequenos estudos demonstraram eficácia dos anti-TNF no tratamento da artrite reativa refratária ao tratamento convencional, sem reativação da infeção desencadeante.

Sendo a artrite reativa desencadeada por uma infeção urogenital ou gastrointestinal precedente, coloca-se a questão de se será benéfico realizar tratamentos antibióticos. No entanto, nenhum regime provou eficácia. Apenas quando há isolamento de *Chlamydia trachomatis* no trato urogenital é que esta infeção deverá ser tratada com antibiótico durante 10-14 dias para prevenir recaídas da artrite.

Prognóstico

O curso clínico da artrite reativa varia de acordo com o microrganismo infeccioso desencadeante e com fatores genéticos (nomeadamente, a presença de HLAB27). A duração média da artrite é de 4-5 meses, mas 66% dos doentes mantêm mialgias ligeiras a moderadas por mais de 1 ano. A refratariedade é mais comum em doentes com artrite reativa induzida por *Chlamydia*. Cerca de 15 a 30% dos doentes desenvolve artrite periférica crónica (duração superior a 6 meses) ou recorrente, sacroileíte ou espondilite, sendo que a maioria destes doentes têm história familiar de espondiloartropatia ou são HLA-B27.

Imunodeficiência Comum Variável

Ana Raquel Freitas (CHEDV)

Introdução/Epidemiologia

A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é a forma mais comum de deficiência grave de anticorpos, que afeta crianças e adultos. É caracterizada pela perturbação da diferenciação dos linfócitos B com consequente perturbação da produção de imunoglobulinas.

A IDCV define-se por uma redução acentuada das concentrações séricas de imunoglobulina G (IgG) em associação a redução da imunoglobulina A (IgA) e/ou imunoglobulina M (IgM), resposta escassa ou ausente à imunização e ausência de outro estado de imunodeficiência. Em vez de uma doença isolada, trata-se de uma variedade de síndromes caracterizadas por hipogamaglobulinemia, resultantes de múltiplos defeitos genéticos, na sua grande maioria ainda não identificados.

Estima-se que afete 1 em cada 25.000 indivíduos. Por vezes diagnostica-se na infância, mas mais frequentemente após a puberdade; na maioria dos doentes estabelece-se o diagnóstico entre os 20 e os 45 anos. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 5-7 anos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são variadas, mas as infeções bacterianas recorrentes do trato respiratório são as mais frequentes. Adicionalmente, os doentes apresentam uma desregulação do sistema imune que pode resultar em manifestações autoimunes, distúrbios inflamatórios e doenças neoplásicas.

Tabela 1. Manifestações clínicas da Imunodeficiência Comum Variável.

Infeções • Podem ser a única manifestação da doença • Infeções oportunistas por vírus e fungos são raras; podem relacionar-se com disfunção de linfócitos T (expressão variável na IDCV)	1. Infeções sino-pulmonares: • Pneumonia, bronquite, sinusite, otite, conjuntivite • Podem ser agudas, crónicas ou recorrentes • Particularmente por bactérias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*) ou espécie *Mycoplasma* 2. Infeções gastrintestinais: • Podem ser causa de diarreia aguda ou crónica • Norovírus, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, Citomegalovírus, *Cryptosporidium* • Giardíase crónica pode condicionar diarreia crónica, malabsorção e/ou perda ponderal 3. Artrite séptica: geralmente por *Streptococcus* ou *Mycoplasma* 4. Meningite bacteriana

Tabela 1. Manifestações clínicas da Imunodeficiência Comum Variável.

Doença pulmonar crónica (30-50%) • Presente em 1/3 dos doentes no momento do diagnóstico	1. Doença obstrutiva: • Pode associar-se a asma, bronquiectasias ou outras manifestações pulmonares • Bronquiectasias resultam de infeções pulmonares recorrentes associadas a distúrbios da resposta inflamatória 2. Doença restritiva: • Resulta de processo inflamatório com presença de infiltrado linfocítico, granulomatoso ou ambos • Manifesta-se radiologicamente com padrão intersticial de infiltrado reticular, nodular ou opacidades em vidro despolido 3. Doença granulomatosa 4. Bronquiolite folicular 5. Hiperplasia linfoide 6. Pneumonia intersticial linfoide
Doença gastrintestinal (10-20%) • Pode ser a primeira manifestação; • Diarreia +/- má-absorção e perda ponderal; • Podem ocorrer défices vitamínicos e desequilíbrios iónicos.	1. Doença inflamatória intestinal; semelhante a colite ulcerosa, proctite ulcerada, doença de Crohn ou colite microscópica 2. Doença celíaca-like 3. Hiperplasia nodular linfoide 4. Anemia perniciosa 5. Sobrecrescimento bacteriano 6. Enteropatia perdedora de proteínas 7. Malabsorção 8. Linfoma gastrintestinal
Doença autoimune (~25%) • Manifestação de desregulação do sistema imunitário • Pode ser a forma de apresentação • Associada a menor predisposição para infeções recorrentes; mais frequentemente enteropatia	1. Anemia hemolítica autoimune 2. Trombocitopenia imune 3. Artrite reumatoide e artrite reumatoide-*like* 4. Anemia perniciosa 5. Tiroidite autoimune 6. Vitiligo
Infiltração granulomatosa (8-20%) • Granulomas não caseosos em órgãos sólidos ou linfoides, nomeadamente pulmão, gânglios linfáticos, baço, fígado, intestino, cérebro, olhos ou pele • Manifestações comuns: linfadenopatia, esplenomegalia e sintomas pulmonares • Podem ocorrer manifestações sarcoide-*like* com infiltração granulomatosa do fígado, pulmões e gânglios linfáticos, com níveis variáveis de enzima de conversão da angiotensina (ECA)	
Doença alérgica • Especialmente rinite alérgica e asma • Podem ser de difícil diagnóstico por níveis de imunoglobulina E (IgE) baixos ou indetetáveis e testes cutâneos muitas vezes negativos, embora *in vivo* se manifeste a reatividade ao alergénio	
Linfadenopatia/esplenomegalia • Associa-se a infiltração granulomatosa	
Doença hepática (10%) • Geralmente associa-se a elevação da fosfatase alcalina • Pode ainda associar-se a Hepatite por vírus B e C, colangite biliar primária e doença granulomatosa • Pode ocorrer hipertensão portal idiopática não cirrótica; mais frequentemente associada a manifestações autoimunes e enteropatia	
Neoplasias (risco relativo de qualquer neoplasia de 1.8) • Linfoma não-*Hodgkin*: o mais comum, com risco de cerca de 2-8% ao longo da vida • Neoplasia gástrica: também associado a anemia perniciosa e infeção por *Helicobacter pylori*	

Diagnóstico

Tabela 2. Dados clínicos de suspeição de imunodeficiência primária no adulto.

Infeções

1. Infeções recorrentes: ≥4 infeções que necessitem de antibioterapia em 1 ano (otite, bronquite, sinusite, pneumonia).
2. Maior gravidade: ≥2 infeções bacterianas graves (osteomielite, meningite, septicemia, celulite).
3. ≥2 Pneumonias com confirmação radiológica em 3 anos.
4. Uma infeção recorrente, de resolução lenta, ou que necessita de tratamento antibiótico prolongado (mais que o habitual).
5. Infeções por microrganismos oportunistas ou em localizações atípicas.
6. História familiar de IDP ou infeções em familiares diretos.

Sinais de alerta:

- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) não atribuível a tabagismo
- Infeções granulomatosas
- Abcessos e infeções piogénicas

Atopia

- Rinite
- Asma
- Eczema atópico
- Diarreia e malabsorção
- Angioedema

Fenómenos autoimunes

- Lúpus eritematoso sistémico-*like*
- Anemia hemolítica autoimune
- Púrpura trombocitopenia idiopática
- Síndrome de Evans
- Síndrome de Sjögren
- Hepatite crónica ativa
- *Miastenia gravis*
- Doença inflamatória intestinal
- Artrite reumatoide
- Miopatia inflamatória
- Vasculite
- Poliendocrinopatia
- Vitiligo
- Anemia perniciosa

Suscetibilidade a neoplasias

- Doenças linfoproliferativas
- Adenocarcinoma gástrico
- Carcinoma de células renais
- Seminoma
- Carcinoma intraepitelial (infeção recorrente por papiloma vírus)

Fenómenos autoinflamatórios

- Febre recorrente
- Inflamação das serosas estéril: peritonite, pleurite, pericardite
- Inflamação sinovial estéril: artralgias, artrite
- Lesões cutâneas estéreis
- Perturbação neurológica: meningite, papiledema
- Perturbação ocular: conjuntivite, uveíte, edema periorbital

Outras

- Malformações sindrómicas: malformações cutâneas, traços dismórficos, osteoesqueléticas

Em todos os doentes com suspeita clínica de IDCV (tabela 2) deve realizar-se:

- **História clínica completa** com especial interesse para os dados sugestivos de Imunodeficiência Primária (IDP) (tabela 2). História familiar pormenorizada com o objetivo de investigar nos familiares dados sugestivos de IDP
- **Exame objetivo completo por aparelhos e sistemas**, com exploração minuciosa da pele, mucosas, territórios ganglionares periféricos e trato respiratório

Exames complementares de diagnóstico

- **Velocidade de sedimentação eritrocitária e proteína C reativa.**
- **Hemograma** (com contagem de neutrófilos e linfócitos).
- **Bioquímica:** glicose, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, AST, ALT, gama-glutamitransferase (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubina, LDH, creatinina-cinase, proteínas totais, albumina, proteinograma, sódio, potássio, cálcio, fósforo.
- **Estudo de urina** (urina tipo II e sedimento urinário).
- **Estudo da coagulação**
  - Geralmente sem alterações, embora possa ocorrer diminuição da albumina, proteínas totais e linfopenia;
- **Proteína C reativa:** elevada com as intercorrências infecciosas;
- **Transaminases hepáticas** podem estar elevadas; nesse caso devem ser monitorizadas.
- **Quantificação de imunoglobulinas:** IgG, IgA, IgM
  - IgG inferior ao limite inferior do normal e geralmente inferior a 400 mg/dl;
  - IgA e/ou IgM inferiores ao limite inferior do normal;
  - Metade dos doentes com imunoglobulinas indetetáveis;
  - O doseamento deve ser repetido para confirmação; em caso de doença concomitante que condicione níveis baixos de imunoglobulina (por exemplo, síndrome nefrótica ou enteropatia perdedora de proteínas), o doseamento deve ser repetido 3 meses depois da sua resolução. Não é expectável que uma infeção aguda ou um ciclo curto de corticosteroides altere significativamente os níveis de imunoglobulinas.

Se confirmada hipogamaglobulinemia

- **Resposta vacinal:** deve ser testada em todos os doentes exceto se IgG <200 mg/dl ou indetetável, assumindo-se que será deficiente
  - Indução de resposta imunitária face a **antigénios proteicos**:
    - Em doentes previamente vacinados para tétano/difteria, dosear os níveis de IgG específicos; se forem baixos (ou indivíduos não vacinados), administrar a vacina e 3 semanas depois realizar nova determinação de anticorpos
  - Indução de resposta imunitária face a **antigénios polissacáridos**:
    - Determinação do valor de anticorpos IgG contra serótipos dos polissacáridos da vacina pneumocócica, pré e pós-vacinal

Exames adicionais (não necessários para o diagnóstico)

- **Citometria de fluxo:** embora os níveis de linfócitos B e T possam ser normais, é comum uma redução do número de linfócitos B memória.
- **Análise molecular:** pode ser útil se existem outros membros da família afetados ou para exclusão de outras imunodeficiências com defeito genético conhecido.

Critérios de diagnóstico (necessário cumprir todos)

- Redução significativa das concentrações séricas de IgG
- Redução das concentrações séricas de IgA e/ou IgM
- Resposta escassa ou ausente à imunização
- Exclusão de outro estado de imunodeficiência (trata-se de diagnóstico de exclusão)

Diagnóstico diferencial

Tabela 3. Diagnóstico diferencial da Imunodeficiência Comum Variável.	
Hipogamaglobulinemia secundária (mais comum no adulto)	**Hipogamaglobulinemia primária**
1. Fármacos: • Imunossupressores (corticosteroides, rituximab) • Antiepilépticos 2. Neoplasias ou condições pré-malignas: • Leucemia linfocítica crónica • Linfoma • Mieloma múltiplo • Macroglobulinemia de Waldenstrom 3. Doença sistémica que condicione supressão medular 4. Timoma com hipogamaglobulinemia 5. Enteropatia perdedora de proteínas 6. Linfangiectasias intestinais 7. Síndrome nefrótica 8. Queimadura ou trauma com perdas excessivas de fluídos	1. Deficiência de subclasses de IgG 2. Síndromes de hiperimunoglobulina M (Hiper-IgM) 3. Imunodeficiências combinadas

Tratamento

Imunoglobulinas

O pilar da terapêutica da IDCV é a reposição de imunoglobulinas (IG); esta modifica o percurso da doença por reduzir a gravidade e recorrência das infeções e suas complicações.

A IDCV inclui doentes com vários graus de depleção de anticorpos. Para aqueles com comprometimento severo da produção de anticorpos e ausência de resposta a vacinas proteicas ou polissacáridas, é necessária reposição de imunoglobulinas. Nos doentes com níveis séricos de IgG mais elevados e compromisso ligeiros da resposta a algumas vacinas, a reposição de imunoglobulinas pode ser protelada.

- **Infeções:** o tratamento de reposição de IG diminui drasticamente e de forma imediata o número de infeções, a necessidade de antibioterapia e internamento; contudo, não elimina por completo o ricso de infeção.
- **Doença pulmonar crónica:** atrasa a progressão da doença e é uma das indicações para o tratamento de reposição com dose elevada de imunoglobulinas.
- **As infeções gastrintestinais e outras complicações da doença** não são significativamente afetadas pela reposição de IG, embora possa exercer um efeito protetor nos doentes com manifestações autoimunes.

As vias de administração podem ser intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). Geralmente a via de administração preferencial no início da terapêutica é IV; pode ser alterada para reposição SC ao final de 2 ou mais meses.

IG Intravenosa

- A dose inicial usual é de 300-400 mg/Kg, a cada 3 ou 4 semanas.
- Se infeção ativa, se possível tratar primeiro a infeção e depois iniciar o tratamento.
- A dose de 300-400 mg/Kg pode ser repetida dentro de alguns dias no caso de o doente estar a tratar uma infeção à data da primeira toma.
- A semivida das IG é de aproximadamente 30 dias; *steady state* após 3-6 meses de tratamento.
- **Objetivo:** níveis de IgG próximos do valor médio normal (>4 g/L, idealmente >6 g/L, no momento prévio à infusão seguinte) e redução significativa das infeções *major.*
- A administração prévia de anti-histamínico e paracetamol ou corticosteroide pode ser usada em doentes propensos a reações medicamentosas; geralmente não necessita ser continuada para além das primeiras infusões.
- Se existe défice de IgA as reações infusionais são mais frequentes; devem ser determinados níveis de anticorpos anti-IgA, reduzir a velocidade de perfusão e administrar terapêutica profilática.

IG subcutânea

- A dose inicial usual é de 1,3-3,1 ml/Kg, fracionada em 5-7 dias consecutivos.
- A dose de manutenção semanal é de 100 mg/Kg, semanalmente ou a cada 2 semanas (existem formulações passíveis de administração a cada 3-4 semanas).
- Particularmente útil em doentes com reação à infusão IV, difíceis acessos venosos ou perda rápida de IG (nomeadamente enteropatia perdedora de proteínas ou síndrome nefrótica).
- Podem ser administradas pelo doente.

Indicações para dose elevada de IG

- **Infeção *major* persistente, incluindo sinusite recorrente, sob dose padrão:** 500-600 mg/Kg mensalmente.
- **Doença pulmonar crónica.**
- **Doentes sob dose padrão de IG que desenvolvem distúrbio hematológico autoimune:** ≥1 g/Kg em dose única ou repetida a cada 3-4 semanas até resolução.
  - Os aumentos de dose de IG devem ser de 5-10 g, após os primeiros 6 meses de tratamento, ou por redução do intervalo das tomas de 4 para 3 semanas.

Antibioterapia

Profilática

- Sobretudo doentes com bronquiectasias, exacerbação frequente e declínio da função pulmonar.
- Deve cobrir *Hemophilus influenzae* e *Mycoplasma*.
- Mais indicada nos meses de inverno.
- **Opções:** Amoxicilina 20 mg/Kg/dia, cotrimoxazol 80-400 mg/dia, azitromicina 500 mg/dia ou 10 mg/Kg/dia até os 45 Kg.
- **Doentes com exposição a influenza:** antivíricos.
- **Doentes com contagem de linfócitos T CD4 <200 células/mcL:** prevenção de infeção por *Pneumocystis jirovecii*.

Tratamento de infeções agudas ou exacerbação de infeções crónicas

- **Infeções respiratórias**
  - Antibiótico ativo contra *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Enterobacteriaceae*;
  - Baseada os princípios de tratamento e com cobertura microbiana sobreponível aos doentes sem imunodeficiência, embora com tempo de tratamento em média mais prolongado;
  - Higiene nasal com irrigação de solução salina;
  - A cirurgia pulmonar pode ser opção em doentes com bronquiectasias, com falência a antibioterapia e reposição de IG;
  - O transplante pulmonar pode ser opção em doentes selecionados.
- **Infeções gastrintestinais**
  - Infeção crónica por norovírus: ribavirina;
  - Giardíase aguda ou crónica: metronidazol.

Vacinação

- Por definição há uma resposta prejudicada à vacinação, contudo esta pode reforçar a imunidade aos agentes víricos dependente das células T.
- Não devem ser administradas vacinas vivas ou atenuadas.
- Recomenda-se a vacina inativada para influenza.
- Devem ser administradas as vacinas inativadas adequadas nos doentes que viagem para países endémicos.

Manifestações não infeciosas

- **Doença pulmonar**
  - Indicada elevada dose de IG;
  - Pode ser necessário recorrer a imunossupressão (doença intersticial linfocítica e granulomatosa);

- Asma: proceder de acordo com a prática clínica correspondente;
- Bronquiectasias e bronquite crónica: importante a cinesiterapia respiratória.

• Doença gastrintestinal

- Diarreia e malabsorção: suplementação de vitaminas e nutrientes; ponderar dieta ausente de glúten; pode justificar nutrição parentérica total;
- Enteropatia inflamatória: messalazina, budesonido oral, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximab (casos severos).

• Doença autoimune

- Proceder de acordo com a prática clínica para o tratamento da respetiva manifestação.

Viagens

- Evitar viajar para locais sem acesso a cuidados de saúde.
- O doente deve fazer-se acompanhar de antibioterapia que pode ser necessária.
- Consumir água engarrafada.
- Vacinação de vacinas inativadas aplicáveis à região.

Seguimento/Prognóstico

Os níveis de IgG devem ser monitorizados 3 semanas após a infusão IV ou SC; posteriormente recomendam-se doseamentos mensais durante 6 meses até atingir os níveis alvo; de seguida determinações trimestrais durante 1 ano e finalmente doseamento semestral se atingidos níveis adequados de manutenção.

A dose pode ser ajustada periodicamente, já que podem ocorrer alterações no peso, bem como na produção endógena e *clearance* dos anticorpos.

É mandatória a monitorização não só das complicações infecciosas, mas também do atingimento pulmonar, gastrintestinal, manifestações autoimunes, doença granulomatosa e neoplasias.

A doença pulmonar pode ser insidiosa e deve ser monitorizada por provas de função pulmonar e tomografia computorizada do tórax, no momento do diagnóstico e a cada 2 anos.

A terapêutica de substituição de imunoglobulina combinada com a antibioterapia melhorou consideravelmente o prognóstico dos doentes com IDCV; este depende de quanto dano orgânico ocorreu antes do diagnóstico e, após início da terapêutica de substituição com IG, do seu êxito na prevenção das infeções. O desenvolvimento de doenças autoimunes, problemas inflamatórios, granulomas ou malignidade pode ter um impacto significativo na qualidade de vida e resposta ao tratamento.

Doença Relacionada com IgG4

Paula Ferreira (CHVNGE)

Introdução/Epidemiologia

Esta entidade engloba um conjunto de doenças multissistémicas que nos últimos anos têm vindo a ganhar relevância crescente. Define-se como uma condição fibroinflamatória caracterizada por tumefações, infiltrado linfoplasmocitário predominantemente com células IgG4 positivas e fibrose acompanhados ou não de elevação sérica de IgG4.

Apresenta uma prevalência estimada de cerca de 100/1.000.000 e uma incidência de anual que ronda 1/100.000. Afeta predominantemente o sexo masculino (62 a 83%) e o pico de incidência acontece numa idade acima dos 50 anos de idade, apesar de se encontrarem alguns casos descritos em crianças.

Patofisiologia

A IgG4 é a subclasse menos comum do grupo das IgGs. Esta desenvolve-se como resposta a antigénios oriundos da nutrição ou da exposição ambiental, mas apenas quando a exposição é relativamente longa. As principais funções consistem na fagocitose, citotoxicidade mediada por anticorpo ou ativação de complemento. Estas moléculas são primariamente controladas pelas *células helper T2* (Th2), o que também explica a elevada percentagem (cerca de 40%) de eosinofilia e aumento de IgE.

Os principais fatores envolvidos neste grupo de patologias são: **fatores genéticos** (ex: suscetibilidade em HLA DRB1*0405 e DQB1*0401), **infeções bacterianas e mimetismo molecular** (*Helicobacter pylori*) e **autoimunidade** (envolvimento das células Th2).

Manifestações clínicas

O modo de apresentação é muitas vezes um quadro subagudo, não sendo comum a presença de febre ou elevação da PCR. Numa percentagem significativa dos casos, o diagnóstico é realizado devido a incidentalomas encontrados em exames complementares.

Alguns pacientes podem apresentar doença localizada a apenas um orgão durante vários anos, outros podem apresentar desde o início um atingimento multiorgânico.

De uma forma geral, alguns dos achados são: **tumefações, dor abdominal, perda de peso, atopia, asma, eczema e eosinofilia periférica**. Apesar da apresentação subaguda, as tumefações podem conduzir a falência orgânica.

- **Pancreatite autoimune tipo 1**

Ocorre uma esclerose relacionada com a IgG4. No momento do diagnóstico podem estar presentes: esclerose do parênquima e do trato biliar a nível histológico e manifestações extrapancreáticas, sendo que uma boa resposta ao tratamento com corticoterapia é altamente sugestivo deste quadro. Numa fase tardia da doença podem estar presentes cálculos pancreáticos ou pseudoquistos.

- **Pancreatite autoimune tipo 2**

Apresenta uma fisiopatologia diferente, associando-se a doença inflamatória intestinal.

- **Colangiopatia relacionada com IgG4**

No diagnóstico diferencial é importante excluir outras causas de colangite esclerosante e tumores pancreatobiliares. Uma elevada percentagem (50-80%) estão associados a casos de pancreatite autoimune tipo 1.

O pico de incidência ocorre por volta dos 60 anos, sendo mais elevado no sexo masculino (8 vezes superior).

- **Manifestações da cabeça e pescoço**

São definidas por: sialoadenite esclerosante crónica, tiroidite, dacroadenite esclerosante crónica, pseudotumor orbital, fibrose cervical e adenopatias cervicais assintomáticas.

- **Doença renal relacionada com IgG4**

A manifestação renal mais comum é a nefrite tubulointersticial, que pode estar associada a lesão renal aguda ou doença renal crónica, caracterizando-se por proteinúria, hematúria e consumo de complemento. O atraso no início do tratamento pode conduzir a fibrose ou atrofia renal.

Diagnóstico

O diagnóstico deste tipo de patologias é de exclusão e revela-se em muitos dos casos difícil dado o possível atingimento multiorgânico, difuso ou focal.

Os três principais critérios de diagnóstico são:

- **Caracterização da lesão ocupante de espaço através de exames de imagem**;
- **Elevação sérica da concentração de IgG4 (podendo estar ausente em 30% dos casos)**;
- **Histologia.**

O *gold standard* para o diagnóstico é a confirmação histopatológica, que se baseia em:

- Infiltrado linfoplasmocitário constituído por células IgG4 positivas entre outras células;
- Fibrose;
- Inflamação vascular associado a flebite com ou sem diminuição do lúmen vascular.

Assim, perante os dados obtidos, pode-se considerar:

- **Diagnóstico definitivo**: dados clínicos + histologia sugestiva + aumento da concentração sérica de IgG4;
- **Diagnóstico provável:** dados clínicos + histologia sugestiva;
- **Diagnóstico possível:** dados clínicos.

Tratamento

A maioria das apresentações deste subgrupo de doenças responde de forma razoável à **corticoterapia**. Aquando do envolvimento de órgãos vitais, é essencial uma abordagem agressiva. Uma percentagem das apresentações não exige tratamento, como por exemplo o caso de adenopatias assintomáticas.

O tratamento de primeira linha é a corticoterapia, correspondendo **a 0,6 mg/Kg/dia de prednisolona durante cerca de 2-4 semanas**. Posteriormente, alguns autores defendem que se deve seguir uma dose diária de 5 mg de prednisolona durante 3-6 meses e mais tarde uma dose diária de 2,5-5 mg nos 3 anos seguintes, de forma a reduzir as recidivas. Poderá também estar indicado tratamento com fármacos imunossupressores alternativos como azatioprina ou rituximab.

A monitorização dos níveis séricos de IgG4 pode ser útil para identificar possíveis agudizações em alguns pacientes, sendo conhecido que estas podem acontecer com níveis normais.

Colangites Autoimunes

Ana Margarida Ribeiro (CHUSJ)

1. Colangite Biliar Primária

Introdução/Epidemiologia

A **colangite biliar primária (CBP)** é uma doença colestática do fígado, progressiva, que se caracteriza pela destruição gradual e crónica, imunomediada, das vias biliares levando a ductopenia, fibrose biliar progressiva e, em última análise, a cirrose e insuficiência hepáticas. É uma doença rara, com uma prevalência descrita entre 1.9 a 40.2 casos por 100 000 pessoas, dos quais 90 a 95% são do sexo feminino. O diagnóstico é geralmente feito entre os 30 e os 65 anos.

Manifestações Clínicas

Sinais e sintomas

Aproximadamente **50%** dos doentes com CBP **estão assintomáticos** no momento do diagnóstico. Astenia/cansaço, prurido, sintomas *sicca*, dor no quandrante superior direito do abdómen e esteatorreia são as queixas mais comuns e a sua intensidade não se correlaciona necessariamente com a gravidade da doença.

O exame físico é frequentemente normal. Os achados mais comuns são hepatomegalia, hiperpigmentação da pele, icterícia, xantomas, xantelasmas, xerose e dermatografismo. Em fases mais avançadas da doença podemos encontrar sinais sugestivos de cirrose e hipertensão portal (por exemplo, ascite).

Outras doenças autoimunes podem estar associadas, nomeadamente hepatite autoimune (síndrome de sobreposição CBP/hepatite autoimune presente em 8-10% dos doentes com CBP), síndrome de Sjogrën, tiroidite de Hashimoto, esclerose sistémica e artrite reumatóide.

Exames complementares de diagnóstico

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico na CBP e respetiva interpretação

FA	↑	Valor elevado associado a ductopenia e progressão da doença
ALT e AST	↑	Razão AST/ALT >1 parece ser um marcador de fibrose progressiva. AST e ALT superiores a 5 vezes o limite superior do normal deve levantar a suspeita de síndrome de sobreposição CBP/hepatite autoimune
GGT	↑	–––
Imunoglobulinas	↑	Frequentemente elevadas na CBP, sobretudo a IgM
AMA (>1/40)	+	Positivos em mais de 90% dos doentes com CBP (especificidade >95%)
ANA	+	Positivos em aproximadamente 30% dos doentes. **ANAs específicos:** padrão periférico/perinuclear ou pontilhado nuclear (imunoflorescência) ou anti-gp210 e anti-sp100 (ELISA). Padrão anti-centrómero está associado ao fenótipo com hipertensão portal
Bilirrubina	↑	Elevada em estadios avançados da doença
Plaquetas	↓	Sugestivo de cirrose hepática

INR	↑	Sugestivo de cirrose hepática
Albumina	↓	Sugestivo de cirrose hepática

A CBP não causa anomalias na morfologia hepática que sejam detetadas por exames de imagem.

Biópsia hepática

A biópsia não é essencial para o diagnóstico. Fica reservada para quando existem dúvidas no diagnóstico, há suspeita de hepatite autoimune associada ou para avaliar a resposta ao tratamento.

Na biópsia hepática observa-se inflamação crónica não-supurativa que rodeia e destrói os ductos biliares septais e interlobulares. O infiltrado inflamatório consiste sobretudo em linfócitos T associados a alguns linfócitos B, macrófagos e eosinófilos. Podem ser encontrados granulomas epitelióides. A progressão da doença leva a ductopenia e deposição de colagénio.

Para estratificação das alterações histológicas era utilizado o sistema de Ludwig e Scheuer, que classificava em 4 estadios, sendo o 4º correspondente a cirrose hepática. Mais recentemente foi proposto um novo sistema de estratificação que parece relacionar-se de forma mais precisa com o prognóstico. Neste sistema é atribuída uma pontuação de 0-3 em três componentes histológicos: fibrose, ductopenia e deposição de grânulos positivos para a orceína. Uma soma de pontuação de 0 identifica o estadio 1 (sem lesão ou progressão mínima), 1-3 o estadio 2 (progressão moderada), 4-6 o estadio 3 (progressão moderada), 7-9 o estadio 4 (progressão avançada).

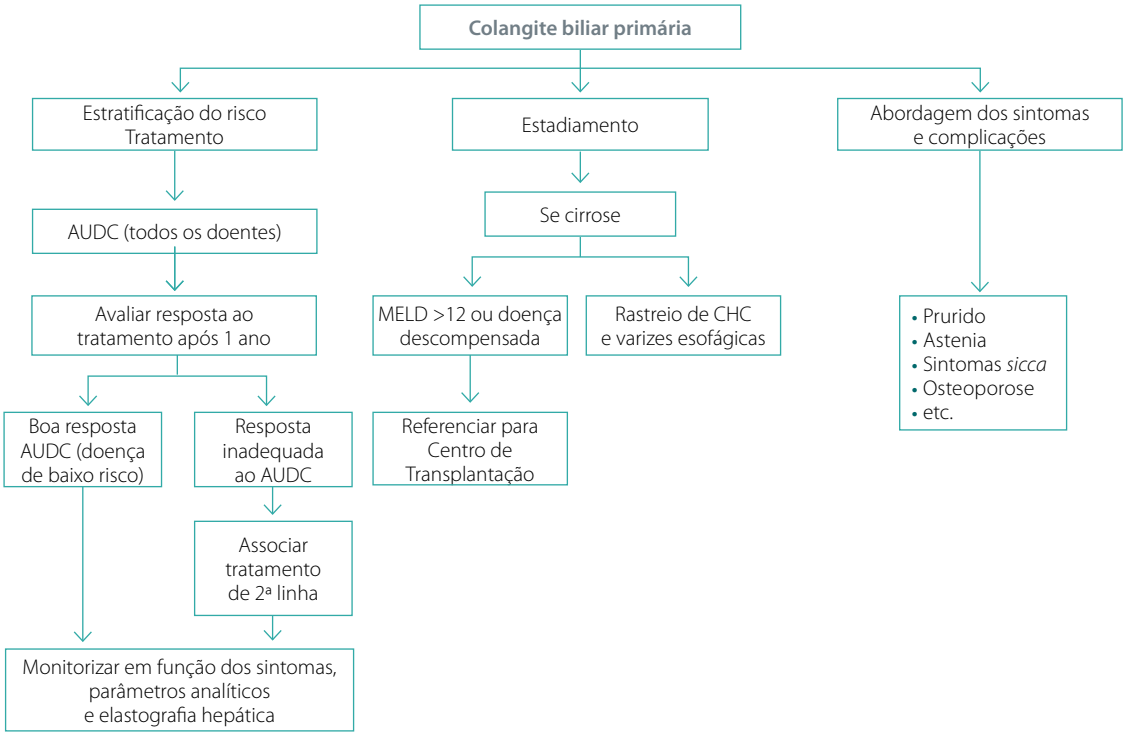
Diagnóstico

Perante a suspeita clínica de CBP, o primeiro passo é excluir causas de obstrução biliar extra-hepática - por ecografia abdominal, colangioressonância ou, se necessário, colangiopancreatografia retrógada endoscópica (CPRE).

Após exclusão de obstrução biliar extra-hepática, o diagnóstico de CBP é estabelecido quando estão presentes pelo menos 2 dos seguintes critérios (e na ausência de outras comorbilidades com atingimento hepático):

- FA pelo menos 1,5 vezes o limite superior do normal;
- AMA positivos num título 1/40 ou superior;
- Evidência histológica de CBP.

Esquema 1. Abordagem holística da cirrose biliar primária



Tratamento

Objetivos

1. Supressão do processo patogénico subjacente: destruição dos pequenos ductos biliares hepáticos intralobulares.
2. Tratamento dos sintomas e complicações que resultam da colestase crónica

Tratamento geral

- Evitar substâncias hepatotóxicas;
- Vacinação contra as hepatites A e B em doentes não imunes.

Tratamento da doença

- **Ácido ursodesoxicólico (AUDC):** é a terapêutica de primeira linha no tratamento da CBP. Atrasa a progressão para doença terminal, melhora a sobrevida e é bem tolerado. Dose: 13 a 15 mg/kg/dia em doses divididas (às refeições e ao deitar) indefinidamente.
- **Ácido obeticólico** *(ainda não disponível em Portugal):* em associação com o AUDC para doentes que não respondem adequadamente ao tratamento de 1ª linha (níveis de FA superior a 1,5 a 2 vezes o limite superior do normal e/ou bilirrubina >1 mg/dL após 1 ano de tratamento com AUDC). Também tem indicação em monoterapia em doentes que não toleram o AUDC. Dose inicial 5mg, titulada para 10mg de acordo com tolerabilidade.
- O **budesonido** e os **fibratos (fenofibrato e bezafibrato)** encontram-se em estudo para o tratamento da CBP. Alguns autores já defendem o seu uso como fármacos de 2ª linha em países onde o ácido obeticólico não se encontra disponível.
- **Transplantação hepática:** a seleção/priorização dos doentes para transplantação é baseada no *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). **Sugere-se que os doentes sejam referenciados para um Centro de Transplantação quando a pontuação de *MELD* for >12 ou quando uma ou mais das seguintes alterações está presente:**
  - Bilirrubina sérica superior a 5 mg/dL e em perfil ascendente;
  - Albumina sérica inferior a 2,8 g/dL (28 g/L) e em perfil descendente;
  - Quando se desenvolvem sinais de descompensação hepática ou de hipertensão portal tais como ascite, hemorragia por varizes esofágicas, coagulopatia ou encefalopatia;
  - Prurido intratável;
  - Fraturas ósseas não traumáticas recorrentes e debilitantes.

Estratificação do risco e avaliação da resposta ao tratamento

Devem ser monitorizados os níveis de fosfatase alcalina e de bilirrubina sérica a cada 3 a 6 meses, bem como o grau de fibrose hepática por elastografia.

Os AMA não são úteis na avaliação da resposta ao tratamento. Os seus títulos tendem a ser estáveis ao longo do tempo e não se correlacionam com a gravidade da doença ou a sua progressão.

Em doentes com resposta subóptima ao tratamento deve ser ponderada realização de biópsia hepática para avaliar a atividade da doença.

O risco de desenvolvimento de complicações e de doença avançada pode ser avaliado pelo *score* GLOBE (http://www.globalpbc.com/globe) ou pelo *score* UK-PBC (http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/).

Complicações: Causa, abordagem e tratamento

Tabela 2. Abordagem e tratamento das complicações da CBP

Complicação	Causa	Abordagem e tratamento
Prurido	Desconhecida	Tratamento: - **1ª linha:** colestiramina 4g até 4 vezes/dia (administrada com 2 a 4h de intervalo de outros fármacos). - **2ª linha:** Rifampicina 150mg/dia (até um máximo de 600mg/dia - vigiar hepatoxicidade!), naltrexona 25-50mg/dia ou sertralina. **Prurido intratável e debilitante é uma indicação para transplantação hepática.**

Complicação	Causa	Abordagem e tratamento
Astenia/cansaço	Desconhecida	Não existe tratamento comprovado e recomendado. O modafinil parece ser eficaz em alguns doentes, mas carece de validação em estudos randomizados.
Má-absorção e esteatorreia	Diminuição da secreção dos ácidos biliares	Restringir as gorduras da dieta para melhorar a esteatorreia. Ponderar o uso de triglicerideos de cadeia média se a perda ponderal for significativa.
Deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K	Défice de absorção	Avaliar os níveis séricos de vitaminas anualmente quando a bilirrubina é >2mg/dL e a cada 2-3 anos em doentes com nível de bilirrubina normal.
Dislipidemia e formação de xantomas	A acumulação de lipoproteína X parece contribuir Os xantomas geralmente surgem com colesterol total > 600 mg/mL durante mais de 3 meses	Estudos sugerem que os doentes com CBP têm um risco de aterosclerose semelhante ao da população geral, pelo que o uso de terapeutica anti-dislipidémica é controverso. O uso de estatinas deve ser evitado em doentes com colestase significativa. Apenas os xantomas planares que interferem de forma significativa com a qualidade de vida devem ser tratados (plamaferese a cada 1 a 2 semanas).
Osteodistrofia hepática com osteopenia e osteoporose	Desconhecida	Realizar osteodensitometria óssea em todos os doentes no momento do diagnóstico e posteriormente a cada 2-3 anos ou se surgirem fraturas de fragilidade. Suplementar com cálcio e vitamina D todos os doentes com CBP. Tratar com bifosfonatos os doentes com osteoporose ou fraturas de fragilidade (os bifosfonatos em formulação oral devem ser evitados em doentes com varizes esofágicas).
Cirrose hepática e hipertensão portal	Destruição vias biliares com fibrose progressiva A hipertensão portal pode surgir antes do aparecimento de cirrose hepática	Realizar endoscopia digestiva alta cada 1 a 3 anos em doentes com cirrose. Tratar de forma semelhante a outras causas de cirrose hepática e hipertensão portal. Pelo risco aumentado de carcinoma hepatocelular, realizar ecografia abdominal e doseamento de alfafeto-proteína a cada 6 meses.
Hipotiroidismo	Associação frequente com patologia tiroideia, sobretudo tiroidite de Hashimoto	Dosear anualmente a TSH.

Prognóstico

O prognóstico da CBP melhorou muito com o tratamento com AUDC e muitos doentes com CBP têm agora uma sobrevida semelhante à da população geral.

Fatores associados a pior prognóstico:

- Diagnóstico em idade jovem (< 45 anos);
- Sexo masculino;
- Ausência de resposta bioquímica ao tratamento com AUDC;
- Presença de sintomas no momento do diagnóstico;
- Níveis da FA e bilirrubina séricas persistentemente elevados;
- Valor na elastografia hepática superior a 9,6 kPa;
- Estadio histológico mais avançado;
- Presença de ANA (sobretudo anti-gp210, anti-sp100 e anti-centrómero).

Os doentes com CBP submetidos a transplante hepático tem uma sobrevida a curto e longo prazo excelentes (sobrevida 80-85% aos 5 anos). A prevalência de recorrência de CBP após transplante pode atingir 30% após 10 anos. Apesar da ausência de estudos controlados, como forma de reduzir o risco de recorrência sugere-se o uso de ciclosporina como imunossupressor (em vez de tacrolimus) e a administração de AUDC mesmo após transplantação.

2. Colangite Esclerosante Primária

Introdução e Epidemiologia

A **colangite esclerosante primária (CEP)** é uma doença crónica colestática do fígado, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por inflamação e fibrose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. Leva a formação de estenoses multifocais das vias biliares, progredindo para cirrose e insuficiência hepática na maioria dos pacientes.

A prevalência estimada da CEP é de 01-16 por 100.000 pessoas, com predomínio do sexo masculino. A idade média de diagnóstico é de 41 anos. A colangite esclerosante primária de pequenos ductos é uma variação da doença que se caracteriza por aspetos colestáticos e histológicos típicos de CEP mas com vias biliares normais na colangiografia.

Associação com DII

A maioria dos pacientes com CEP (60 a 80%) têm simultaneamente doença inflamatória intestinal (DII), sobretudo colite ulcerosa (CU). É por esta forte associação que todos os doentes com CEP devem ser avaliados para DII, sendo recomendada a realização de colonoscopia total com múltiplas biópsias a todos os doentes com CEP no momento do diagnóstico, independente dos sintomas presentes, e posteriormente a cada 3-5 anos ou caso surjam sintomas sugestivos. O contrário não se aplica uma vez que menos de 5% dos doentes com DII têm CEP.

Manifestações Clínicas

Sinais e sintomas

Aproximadamente **metade dos doentes com CEP então assintomáticos** e têm exame físico normal no momento do diagnóstico. Os sintomas mais comuns são astenia, prurido, desconforto no quadrante superior direito do abdómen e perda ponderal. Febre, arrepios, sudorese noturna e dor no hipocôndrio direito também podem surgir e representar colangites bacterianas episódicas por obstrução biliar.

Ao exame objetivo podemos encontrar icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia e escoriações resultantes do prurido.

Exames laboratoriais

O estudo analítico mostra um padrão colestático, com elevação sobretudo da fosfatase alcalina (FA). As transaminases estão elevadas na maioria dos pacientes, cerca de 2 a 3 vezes o limite superior do normal, bem como a IgG (cerca de 1,5 vezes o limite superior do normal). A FA e transaminases normais não excluem CEP. A bilirrubina sérica é habitualmente normal no momento do diagnóstico.

Não existem anticorpos específicos da CEP. Os anticorpos p-ANCA e ou outros auto-anticorpos podem ser positivos, mas têm significado incerto. Os anticorpos anti-mitocondriais são habitualmente negativos.

Exames imagiológicos

O colangiograma é ferramenta essencial no diagnóstico de CEP e pode ser obtido por colangiorressonância magnética (CPRM), colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia transhepática percutânea. A CPRM geralmente é o exame de primeira linha por ser menos invasivo. Observam-se estenoses anulares, pequenas e multifocais das vias biliares que alternam com segmentos normais ou pouco dilatados, resultando numa aparência em **"contas de rosário".** Ulcerações superficiais podem ser o único achado em fases precoces da doença, sendo a CPRE geralmente necessária para detetar estas alterações.

Por vezes encontram-se estenoses biliares dominantes, que se definem como estenoses com diâmetro ≤1,5 mm no ducto biliar comum ou ≤1 mm nos ductos hepáticos direito e esquerdo. Está recomendada realização de biópsia destas lesões para exclusão de colangiocarcinoma.

Biópsia hepática

O padrão histológico mais específico é de fibrose periductal concêntrica, com obliteração das pequenas vias biliares, chamado padrão em **"casca de cebola".** Contudo, mais frequentemente, as alterações histológicas são inespecíficas. Estas inicialmente envolvem os espaços porta e expandem-se para o parênquima hepático à medida que a doença progride, sendo estadiados da seguinte forma:

- **Estadio I:** alargamento, edema e cicatrização dos espaços porta, infiltrado mononuclear com áreas de necrose e lesão isolada das vias biliares;
- **Estadio II:** expansão dos espaços porta com fibrose que se estende ao parênquima adjacente;
- **Estadio III:** fibrose em ponte;
- **Estadio IV:** cirrose.

Não esquecer que na realização de biópsia hepática está recomendada profilaxia antimicrobiana de colangite.

Diagnóstico

Perante um doente com quadro clínico e alterações analíticas sugestivas de CEP, para confirmação do diagnóstico é necessário:

1. Demonstração colangiográfica de alterações características das vias biliares (por CPRM, CPRE ou colangiografia transhepática percutânea).
2. Exclusão de causas secundárias de colangite esclerosante (*ver secção Diagnóstico diferencial*).

Em doentes com achados característicos na colangiografia, a biópsia hepática geralmente não é necessária. Fica reservada para quando há dúvida no diagnóstico, em situações de suspeita de CEP de pequenos ductos (na qual o colangiograma é normal) ou suspeita de síndrome de overlap CEP/hepatite autoimune.

Diagnóstico diferencial

- **Colangite esclerosante secundária:** é necessária a exclusão antes de ser feito o diagnóstico de CEP. **As suas causas incluem:** colangite bacteriana crónica, colangiopatia isquémica ou infecciosa, colangiocarcinoma, coledocolitíase, metástases intra-hepáticas difusas, colangite eosinofílica, quimioterapia intra-arterial, colangiopatia de mastócitos, biliopatia por hipertensão portal, pancreatite recorrente, colangite piogénica recorrente e lesão biliar cirúrgica.
- **Colangite biliar primária:** nesta patologia, em contraste com a CEP, os anticorpos anti-mitocrondriais são quase sempre positivos e os exames de imagem são geralmente normais. Pelas semelhantes clínicas e histológicas destas duas doenças, é recomendada a realização dos anticorpos anti-mitocrondriais a todos os doentes com suspeita de CEP para auxílio no diagnóstico.
- **Colangite associada a IgG4:** é a manifestação extrapancreática mais frequente da pancreatite autoimune tipo 1. É pelas suas semelhanças clínicas que a IgG4 sérica deve ser medida em todos os doentes diagnosticados com CEP.
- **Síndrome de overlap CEP/hepatite autoimune:** caracteriza-se por achados clínicos, bioquímicos e histológicos de hepatite autoimune com achados colangiográficos de CEP. Suspeitar deste diagnóstico em doentes com CEP com níveis elevados de transaminases séricas, anticorpos anti-nucleares ou anti-músculo liso positivos e níveis de IgG acentuadamente elevados.

Tratamento

Objetivos

1. Atraso na progressão/reversão da doença;
2. Gestão da doença progressiva e suas complicações.

Tratamento geral

- Evitar substâncias hepatotóxicas;
- Vacinação contra as hepatites A e B em doentes não imunes.

Tratamento farmacológico

Vários fármacos imunossupressores e anti-inflamatórios foram estudados na CEP. Contudo, nenhum mostrou ser capaz de alterar a história natural da doença pelo que não existe nenhum fármaco recomendado no tratamento da CEP.

Alguns autores defendem o uso do ácido ursodesoxicólico (AUDC). Embora este fármaco pareça melhorar o perfil bioquímico, os estudos não demonstraram benefício na sobrevida ou atraso na progressão da doença.

Terapêutica endoscópica

Embora o benefício na progressão da doença não seja claro, a terapêutica endoscópica está recomendada em doentes com estenose dominante para dilatação e/ou colocação de *stent* se o doente tiver prurido ou colangite. Profilaxia antibiótica (pelo risco de colangite) e administração de anti-inflamatórios não esteróides por via retal (profilaxia de pancreatite pós-CPRE) estão recomendadas na realização de CPRE.

Terapêutica cirúrgica

- **Reconstrução biliar** para permitir drenagem bilio-entérica, com ou sem colocação intra-operatória de *stent*. Recomendada apenas em casos selecionados de estenoses extra-hepáticas focais isoladas e estadio histológico precoce da doença.
- **Transplantação hepática:** é o tratamento de escolha em pacientes com doença hepática avançada por CEP. O sistema de alocação a lista de transplante hepático é baseado no *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), quando a pontuação é ≥ 15. Outras

indicações para transplantação na CEP (exceções ao MELD) incluem colangite recorrente ou refratária e prurido intratável. A transplantação por colangiocarcinoma apenas é realizada em determinados centros.

Complicações: Causas, abordagem e tratamento

Tabela 1. Abordagem e tratamento das complicações associadas à CEP.

Complicação	Causa	Abordagem e tratamento
Prurido	Desconhecida	Tratamento: - **1ª linha:** colestiramina 4g até 4 vezes/dia (administrada com pelo menos 4h de intervalo do AUDC). - **2ª linha:** Rifampicina 150mg/dia (até um máximo de 600mg/dia), naltrexona 25-50mg/dia ou sertralina. **Prurido intratável e debilitante é uma indicação para transplantação hepática.**
Colangite, coledocolitíase e colelitíase	Cálculos de colesterol ou pigmentos biliares surgem em até um terço dos doentes com CEP	Perante um quadro sugestivo, a colangiografia deve ser realizada para excluir causas reversíveis de obstrução biliar. A litíase é tratada de forma semelhante à dos doentes sem CEP.
Má-absorção e esteatorreia	Diminuição da secreção dos ácidos biliares	Restringir as gorduras da dieta para melhorar a esteatorreia. Ponderar o uso de triglicerídeos de cadeia média se a perda ponderal for significativa.
Deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K	Défice de absorção	Avaliação dos níveis séricos de vitaminas e suplementação se necessário.
Osteodistrofia hepática com osteopenia e osteoporose	Desconhecida	Realizar osteodensitometria óssea em todos os doentes no momento do diagnóstico e posteriormente a cada 2-3 anos ou se surgirem fraturas de fragilidade. Suplementar com cálcio e vitamina D todos os doentes com CBP. Tratar com bifosfonatos os doentes com osteoporose ou fraturas de fragilidade (os bifosfonatos em formulação oral devem ser evitados em doentes com varizes esofágicas).
Cirrose hepática e hipertensão portal	Destruição vias biliares com fibrose progressiva. A hipertensão portal pode surgir antes do aparecimento de cirrose hepática	Tratar de forma semelhante a outras causas de cirrose hepática e hipertensão portal. Pelo risco aumentado de carcinoma hepatocelular, realizar ecografia abdominal e doseamento de alfa-fetoproteína a cada 6 meses.
Colangiocarcinoma	Risco de 10 a 15%	Ponderar rastreio a cada 6 meses a 1 ano com ecografia ou CPRM e doseamento do CA 19-9. Suspeitar de colangiocarcinoma em estenoses longas da via biliar. Realizar despiste de colangiocarcinoma, caso ocorra deterioração do estado geral do doente ou agravamento analítico significativo.
Neoplasia do cólon	Risco aumentado em doentes com CEP e DII relativamente a doentes apenas com DII	Em doentes com CEP e DII, realizar colonoscopia total com múltiplas biópsias a cada 1 a 2 anos a partir do diagnóstico de CEP. Em doentes apenas com CEP, realizar no momentos do diagnóstico e posteriormente a cada 3-5 anos ou caso surjam sintomas sugestivos.
Neoplasia da vesícula biliar	Prevalência de 3-14%	Rastrear anualmente com ecografia. Realizar colecistectomia em todos os doentes com pólipos vesiculares (independentemente do seu tamanho). Ponderar colecistectomia em todos os doentes.

Prognóstico

A sobrevida média sem transplantação hepática após o diagnóstico é de 10 a 12 anos, sendo significativamente pior nos doentes sintomáticos à apresentação.

A taxa de sobrevida aos cinco anos após transplante hepático chega a 85%, verificando-se recorrência da CEP no fígado transplantado em 20-25% dos doentes.

O *Mayo Risk Score* é um modelo estatístico validado e amplamente usado para estimar a sobrevida dos doentes com CEP (disponível em http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/revised-natural-history-model-for-primary-sclerosing-chonalgitis).

Pênfigo e Penfigoide

Gabriel Atanásio (CHVNGE)

Introdução/Epidemiologia

São ambas doenças autoimunes específicas de órgão muito raras.

Penfigoide é uma doença autoimune bulhosa intraepidérmica. Resulta de autoanticorpos contra proteínas do desmossoma, levando à perda da ligação intercelular na epiderme. A idade média de aparecimento ocorre entre os 50 e 60 anos. Os 3 principais tipos são: Pênfigo vulgar (mais comum), Pênfigo foliáceo e Pênfigo paraneoplásico.

Penfigoide é uma doença autoimune bulhosa subepidérmica cujas lesões parecem ser provocadas por autoanticorpos contra as proteínas do hemidesmossoma, responsáveis pela ancoragem da epiderme à derme causando a separação destas duas camada. Atinge preferencialmente o idoso com idade superior a 70 anos aumentando a probabilidade da mesma com a idade.

Manifestações clínicas

	Atingimento	Características das bolhas
Pênfigo vulgar	Inicialmente **mucosa oral** (por vezes genital). Depois atingimento de toda a pele	Bolhas flácidas com erosões na pele. Sinal de **Nikolsky positivo**
Pênfigo foliáceo	Tipicamente **exclusivo da pele**	Bolhas frágeis. Por vezes apenas visíveis erosões cutâneas, manchas eritematosas e crostas. Distribuição seborreica. Nikolsky positivo
Pênfigo paraneoplásico	Existência de neoplasia concomitante. Estomatite exuberante	Estomatite severa dificilmente tratável. Manifestação cutânea variável-bolhas, erosões, pústulas e lesões de liquenificação
Penfigoide bulhoso	Atingimento cutâneo por *rash* **pruriginoso** eczematoso ou urticariforme. Evolução para **bolhas.** Pode atingir mucosa oral	Bolhas tensas e bem definidas. Sinal de **Nikolsky negativo**

As características clínicas das doenças autoimunes bolhosas ajudam na orientação diagnóstica. Juntamente com exame histológico fazem o diagnóstico definitivo. Importante ter em atenção a medicação habitual pela possível relação desta com as lesões cutâneas.

Sinal de Nikolsky positivo - Esfregar a pele suavemente causa exfoliação da camada mais externa da mesma/pressão suave sobre uma bolha causa aumento da extensão lateral da mesma.

Diagnóstico

A abordagem diagnóstica perante um doente com clínica sugestiva de pênfigo inclui uma biópsia da lesão cutânea ou mucosa, uma biópsia perilesional para imunofluorescência direta e uma amostra sérica para imunofluorescência indireta ou ELISA.

	Histopatologia	Imunofluorescência direta	Imunofluorescência indireta/ELISA
Pênfigo vulgar	Bolhas **sob a camada basal.** Acantólise	Depósitos de IgG na **superfície dos queratinócitos**. Depósitos de C3 em menor proporção.	Mais de 80% com anticorpos IgG contra epitélios estratificados pavimentoso. ELISA: anticorpo anti **Desmogleina** 3 e Desmogleina 1 (mais no atingimento cutâneo)
Pênfigo foliáceo	Bolhas imediatamente **abaixo da camada córnea**. Acantólise	Depósitos de IgG na **superfície dos queratinócitos.** Depósitos de C3 em menor porpoção	Mais de 80% com anticorpos IgG contra epitélios estratificados pavimentoso. ELISA: anticorpo anti-**Desmogleina 1**
Penfigoide bulhoso	Bolhas **subepidérmicas** com **infiltrado imflamatório** (eosinófilos e neutrófilos)	Depósito de IgG na **membrana basal**. Depósito de C3 na grande maioria dos casos	ELISA: anticorpos anti-**BP180 NC16 A**

No pênfigo paraneoplásico podem ser identificados anticorpos anti-evoplaquina e/ou periplaquina.

Terapêutica

A base terapêutica assenta em terapêutica imunossupressora que no caso do penfigoide pode ser tópica.

	Terapêutica
Pênfigo vulgar	Prednisolona 1-2 mg/Kg/d - após não surgirem novas lesões iniciar diminuição progressiva da dose. Associação com Azatioprina/Micofenolato de mofetil para redução de efeitos adversos
Pênfigo foliáceo	Prednisolona 1-2 mg/Kg/d - após não surgirem novas lesões iniciar diminuição progressiva da dose. Associação com Azatioprina/Micofenolato de mofetil para redução de efeitos adversos
Pênfigo paraneoplásico	Tratamento da neoplasia. Prednisolona 1 mg/Kg/d. Associação com Azatioprina/Micofenolato de mofetil para redução de efeitos adversos
Penfigoide bulhoso	Propionato de Clobetasol 0,05% (10-30 g/dia). Prednisolona 0,5-0,75 mg/Kg/dia - após não surgirem novas lesões iniciar diminuição progressiva da dose. Associação com Azatioprina/Micofenolato de mofetil para redução de efeitos adversos

Nos casos de doença refratária há descrição da utilização de imunoglobulina intravenosa ou Rituximab.

Seguimento

- Monitorização de efeitos adversos da terapêutica em curso.
- Além da evolução clínica a resposta à terapêutica pode ser avaliada pelos anticorpos pesquisados por ELISA, no entanto os resultados devem ser interpretados com precaução.
- Referenciação a consulta de Dermatologia para seguimento conjunto.

Autoanticorpos nas Doenças Autoimunes Sistémicas

Carolina Barros (HCF)

A solicitação de autoanticorpos deverá ser apenas guiada pela suspeita clínica.

A presença de autoanticorpos:

- Não é sinónimo de doença autoimune;
- A valorização da positividade deverá ser contextualizada com a clínica;
- Deverá obrigar a estudos subsequentes e à sua monitorização;
- São úteis para o diagnóstico e preditivos de certas patologias;
- Podem ser marcadores de atividade de doença.

ANTICORPO	DAI
ANA	LES; SS; ES; MI; AR; SAF; DMTC; CBP; CE
Anti-dSDNA	LES; SS; SAF
Anti-nucleossomas	LES
Anti-Sm	LES; SS
Anti U1-RNP	LES; SS; MI
Anti-RoS2	LES; SS; ES
Anti-SSA/SSB	SS; LES
Anti-Ribossomal-P Protein	LES
Anti-Ku	LES; MI
Fator Reumatoide	SS; AR; LES; SS; VC
Anti-centrómero	ES
Anti-Scl-70	ES
Anti-RNA-Pol-III	ES
Anti-Jo-1 Anti-Mi-1 Anti-Mi-2	MI
ANCA Anti-MPO, PR3	V; CE
Anti-MBG	V
Anti-citrulina (CCP)	AR
Anticoagulante lúpico (AL) Anti-cardiolipina (IgG/IgM) Anti-β2 glicoproteína I (IgG/IgM)	SAF
Anti-mitocôndrias (AMA) Anti-mitocôndria (tipo 2)	CBP

DAI: doença autoimune; ANA: anticorpo anti-nuclear; LES: lúpus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; MI: miopatia inflamatória – Dermatomiosite, Poliomiosite; AR: artrite reumatoide; SAF: síndrome antifosfolipídica; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; CBP: cirrose biliar primária; CE: colangite esclerosante; V: vasculite de pequenos vasos; VC: vasculite crioglobulinémia

AC.ANTI	ANA	dSDNA	Nucleossoma	SSA/SSB	Ro52	Sm	U1-RNP	Ribossomal-P	Centrómero	Scl-70	RNA-Pol-III	PM-Scl	Jo-1	ANCA- IFI	MPO, PR3	MBG	CCP	FR	AMA e M2		Anti-Fosfolipídicos	IgG, IgA, IgM	IgG4	C3, C4, CH50	Crioglobulinas	Vírus Hepatite C
SUSPEITA DE DAI	●																	●						●		
LES	●	●	Θ	Δ	Θ	Δ	Δ	Θ										Δ			Δ			●		
DMTC	●	●					●																			
SAF	●	Δ		Δ		Δ	Δ														●			Δ		
SS	●	Δ		●	Δ													●				Δ		Δ	Θ	
ES	●			Θ	Θ		Δ		●	●	●	Δ												Δ		
MI	●						Δ						●													
AR	●																●	●								
VC	Δ													Δ	Δ			●						●	●	●
V														●	●	Δ										
CBP	●																		●			●				
CE	●													●	●							●	Δ			

●: primeira consulta; Δ: segunda consulta; Θ: terceira consulta; Sombreado: alto significado diagnóstico.

Fármacos nas Doenças Autoimunes

Ana Luísa Cunha (CHUSJ)

Classe	Mecanismo de ação	Indicações	Fármaco e dose	Efeitos adversos	Parâmetros de monitorização
AINEs	Bloqueiam síntese de prostaglandinas	Controlo da dor; profilaxia 1º eventos CV	Vários agentes e doses; AAS em caso de profilaxia 1ª SAF	Hemorragia gastrointestinal; toxicidade renal, hepática; hipertensão	Queixas gastrointestinais, melenas. Controlo analítico anual com H, FR, FH e SU II
Corticosteroides	Alteram expressão genética, ↓citocinas pró-inflamatórias e ↑citocinas anti-inflamatórias	Transversal a todas as doenças aut-imunes	Rápido início de ação, dose e fármaco dependentes de grau de atingimento de órgão *(p.e prednisolona 0,5-2 mg/kg/d PO; metilprednisolona ev 500-1000 mg/dia 3-6 dias (flare))*	HTA, aumento de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia, osteopenia, cataratas, edema, hipocalémia, aumento risco de infeções, hemorragia gastrointestinal	PA; glicose e K cada 3-6 meses; painel lipídico e DMO anualmente
Hidroxicloroquina	Ação imunomoduladora por alteração da ativação TLR 7 e 9	Controlo de sintomas articulares, cutâneos e constitucionais	200-400 mg/dia PO	Fraqueza muscular, lesão da mácula	Fundoscopia e campimetria visual antes de iniciar terapêutica, e após, a cada 6-12 meses
Colquicina	Inibe ativação, desgranulação e migração de neutrófilos	Doença de Behçet (sintomas mucocutâneos)	1-2 mg/d PO em várias tomas (até 3x dia)	Sintomas gastrointestinais, citopenias, rabdomiólise, miopatia, neuropatia periférica, insuficiência hepática	CI na insuficiência hepática e renal. H, FR e FH regularmente
Azatioprina	Análogo das purinas, inibe síntese de ác. xantílico e adenílico	Doença sistémica ativa, ++ como tratamento de manutenção	Iniciar 1 mg/kg/d (od ou bid) e titular 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até máximo 3 mg/kg/d PO. Utilizar dose mínima eficaz	Mielossupressão (++ leucopenia), hepatotoxicidade, náuseas e vómitos, aumento risco de infeções, mialgias, neoplasias hematológicas	H semanalmente no 1º mês, depois 2-2 sem durante 2 meses, depois mensalmente; infeção ativa (diminuir ou suspender temporariamente). FH periodicamente. Ajuste renal: ClCr 10-50 ml/min: 75% da dose; <10 ml/min: 50% da dose
Micofenolato de mofetil	Inibe desidrogénase monofosfato e bloqueia síntese de guanosina e proliferação de células T e B	Indução e manutenção na nefrite lúpica; outras manifestações sistémicas de LES	0,5-3 g/d PO Iniciar com baixas doses e titular para melhor tolerância gastrointestinal	Sintomas gastrointestinais, citopenias, risco aumentado de neoplasias hematológicas	H 1-2 sem após início de tratamento; depois a cada 6-8 sem. Dividir dose em várias tomas diárias

Classe	Mecanismo de ação	Indicações	Fármaco e dose	Efeitos adversos	Parâmetros de monitorização
Ciclofosfamida	Impede divisão celular por *cross-slinking* do DNA e supressão de síntese de DNA	Tratamento de indução	1-3 mg/kg/d PO 0,5-1 g/m^2 ev mensalmente	Alopécia (reversível), sintomas gastrointestinais (relacionados com dose, associar anti-eméticos), mucosite, infertilidade (idade de início, cumulativo), cistite hemorrágica (suspender tratamento), citopenias (reduzir dose), neutropenia febril, aumento risco de infeções, toxicidade pulmonar, CV	Atentar a sinais/sintomas de toxicidade cardíaca/pulmonar/cistite hemorrágica. PFR se suspeita de toxicidade pulmonar. Realizar H, FR, ionograma antes e depois de toma
Anticorpos monoclonais	LES	Inibe proteína BLyS	**Belimumab** ev 10 mg/kg cada 2 semanas nas 1ª 3 doses, depois cada 4 semanas (LES)	Náuseas, vómitos, cefaleia	Queixas gastrointestinais, focos de infeção, alterações de humor, reação relacionada com infusão
	LES, Sd. Sjogren	Anti-CD22	**Epratuzumab** 360 mg/m^2 cada 2 semanas, até 4 ciclos	*Minor*, relacionados com infusão (náuseas, vómitos)	Administrar anti-histamínico e paracetamol antes de infusão para minimizar efeitos adversos
	Vasculites	Anti-CD20	**Rituximab** (protocolo depende de indicação terapêutica)	Relacionados com infusão (broncospasmo, hipotensão, febre, arrepios, edema (pés, mãos, face) 30 min-2h após início de perfusão). Maior risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva	H antes de tratamento e mensalmente. Avaliar TA e sinais vitais durante perfusão. Excluir HBV antes de iniciar tratamento. CI se infeção ativa ou ICC
Nifedipina	Bloqueador de canais de cálcio	Fenómeno de *Raynaud*	30-120 mg/d PO (LP) 10-10 mg tid PO (LI)	Hipotensão, edema periférico, *flushing*, tonturas, cefaleias.	Precaução na doença hepática, vigiar efeitos adversos. CI na EAo severa
Imunoglobulina	Neutralização direta de anticorpos patogénicos; regulação LT, LB e macrófagos. Inibem a diferenciação de células dendríticas e previnem a apresentação de autoantigénios	LES, esclerodermia, vasculites, imunodeficiência comum variável	Protocolo depende de indicação terapêutica. *LES: 2 mg/kg dividido por 5 dias, a cada 4 semanas durante 6 meses*	Anafilaxia, meningite asséptica (h-dias após infusão), hemólise, hiperproteinemia, hiperviscosidade, relacionadas com infusão (febre, arrepios, edema, hipotensão), edema agudo do pulmão não cardiogénico, LRA, eventos trombóticos	Administrar hidrocortisona (100-200 mg) no dia anterior para diminuir EA. HBPM antes de início de tratamento para reduzir risco de trombose. Assegurar hidratação adequada, vigiar sinais de hemólise. Dividir a dose por vários dias se alto risco de hemólise. Avaliar FR. ANCAs (em caso de EAP)

AAS: ácido acetilsalicílico; CI: contraindicado; CV: cardiovasculares; DMO: densitometria óssea; EAo: estenose aórtica; ev: endovenoso; FH: função hepática; FR: função renal; H: hemograma; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HTA: hipertensão arterial; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; K: potássio; LI: libertação imediata; LP: libertação prolongada; PA: pressão arterial; PFR: provas funcionais respiratórias; PO: *per os*; SAF: síndrome antifosfolipídica; SU II: sedimento urinário tipo II; TLR: *toll-like receptor.*

INFECCIOLOGIA

Plano Nacional de Vacinação

Márcia Souto (CHTMAD)

O Programa Nacional de Vacinação (PNV) foi criado, em Portugal, há mais de 50 anos e, desde então, gerido, no plano estratégico, pela Direção-Geral da Saúde. Este Programa de vacinação tende a promover a equidade, proporcionar igualdade de oportunidades, proteger a saúde e prevenir doenças. Aplica-se, gratuitamente, a todas as pessoas presentes em Portugal.

Recomendações gerais

- A menores de 18 anos são recomendadas 11 vacinas: contra hepatite B, difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serotipo b, infeções por *Streptococcus pneumoniae* (13 serotipos), doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo C, sarampo, parotidite epidémica e rubéola. Às raparigas, acresce ainda a vacina contra infeções por vírus do *Papiloma humano*.
- Durante toda a vida recomendam-se as vacinas: contra tétano e difteria. Dependendo do número de doses anteriores, da idade e do risco acrescido, recomendam-se também, durante toda a vida, as vacinas contra sarampo, rubéola e poliomielite.
- Às grávidas, **em cada gravidez**, recomenda-se uma dose da vacina contra a tosse convulsa.
- A grupos com risco acrescido para determinadas doenças recomendam-se as vacinas: contra tuberculose, infeções por *Streptococcus pneumoniae* (23 serotipos) e doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Quadro 1. PNV recomendado (atualização 2017).

PNV – esquema recomendado													
Vacina | Doença	Idade												
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
Hepatite B	VHB [1]	VHB [2]		VHB [3]								
Haemophilus influenzae b		Hib [1]	Hib [2]	Hib [3]		Hib [4]						
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa [1]	DTPa [2]	DTPa [3]		DTPa [4]	DTPa [5]					
Poliomielite		VIP [1]	VIP [2]	VIP [3]		VIP [4]	VIP [5]					
Streptococcus pneumoniae		Pn13 [1]	Pn13 [2]		Pn13 [3]							
Neisseria meningitidis C					MenC [1]							
Sarampo, parotidite epidémica, rubéola					VASPR [1]		VASPR [2]					
Vírus Papiloma Humano [1]								HPV [1,2]				
Tétano, difteria e tosse convulsa [2]									Tda-Grávidas			
Tétano e difteria [3]								Td	Td	Td	Td	Td

[1] Aplicável apenas a raparigas, com esquema 0,6 meses.
[2] Aplicável apenas a mulheres grávidas. Uma dose em cada gravidez.
[3] De acordo com a idade da pessoa, devem ser aplicados os intervalos recomendados entre doses, tendo como referência a data de administração da dose anterior. A partir dos 65 anos, recomenda-se a vacinação de todas as pessoas que tenham feito a última dose de Td há ≥10 anos; as doses seguintes são administradas de 10 em 10 anos.

Vacinação - grupos de risco/circunstâncias especiais

C.1. Vacinação na grávida

As vacinas a administrar durante a gravidez são inativadas e a vacinação deve ocorrer, se possível, no 2º e 3º trimestres de gestação. As vacinas vivas estão contraindicadas durante a gravidez.

Quadro 2. PNV – vacinação durante a gravidez.

Vacina	Recomendação
Tdpa	Recomendada (20-36 semanas de gestação)[1]
Td, VHB, VIP, MenC, Pn13 e Pn23	Administrar, se indicadas
HPV	Não recomendada (por insuficiência de dados)
VASPR	Contraindicada. Em caso de risco elevado de infeção a vacina pode ser substituída por imunização passiva

[1] A vacinação com Tdpa na gravidez deve ocorrer após a ecografia morfológica e até às 32 semanas de gestação

C1.1 Contra a tosse convulsa

Com o objetivo de proteger passivamente o recém-nascido e o lactente, nas primeiras semanas de vida, recomenda-se, **em cada gravidez**, uma dose da vacina contra o tétano, difteria e tosse convulsa (Tdpa6, doses reduzidas), entre as 20 e as 36 semanas de gestação, idealmente até às **32 semanas**. A vacinação com Tdpa deve ser efetuada após a ecografia morfológica (recomendada entre as 20 e as 22 semanas + 6 dias).

Após as 36 semanas de gestação, a Tdpa confere apenas proteção indireta do recém-nascido e lactente através da prevenção da doença na mãe.

C.2. Alterações imunitárias

No quadro 3 enumeram-se situações de imunossupressão grave e de imunossupressão em baixo grau.

Quadro 3. Imunossupressão grave e de baixo grau.

Imunossupressão grave	Imunossupressão em baixo grau
• Quimioterapia na doença oncológica • Tratamento com biológicos: Rituximab ou bloqueador TNF-α • Corticoterapia diária ≥20 mg/dia durante ≥14 dias • Imunodeficiência primária combinada • Pós-transplante de órgão sólido • VIH com CD4 <200 céls/mm^3	• Tratamento com: 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/dia; Azatioprina ≤3 mg/kg/dia; Metotrexato ≤0,4 mg/kg/sem • Corticoterapia diária <20 mg/dia por ≥14 dias ou dias alternados • VIH com CD4 entre 200-499/mm^3

As vacinas inativadas não apresentam contraindicações e devem ser administradas perante situações de alterações imunitárias. As vacinas vivas podem estar contraindicadas em situações particulares devido ao risco de doença provocada pelas estirpes vacinais.

Quadro 4. PNV: vacinas com contraindicação absoluta e relativa para diferentes tipos de imunodeficiência.

Tipo de imunodeficiência		Contraindicação absoluta	Contraindicação relativa	Observações
Primárias	Alterações dos linfócitos B (imunidade humoral comprometida	BCG VAP[1]	VASPR - A vacina pode não estar indicada, por não haver resposta imunitária, devido à terapêutica regular com imunoglobulinas	A deficiência seletiva de IgA e de subclasses de IgG não é contraindicação para as vacinas vivas
	Alterações dos linfócitos T (imunidade humoral e celular comprometidas)	Vacinas vivas	Nenhuma	Nos defeitos completos (ex. SCID) as vacinas podem ser ineficazes
	Alterações do complemento	Nenhuma	Nenhuma	---
	Alterações da função fagocitária	BCG	Nenhuma	---
Adquiridas	Infeção por VIH	BCG	VASPR	A VASPR só está contraindicada se houver imunossupressão grave
	Cancro, transplantes ou terapêutica imunossupressora	Vacinas vivas (dependendo do estado imunitário)	Nenhuma	A efetividade das vacinas depende do grau de imunossupressão

[1] Apesar de não fazer parte do PNV a administração da VAP está prevista em circunstâncias especiais (controlo de surtos)

Imunodeficiências primárias

As vacinas inativadas devem ser administradas aos doentes com imunodeficiências primárias embora a resposta imunitária seja variável.

Se em tratamento regular com imunoglobulinas, podem não responder à VASPR devido à presença de anticorpos adquiridos passivamente.

Os doentes com imunodeficiências primárias, para além das vacinas do PNV, têm indicação para:

- Vacinação anual contra a gripe (Vírus Influenza);
- Contra infeções por *Streptococcus pneumoniae*;
- Doentes com asplenia e defeitos do complemento, devem ainda receber a vacina contra doença invasiva por *Neisseria meningitidis B* (MenB) e vacina MenACW135Y (recomendada e gratuita nesta situação).

Pessoas transplantadas com células estaminais medulares ou periféricas

Os doentes transplantados com células estaminais apresentam disfunções do sistema imunitário durante vários meses após o transplante. Independentemente da história vacinal do dador, estes doentes devem ser considerados como não vacinados.

- A vacina BCG está contraindicada.
- As vacinas contra microrganismos capsulados (Hib, MenC, Pn13) estão indicadas independentemente da idade do recetor.
- A vacina Pn23 está indicada a partir dos 24 meses de idade.
- Está recomendada a vacinação anual contra a gripe (Vírus Influenza).

Pessoas transplantadas com órgãos sólidos

A imunossupressão necessária para que um órgão transplantado seja aceite pelo recetor aumenta o risco de infeções intercorrentes graves. Por este motivo, **a vacinação deve ser programada quando o doente é inscrito na lista de espera para transplante.**

Deve ser garantido o cumprimento da vacinação com:

- VHB
- DTPa (Tdpa ou Td)
- Hib
- VIP
- MenC
- Pn13
- Pn23
- VASPR

- As vacinas inativadas devem ser administradas até pelo menos 2 semanas antes do transplante (excecionalmente podem ser administradas durante este período).
- **As vacinas vivas não devem ser administradas nas 4 semanas que antecedem o transplante.**
- A vacina BCG está contraindicada.
- VASPR pode ser administrada em idade ≥6 e <12 meses de idade considerando-se esta a dose "zero". Aos 12 meses de idade, se ainda aguardar transplante, deve receber outra dose (VASPR 1).
- A VHB pode ser administrada seguindo, excecionalmente, um esquema acelerado de 3 doses consecutivas semanais ainda que proporcionando um baixo nível de proteção (recomenda-se a realização de controlo serológico para avaliação da necessidade de revacinação pós-transplante).
- Pn23 está indicada para ≥2 anos de idade.
- Vacinação contra a hepatite A indicada nos candidatos a transplante hepático.

Após o transplante e ultrapassado o período de maior imunossupressão

- 3 a 6 meses após o transplante - podem iniciar ou dar continuidade ao esquema de vacinação, exceto para a BCG e a VASPR.
- 24 meses após o transplante administrar a VASPR, se o doente estiver imunocompetente.

Pessoas sob terapêutica com corticosteroides

Só doses elevadas de corticosteroides sistémicos interferem com a resposta imunitária às vacinas. Assim, recomenda-se:

- Se o tratamento durar <14 dias (com tomas diárias ou em dias alternados), as vacinas vivas podem ser administradas logo que pare o tratamento, de preferência, após 2 semanas ;
- Se o tratamento durar ≥14 dias (com tomas diárias ou em dias alternados), as vacinas vivas só podem ser administradas 1 mês depois de parar o tratamento.

Nos tratamentos com corticosteroides em dose baixa, as vacinas vivas podem ser administradas em qualquer altura durante ou depois do tratamento.

A corticoterapia por via tópica ou inalatória não contraindica nem limita a resposta à administração de vacinas vivas ou inativadas.

Pessoas com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Nas pessoas infetadas por VIH a vacinação, deve ser efetuada o mais precocemente possível.

- Vacinas inativadas podem ser administradas em qualquer estadio da doença, apesar da resposta imunitária poder estar diminuída.
- Se imunodepressão grave pode considerar-se protelar a vacinação até recuperação imunitária sob terapêutica antirretroviral.
- Se vacinados em fase de imunodepressão grave pode ser considerada a administração de reforços vacinais (incluindo Hib, MenC, Pn13 e Pn23) após recuperação imunológica secundária à terapêutica.
- A BCG é a **única vacina contraindicada**, em qualquer fase da infeção. **NOTA**: No recém-nascido filho de mãe infetada por VIH, a BCG só pode ser administrada quando a evolução clínica e os testes virológicos permitirem excluir, com segurança, a existência de infeção por VIH.
- Se o risco de exposição ao sarampo for elevado, a vacinação deve ser efetuada numa idade mais precoce, ≥6 e <12 meses de idade (dose "zero") e a 2ª dose de VASPR (VASPR 1) aos 12 meses de idade. Neste contexto, uma criança vacinada aos 12 meses de idade (VASPR 1), deve antecipar a VASPR 2 respeitando um intervalo de 4 semanas.
- Os adultos devem estar vacinados com Td, VHB, MenC, Pn13 e Pn23.
- A vacinação contra a gripe deve ser efetuada anualmente.

Pessoas com asplenia anatómica ou funcional

Os doentes com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, têm maior risco de infeção grave por bactérias capsuladas (*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis e Streptococcus pneumoniae*).

Recomenda-se o cumprimento integral do PNV, assegurando, particularmente, a vacinação com as vacinas Hib, Pn13 e MenC em qualquer idade, se não o fizeram nas idades recomendadas no PNV.

Se <18 anos pertencentes a este grupo de risco, recomenda-se a vacinação contra doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B15, com Pn23 e vacina MenACW135Y.

- ≥2 semanas **antes** de cirurgia eletiva OU
- ≥2 semanas **depois** de cirurgia não programada.

Antes de esplenectomia eletiva situação vacinal do doente deve ser regularizada de modo a que as vacinas necessárias sejam administradas, idealmente, até 2 semanas antes da cirurgia.

A vacinação contra a gripe deve ser efetuada anualmente.

C.2.1. *Timing* de vacinação

- Sempre que possível a vacinação deve ser realizada antes do período previsto de imunossupressão.
- Vacinas vivas: devem ser admistradas ≥4 semanas **antes** da imunossupressão e devem ser **evitadas** nas primeiras duas semanas após a imunossupressão.
- Vacinas inativadas: devem ser administradas ≥2 semanas **antes** da imunossupressão.
- Perante uma imunodepressão transitória, se o adiamento da vacinação for seguro, esta deve ser adiada até se verificar a reconstituição imunitária.
- Quando possível, a terapêutica imunossupressora deve ser suspensa ou reduzida algum tempo antes da vacinação.

C.2.2. Conviventes de pessoas imunodeprimidas

- Devem estar vacinados de acordo com o PNV e, anualmente, com a vacina contra a gripe.
- A vacina oral contra a poliomielite viva atenuada (VAP) está contraindicada.
- A vacina contra a varicela pode ser administrada mas, nas 6 semanas após a vacinação, deve ser evitado o contacto próximo com pessoas suscetíveis de alto risco.
- As vacinas VASPR, BCG e contra Rotavírus podem ser administradas aos contactos próximos de pessoas com imunodeficiência.

C.3. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP)

No Quadro 5 são apresentados os grupos de risco para DIP em doentes imunocompetentes e no Quadro 6 para doentes imunocomprometidos que deverão receber imunização com a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn13) e com a vacina polissacárida de 23 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn23).

Quadro 5. Grupos de risco para DIP em doentes imunocompetentes que devem ser vacinados com Pn13 e Pn23.

Condição	Situações abrangidas
Doença cardíaca crónica	• Insuficiência cardíaca crónica • Doença cardíaca isquémica • Hipertensão arterial pulmonar • Cardiomiopatias
Doença hepática crónica	___
Insuficiência renal crónica	
Doença respiratória crónica	• Inuficiência respiratória crónica • DPOC • Enfisema • Asma brônquica (sob corticoterapia sistémica ou inalada crónica) • Bronquiectasias • Doença interstical pulmonar • Fibrose quística • Pneumoconioses • Doenças neuromusculares
Pré-transplantação de órgão	___
Dador de medula óssea (antes da doação)	
Fístulas de Líquido Cefalorraquidiano (LCR)	
Implantes cocleares (candidatos e portadores)	
Diabetes *mellitus*	• Requerendo tratamento farmacológico

Quadro 6. Grupos de risco para DIP em doentes imunocomprometidos que devem ser vacinados com Pn13 e Pn23.

Condição	Situações abrangidas
Asplenia ou disfunção esplénica	• Asplenia congénica ou adquirida • Doenças de células falciformes • Outras hemoglobinopatias com disfunção esplénica
Imunodeficiência primária[(a)]	___
Infeção por VIH	
Recetor de transplante	• Células precursoras hematopoiéticas • Órgãos sólidos
Doença neoplásica ativa	• Leucemias • Linfomas • Mieloma múltiplo • Outros tumores malignos
Imunossupressão iatrogénica[(b)]	• Terapêutica com fármacos biológicos ou DMARDs (*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*) • Corticoterapia sistémica • Quimioterapia • Radioterapia
Síndrome de Down	___
Síndrome nefrótica	

(a) Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual
(b) Corticosteroides sistémicos:
- Prednisona ou equivalente em dose ≥20 mg/dia, durante ≥14 dias
- Metotrexato em dose superior a 0,4 mg/Kg/semana
- Azatioprina em dose superior a 3 mg/Kg/dia

Exemplos de outros fármacos imunossupressores: Leflunomida, Micofenolato de Mofetil, Ciclofosfamida, Ciclosporina e Tacrolimus, Fármacos biológicos ou DMARDs (*Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* utilizados, nomeadamente, na Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren e Doenças Inflamatórias Intestinais), por exemplo Anti-TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab); Anti-CD20 (Rituximab); Anti-IL6 (Tocilizumab); CTLA-4-Ig (Abatacept); Anti-BLYS (Belimumab); Anti-IL12 e Anti-IL23 (Ustekinumab); Antagonista do Recetor da IL1 (Anakirna).

Quadro 7. Grupos de risco para DIP em doentes imunocompetentes e imunocomprometidos que devem receber Pn13.

A. Imunocompetentes	
Condição	Situações abrangidas
Fístulas de LCR	
Implantes cocleares (canditatos e portadores)	
B. Imunocomprometidos	
Condição	Situações abrangidas
Asplenia ou disfunção esplénica	• Asplenia congénita ou adquirida • Doença de células falciformes
Imunodeficiências primárias[(a)]	
Infeção por VIH	• Com valores de linfócitos T CD4+ <500 células/mm^3
Recetor de transplante	• Células precursoras hematopoiéticas • Ógãos sólidos
Doença neoplásica ativa	• Leucemias • Linfomas • Mieloma múltiplo
Síndrome nefrótica	

(a) Exclui défice isolado de igA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual

No Quadro 7 são apresentados os grupos de risco para DIP em doentes imunocompetentes e doentes imunodeprimidos que deverão receber imunização com a vacina Pn13.

C.3.1. Esquema vacinal

Os adultos pertencentes aos grupos com risco acrescido para DIP, sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23, devem ser vacinados de acordo com o seguinte esquema:

Os adultos correm o risco para DIP, previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23 devem ser vacinados de acordo com o seguinte esquema:

C.3.2. Situações especiais

Quadro 8. Condições especiais para vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae*.

Condição	Recomendação de vacinação
Infeção VIH	• Precocemente, preferencialmente, com linfócitos T CD4$^+$ ≥200 células/mm^3 • Se linfócitos T CD4$^+$ <200 células/mm^3, vacinar sem necessidade de aguardar reconstituição imunitária e considerar a administração de uma dose de vacina após linfócitos T CD4$^+$ ≥200 células/mm^3
Esplenectomia cirúrgica	• Na cirurgia eletiva, pelo menos 2 semanas antes da cirurgia • Na cirurgia não-programada, vacinar 2 semanas após a cirurgia
Doenças autoimunes	• Precocemente e antes do início da terapêutica imunossupressora, idealmente 4 semanas antes
Em espera para transplante	• Precocemente, no mínimo 2 a 4 semanas antes do transplante
Transplante de órgão sólido ou de células hematopoiéticas	• Iniciar vacinação 3 a 6 meses após o transplante dependendo do grau de imunossupressão. Devem ser administradas 3 doses de Pn13, com intervalo de 8 semanas entre as doses e 1 dose de Pn23 com intervalo mínimo de 12 meses após a última dose de Pn13, exceto nos doentes com doença crónica de enxerto contra hospedeiro que devem fazer uma 4ª dose de Pn13, em vez da Pn23
Doenças neoplásicas em quimioterapia e/ou radioterapia	• 10 a 14 dias antes do tratamento ou • 3 meses após conclusão da quimioterapia ou radioterapia, exceto nos doentes medicados com anti-corpos anti-células B ou anti TNF-α em que este intervalo deve ser superior a 6 meses • Se a vacina for administrada no decurso da quimioterapia, considerar a administração de uma dose de vacina, 3 meses após conclusão do tratamento
Implantes cocleares (candidatos)	• Antes da implantação, preferencialmente, pelo menos 2 semanas antes

Doenças do Viajante

Carmen Pais (CHTMAD)

Doença do Viajante - antes da viagem

O sítio da internet do *CDC Traveler's Health* permite obter informação sobre os países e as precauções a ter.

Previamente à viagem é essencial uma consulta em Medicina de Viagem (avaliação do destino e estado de saúde do viajante).

Doença do Viajante - após a viagem

1. Definição

Doença em indivíduos que viajaram e relacionada com a viagem. As afeções mais comuns são a febre, a diarreia aguda e alterações dermatológicas.

2. Critérios de referenciação à consulta/internamento

Consulta: indivíduos que viajaram e apresentam, no período de 21 dias após a viagem, febre ou outros sintomas *de novo*.

Internamento: consoante a avaliação inicial do doente e gravidade da patologia.

3. Avaliação inicial

Elementos importantes da história clínica nos doentes que viajaram	
• Gravidade da doença	• Itinerário e duração da viagem
• Início dos sintomas e sua relação temporal com a viagem	• Meios de transporte
• História médica passada (imunossupressão), medicação (realizada antes, durante e após a viagem), infeções prévias e PNV[1]	• Tipo de alojamento
• Consulta de Medicina do Viajante prévia	• Precauções com as picadas de insetos (repelente, redes mosquiteiras, vestuário)
• Profilaxias e imunizações (vacinas hepatite A, febre amarela, adesão a quimioprofilaxia da malária)	• Origem da água/bebidas consumidas
• Tratamento médico no estrangeiro	• Consumo de carne/peixe crus e produtos lácteos não pasteurizados
• Exposições individuais, relações sexuais desprotegidas, contacto com pessoas doentes	• Contacto com animais
	• Picadas de insetos ou artrópodes
	• Mordidas/arranhadelas de animais
	• Realização de atividades aquáticas

[1]PNV Plano Nacional de Vacinação

Particularidades do Exame Físico: avaliação cutânea, pesquisa de adenomegalias, alterações da conjuntiva/retina, hépato-esplenomegalia, lesões genitais e alterações neurológicas.

Situações Urgentes/Emergentes: critérios de sépsis, manifestações hemorrágicas, dificuldade ou insuficiência respiratória, hipotensão ou instabilidade hemodinâmica, confusão, letargia, rigidez da nuca ou sintomas neurológicos focais, diarreia ou vómitos persistentes.

Exames Complementares de Diagnóstico:

- Hemograma, Coagulação, Bioquímica com função renal, ionograma, enzimas hepáticas, bilirrubinas, DHL, Proteína C-reativa, análise de urina/sedimento urinário;
- **Se suspeita:** teste rápido pesquisa do antigénio do plasmodium ou pesquisa em gota espessa.

Consoante a avaliação inicial e exame físico

- Urocultura, hemocultura, coprocultura ou parasitológico de fezes.
- Serologias.
- Antigenúria para *Legionella.*
- Punção Lombar, mielograma, Biópsia de lesões cutâneas, adenomegalias ou outras massas.
- Radiografia tórax e/ou abdominal, ecografia abdominal.

4. Etiologia

As patologias mais comuns são a malária, o dengue, a mononucleose, rickettsioses e a febre tifoide ou paratifoide.

Achados clínicos	Possíveis causas
Febre + Sintomas inespecíficos	Malária, Dengue, Febre Tifoide, Rickettsioses, Tripanossomíase, Primoinfeção VIH, Leptospirose
Febre + Sintomas neurológicos	Meningite meningocócica, Malária, Encefalite por arbovírus (Encefalite Vírica Japonesa, Vírus do Oeste do Nilo), Tripanossomíase, Angiostrongilíase, Raiva
Febre + Sintomas respiratórios	Vírus Influenza, Pneumonia bacteriana, Histoplasmose ou Coccidioidomicose aguda, Pneumonia por *Legionella*, Febre Q, Malária, Tularemia,
Febre + *Rash* cutâneo	Dengue, Sarampo, Varicela, Rickettsioses, Febre Tifoide, Parvovírus B19, Mononucleose, Primoinfeção VIH, Chikungunya
Febre + Dor abdominal	Febre Tifoide, abcesso hepático amebiano
Febre + Hemorragia	Febres hemorrágicas víricas (Dengue, etc.), meningococcémia, Leptospirose, Rickettsioses
Febre persistente por mais de 2 semanas	Malária, Febre Tifoide, Vírus *Epstein-Barr* (EBV), Citomegalovírus (CMV), primoinfeção VIH, Schistosomíase aguda, Brucelose, Tuberculose, Febre Q, Leishmaniose visceral (raro)
Febre com início 6 semanas após a viagem	Malária por *Plasmodium vivax* ou *ovale*, hepatite aguda (B, C ou E), Tuberculose, abcesso hepático amebiano
Febre + Leucograma normal ou leucopenia	Dengue, Malária, Rickettsioses, Febre Tifoide, Chikungunya
Febre + Eosinofilia	Schistosomíase aguda, reação de hipersensibilidade a fármacos, Fasciolíases e outras infeções parasitárias
Febre + Infiltrados pulmonares	Vírus e bactérias da comunidade, *Legionella*, Schistosomíase aguda, Febre Q, Leptospirose
Síndrome *mononucleose-like*	EBV, CMV, toxoplasmose, primo-infeção VIH

Patologias mais comuns consoante a região visitada

Região	Patologia tropical mais comum	Outras infeções que podem surgir por surtos
Caraíbas	Dengue, Malária (Haiti)	Histoplasmose aguda, Leptospirose, Chikungunya
América Central	Dengue, Malária (*Plasmodium vivax)*	Leptospirose, Histoplasmose, Coccidioidomicose
América do Sul		Leptospirose, Histoplasmose, Bartonelose, Febre Tifoide
Ásia Sul-Central	Dengue, Febre Tifoide, Malária (não-*falciparum*)	Chikungunya
Sudoeste Asiático	Dengue, Malária (não-*falciparum*)	Chikungunya, Leptospirose
África Sub-Sariana	Malária (*P. falciparum*), Febre da carraça (+ no Sudeste africano), Schistosomíase, Filariose	Tripanossomíase africana, Chikungunya, Febre Tifoide, Filariose

O período de incubação dos vários agentes é relevante para o diagnóstico diferencial, pelo que é essencial determinar o tempo/altura da exposição em cada área geográfica.

Patologia	Período de incubação habitual (período limite)
Período de incubação <14 dias	
Chikungunya	2 – 4 dias (1 - 14 dias)
Dengue	4 – 8 dias (3 – 14 dias)
Encefalite por arbovírus (Encefalite Vírica Japonesa, Vírus do Oeste do Nilo)	3 – 14 dias (1 – 20 dias)
Febre tifoide	7 – 18 dias (3 – 60 dias)

Patologia	Período de incubação habitual (período limite)
Primoinfeção VIH	10 – 18 dias (10 dias a 6 semanas)
Influenza	1-3 dias
Legionella	5-6 dias (2-10 dias)
Leptospirose	7-12 dias (2-26 dias)
Malária, *P. falciparum*	6-30 dias (98% com início no período 3 meses após a viagem)
Malária, *P. vivax*	8 dias – 12 meses (50% início >30 dias após a viagem
Rickettsiose	Alguns dias até 2 a 3 semanas
14 dias a 6 semanas	
Abcesso hepático amebiano	Semanas a meses
Hepatite A	28-30 dias (15-50 dias)
Hepatite E	26-42 dias (2 9 semanas)
Schistosomíase aguda	4-8 semanas
>6 semanas	
Hepatite B	90 dias (60-150 dias)
Leishmaniose visceral	2-10 meses (10 dias até anos após a viagem)
Tuberculose	• Primária – semanas • Reativação – anos

Patologia ou agente	Região	Vetor ou exposição	Diagnóstico	Tratamento
Dengue	Trópicos e subtrópicos	Mosquito *Aedes*	Pesquisa de RNA por PCR; Pesquisa de IgM e IgG por imunofluorescência	Suporte
Malária *(P. falciparum)*	Trópicos e subtrópicos	Mosquito *Anopheles*	Teste rápido pesquisa do antigénio do *plasmodium* ou pesquisa em gota espessa	• Não usar fármacos que foram usados na quimioprofilaxia • Não complicada[1]: Artesunato + Mefloquina; Arteméter + Lumefantrina; Artenimol + Piperaquina; Atovaquona + Proguanilo; Cloroquina/hidroxicloroquina; Mefloquina; Quinino + Doxiciclina ou Clindamicina
Febre Tifoide *(Salmonella Typhi e S. Paratyphi A e C)*	Sul e Sueste Asiático	Transmissão fecal-oral	Exame bacteriológico	Ciprofloxacina 500 mg bid ou Levofloxacina 750 mg od ou Azitromicina 500 mg od 5 a 7 dias

1Esquemas tratamento da Malária não complicada:

Fármaco	Posologia	Fármaco	Posologia
Artesunato 200 mg + Mefloquina 500 mg	• 1x dia durante 3 dias	**Atovaquona 1000 mg + Proguanilo 400 mg**	• Durante 3 dias
Arteméter 20 mg + Lumefantrina 120 mg	• 4 comprimidos logo após diagnóstico, às 8, 24, 48, 36 e 60h depois	**Cloroquina**	• Dose inicial 10 mg/kg seguida de 5 mg/kg 6 a 8 horas depois, e 5 mg/Kg/dia nos 2 dias seguintes
Artenimol 40 mg + Piperaquina 320 mg	• Doente com 75 a 100 Kg de peso: dose de 4 comprimidos • 36 a 75 Kg: dose de 3 comprimidos • Administrar 1 dose 1x dia durante 3 dias	**Hidroxicloroquina**	• Dose inicial 800 mg, seguida de 400 mg 6 a 8 horas depois, seguir com 400 mg/dia, nos 2 dias seguintes
Mefloquina	• 20 mg/kg em dose única ou a administrar em 2 doses com intervalo de 6 ou 8 horas. Dose máxima de 1,5g	• **Quinino** 600 mg 8/8h 3-7 dias + (**Doxiciclina** 100 mg 12/12h no 1º dia depois 1x dia durante 6 dias ou **Clindamicina** 400 mg 6/6h durante 5 dias)	

Diarreia do Viajante persistente (>14 dias)

Causas

A. Infeções consecutivas por vários agentes ou infeção por parasitas:
Mais Comum: *Giardia* (sintomas gastrointestinais altos);
Menos comuns: *Cryptosporidium species, Entamoeba histolytica, Isospora belli, Microsporidia, Dientamoeba fragilis e Cyclospora cayetanensis.*

B. Doença gastrointestinal prévia não diagnosticada.

C. Síndrome pós-infecciosa, por alteração da flora intestinal, atrofia vilosa e alteração na absorção de dissacarídeos.

Diagnóstico

Parasitológico e bacteriológico de fezes, pelo menos 3 amostras. Estudo endoscópico e estudo de doença inflamatória intestinal (DII), se manutenção de diarreia e exclusão de infeção.

Tratamento

- Giardíase: tinidazol 2g toma única, metronidazol 250 mg 8/8h durante 5-7 dias, albendazol 400 mg 24/24h durante 5 dias, Secnidazol 2 g toma única ou 1g 12/12h durante 1 dia.
- Empírico para infeção bacteriana: quinolona durante 3 dias ou azitromicina 500 mg/dia durante 1 ou 3 dias se viagem para o Sudoeste Asiático, Índia e Nepal (alta prevalência de *Campylobacter spp* resistente a quinolonas, principalmente na Tailândia).
- Leveduras, probióticos, solução de re-hidratação oral.
- Se excluída infeção: anti-diarreicos - loperamida.

Alterações dermatológicas mais comuns			
***Rash* cutâneo alérgico**	Muitas vezes de origem indeterminada	**Larva *migrans* cutânea (dermatite serpiginosa) e estrongiloide cutâneo**	Eritema, prurido, lesões lineares e serpentinosas
Picadas de insetos	Lesões papulares que podem estar associadas a infeção ou reações de hipersensibilidade secundárias	**Infeção bacteriana da pele e tecidos moles (+comum *S. pyogenes* e *S. aureus*)**	Erisipela, celulite, abcessos. Secundárias a picadas de insetos ou feridas ou traumatismos

5. Critérios de referenciação para outras especialidades

Gastroenterologia: se no estudo da diarreia persistente ou crónica o diagnóstico for DII ou outro.

Dermatologia: se alterações cutâneas mantidas ou sem melhoria clínica.

6. Critérios de alta da consulta

Resolução dos sintomas ou infeção.

Febre Sem Foco

Andreia Costa (CHTMAD)

Febre - Definição

Elevação da temperatura corporal que excede a variação diária normal induzida pelo centro temorregulador do hipotalámo.

Temperatura	
Oral	>37,2ºC de manhã ou >37,7ºC à tarde
Retal	+0,4ºC que a temperatura oral
Timpânica	- 0,8ºC que a temperatura retal

- Num ambiente com temperatura neutra a temperatura corporal varia entre os 36,5ºC - 37,5ºC.
- A temperatura corporal pode variar 0,5ºC ao longo do dia.
- Variações fisiológicas da temperatura: pós-prandial, grávidas e 2 semanas prévias à ovulação.
- Os idosos têm menor capacidade de ajuste de variação da temperatura corporal.

Distinção entre febre, hiperpiréxia e hipertermia

Hiperpiréxia: estadios febris com temperatura corporal >41,5ºC.

Hipertermia: aumento descontrolado da temperatura corporal que excede a capacidade do corpo em perder calor; associa-se a ausência de regulação do centro hipotalâmico da termorregulação e ausência de moléculas pirogénicas em circulação.

Febre sem foco/origem indeterminada (FOI) - definição

Síndrome febril prolongada sem uma etiologia definida apesar da extensa avaliação e testes de diagnóstico:

• Temperatura ≥38,3ºC em várias ocasiões
• Duração da febre ≥3 semanas
• Diagnóstico incerto após 3 dias de investigação hospitalar ou 3 consultas em ambulatório

- Esta definição tende a eliminar doenças infecciosas autolimitadas, sobretudo viroses, e os casos em que a avaliação inicial identifica a causa da febre. Tem também como objetivo incorporar a investigação do doente no ambulatório, que na atualidade é a forma de investigação preferida, dado que a maioria dos doentes tem clínica crónica e subaguda que permite esse tipo de estudo.
- A sua verdadeira incidência e prevalência é desconhecida.

O internamento deve ser considerado se

- Instabilidade hemodinâmica ioperamida;
- Risco importante de desenvolver instabilidade hemodinâmica;
- Impossibilidade de realização de alguns exames em ambulatório.

A febre de origem indeterminada é atualmente classificada em quatro síndromes:

FOI clássica	FOI nosocomial	FOI no doente neutropénico	FOI associada ao VIH
Febre ≥38,3ºC em várias ocasiões	Pacientes internados durante pelo menos 24h	Neutrófilos <500 mm^3 (ou risco de diminuição abaixo deste valor nos 2 dias seguintes)	Infeção pelo VIH confirmada
Duração ≥3 semanas	Febre ≥38,3ºC em várias ocasiões	Febre ≥38,3ºC em várias ocasiões	Febre ≥38,3ºC em várias ocasiões
Ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação hospitalar ou em 3 consultas ambulatoriais	Ausência de infeção ou doença em incubação à admissão	Ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação adequada (incluindo ≥48h de culturas microbiológicas)	Duração ≥4 semanas (regime ambulatorial), ou ≥3 dias em pacientes internados
	Ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação adequada (incluindo ≥48h de culturas microbiológicas)		Ausência de diagnóstico após 3 dias de investigação adequada (incluindo ≥48h de culturas microbiológicas)
Etiologias comuns			
FOI clássica	**FOI nosocomial**	**FOI no doente neutropénico**	**FOI associada ao VIH**
• Infeções (+++) • Neoplasias • Doenças do tecido conjuntivo/ autoimunes • Miscelânea	• Infeção por *Clostridium difficile* • Febre induzida por fármacos/ transfusões • Embolia pulmonar • Complicação pós-operatória • Tromboflebite séptica • EAM, neoplasia • Abcesso prostático (doente algaliado) • Sinusite (doente entubado)	• Infeções bacterianas oportunistas • Aspergilose • Candidíase • Infeção por vírus herpes Ausência de outros sinais de inflamação devido à imunossupressão ➜ **Formas atípicas de patologias comuns**	• Infeções por citomegalovírus e *Mycobacterium avium* • Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* • Febre induzida por fármacos • Sarcoma de Kaposi • Linfoma

Como estabelecer que um doente tem febre de origem indeterminada?

Antes de se concluir que um doente tem febre de origem indeterminada, a seguinte avaliação inicial deve ser realizada e esta deve ser inconclusiva:

• Anamnese e exame objetivo detalhado	• Sedimento urinário
• Hemograma com contagem diferencial de células e contagem plaquetar	• Urocultura/Hemoculturas
• Bioquímica incluindo enzimas hepáticas e Proteína C-reativa - PCR (se alteração das enzimas hepáticas, pedir serologias de Hepatites)	• Radiografia do tórax

Se existirem sinais e/ou sintomas que apontem para o envolvimento de um determinado órgão ou sistema, testes adicionais devem ser realizados (exames de imagem, biópsia…).

Os critérios de febre de origem indeterminada devem ser cumpridos;

Tentar enquadrar a situação clínica numa das 4 grandes síndromes de FOI.

FOI Clássica – Etiologia

Existem 4 categorias de doenças responsáveis pela maioria dos casos de febre de origem indeterminada "Clássica":

Etiologias comuns

Infeções	Neoplasias	Doenças autoimunes	Miscelânea
Tuberculose (sobretudo extrapulmonar)	Leucemias crónicas	Doença de Still do adulto	Febre Induzida por Fármacos (+++)
Abcesso abdominal	Linfoma	Polimialgia Reumática (+ idoso)	Complicações de Cirrose
Abcesso pélvico	Neoplasias metastáticas	Arterite Temporal (+ idoso)	Febre Factícia
Abcesso dentário	Carcinoma de células renais	Artrite Reumatoide	Hepatite (alcoólica, granulomatosa...)

Infeções	Neoplasias	Doenças autoimunes	Miscelânea
Endocardite	Neoplasia do cólon	Febre Reumática	Sarcoidose
Osteomielite	Hepatocarcinoma	Doença Inflamatória Intestinal	Trombose Venosa Profunda
Sinusite	Neoplasia pancreática	Artrite Reativa	Disfunção Hipotalâmica
Citomegalovírus	Síndromes mielodisplásicas	Lúpus Eritematoso Sistémico	Hipertiroidismo
Vírus *Epstein-Barr*	Sarcoma	Vasculites	
VIH	Geralmente boa resposta ao Naproxeno		
Doença de Lyme			
Prostatite			
Pouca resposta ao Naproxeno			

Particularidades do doente idoso

- As doenças do tecido conjuntivo/autoimunes são cada vez mais frequentes principalmente nos países desenvolvidos.
- A arterite temporal e a polimialgia reumática têm surgido como as condições autoimunes mais frequentemente associadas a FOI em pacientes com >65 anos (frequentemente subdiagnosticadas pela evolução subaguda).
- Causas infecciosas mais comuns: abcessos intra-abdominais, infeções urinárias complicadas, tuberculose e endocardite.
- A febre fictícia é rara.
- Pior prognóstico que nos jovens.

Outras particularidades

- A febre factícia e a febre secundária a neoplasias são as etiologias mais comuns num doente com FOI prolongada.
- A **febre factícia** deve ser suspeitada em doentes do sexo feminino, profissionais de saúde, com febre >6 meses de evolução, doença psiquiátrica, ausência de clínica de febre nomeadamente "*shivering*" ou sudorese.

FOI Clássica – causas raras

Doença de *Addison*	Doença de *Behçet*	Febre Mediterrânea Familiar
Doença de *Still* do adulto	Meningite Carcinomatose	Hepatite Granulomatosa
Hepatite alcoólica	Doença de Castleman	Peritonite Granulomatosa
Alveolite alérgica	Meningite Crónica	Infeção por Hantavírus
Dissecção da aorta	Neutropenia Cíclica	Hemoglobinopatias
Aortite	Febre induzida por fármacos	Anemias Hemolíticas
Mixoma auricular	Eritema Multiforme	Síndrome Hemofagocítica
Colangite autoimune	Doença de *Fabry*	Histiocitose X
Bartonelose	Febre Factícia	Síndrome Hipereosinofílica
Linfadenopatia imunoblástica	Doença Inflamatória Intestinal	Síndrome de *Lofgren*
Granulomatose linfomatoide	Síndromes Mieloproliferativas	Pancreatite
Pericardite	Hemoglobinúria Paroxística	Febre Periódica
Feocromocitoma	Poliartrite Nodosa	Fibrose Retroperitoneal
Síndrome pospericardiotomia	Embolia Pulmonar	Doença de *Rosai-Dorfman*
Sarcoidose	Sinusite	Síndrome *Schnitzler's*
Síndrome de *Sjögren*	Doença de *Whipple*	Granulomatose de *Wegener*
Tiroidite e Tireotoxicose	Doença Veno-oclusiva	Défice de Vitamina B12
Linfadenite necrotizante subaguda	Púrpura Trombocitopénica Trombótica	

Abordagem - investigação etiológica da FOI

O 1º passo é documentar a presença de febre e avaliar o seu padrão.

- Confirmar que não se trata de uma variação fisiológica da temperatura corporal.
- O padrão de febre pode ajudar mas raramente é diagnóstico.

Anamnese e exame objetivo (sistematizados, minuciosos e repetidos)

Podem orientar toda a investigação laboratorial e imagiológica.

- História de **viagens recentes** (destino e duração)
  - Destino, percurso, duração, cuidados de higiene/alimentares e atividades realizadas;
  - Sintomas similares em companheiros de viagem;
  - Toma prévia das profilaxias recomendadas.
- Doenças endémicas (malária, leishmaniose, tuberculose).
- Contato com animais e picadas de insetos.
- Ambiente de trabalho, contato com pessoas doentes e exposição sexual de risco.
- Hábitos alimentares (ingestão de carnes e outros alimentos crus, leite não-pasteurizado).
- Antecedentes médicos (história de FOI prévia, doenças hematológicas, intervenções cirúrgicas prévias, doença reumática e doença intra-abdominal, imunossupressão).
- História familiar (para despiste de causas hereditárias).
- Excluir febre factícia.
- Sintomas localizadores (Alteração do comportamento e cognição » Pensar em meningite granulomatosa; Claudicação da mandíbula » Arterite de células gigantes; Nictúria » Prostatite).
- Excluir febre provocada por medicamentos ou transfusões sanguíneas.

Fármacos possivelmente associados a febre			
Alopurinol	Captopril	Eritromicina	Heparina
Metildopa	Hidralazina	Penicilina	Isoniazida
Nifedipina	Hidroclorotiazida	Nitrofurantoína	Anti-maláricos
AINEs	Fenitoína	Sulfonamidas	Anti-tiroideus
Anti-H1 e H2	Barbitúricos	Vancomicina	

- **Exame objetivo detalhado**
  - Pesquisar lesões cutâneas, orofaringe, seios paranasais, dentes, organomegalias e adenomegalias, massas abdominais ou pélvicas e sopros cardíacos.
  - Não deve ser esquecido o exame de fundo de olho, boca e da região anal e reto.

Não esquecer que…

"A causa é mais frequentemente uma doença comum com apresentação atípica, que uma doença rara com uma apresentação típica".

Testes de diagnóstico (laboratoriais e imagiológicos)

- **Não existem exames predefinidos.**
- Selecionados consoante as "pistas potencialmente diagnósticas" da anamnese e exame objetivo.
- **Em adição à avaliação para estabelecer a presença de FOI recomenda-se:**
  - Velocidade de sedimentação (VS);
  - Função tiroideia (TSH e T4 livre);
  - Teste de tuberculina/ IGRA;
  - Anticorpo anti-VIH e carga viral do VIH em doentes de alto risco;
  - Hemoculturas, se ainda não tiverem sido realizadas;
  - Outras culturas (urina, fezes, secreções corporais – expetoração, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, medula óssea);
  - Eletroforese de proteínas plasmáticas;

- Estudo autoimune (fator reumatoide, anti-CCP, anticorpos antinucleares…);
- Ecografia abdominal e TC toracoabdominopélvica (RMN reservada para clarificar achados da TC ou quando a causa permanece obscura);
- Ecocardiograma transtorácico;
- Endoscopia digestiva alta e baixa (suspeita de doença intestinal inflamatória, sarcoidose, neoplasias gastrointestinais);
- PET se insucesso dos restantes exames (pode ser útil em abcessos localizados, osteomielite, sinusite, sarcoidose, vasculites, doença de Still, doença de Crohn, tiroidite subaguda);
- Laparotomia exploradora (raramente usada).

Como regra geral, deve-se começar pelos exames menos invasivos, reservando-se os mais agressivos, como a laparotomia exploradora, para as fases finais.

Quando a anamnese, o exame objetivo ou os exames de imagem revelam uma fonte possível, TESTES ESPECÍFICOS devem ser realizados:

- Sinais ou sintomas subtis do sistema nervoso central » **Punção lombar** e **exame de imagem da cabeça e/ou coluna vertebral**;
- Regiões endémicas da malária » Pesquisar;
- História sugestiva de tromboflebite » ***Ecodoppler* venoso**;
- **Biópsia** – hepática, gânglios linfáticos, artéria temporal, pleural ou pericárdica, óssea (a biópsia de medula óssea deve ser realizada com frequência na FOI, mesmo na ausência de alterações no sangue periférico).

Alguns aspetos que diferenciam a febre induzida por infeção bacteriana da induzida por neoplasia

Sugerem ou afastam INFEÇÃO

- Quanto > a duração da síndrome febril, < a probabilidade de origem infecciosa (as doenças infecciosas geralmente são diagnosticadas no primeiro trimestre de estudo)
- PCR >10 mg/dl
- Prova terapêutica com naproxeno negativa
- Leucocitose, com desvio à esquerda

Sugerem infeção bacteriana

Sugerem ou afastam NEOPLASIA

- Prova terapêutica com naproxeno positiva sugere febre de origem neoplásica
- Perda de >1 kg de peso corporal/semana sugere neoplasia
- Neoplasias são mais raras quando a febre tem duração >1 ano
- Eosinofilia sugere helmintose ou neoplasia (principalmente doença de *Hodgkin*)

Prognóstico

- O prognóstico depende das comorbilidades e do diagnóstico subjacente.
- A ausência de diagnóstico após >6 meses de investigação, geralmente indica bom prognóstico.
- A avaliação etiológica pode ser inconclusiva num número considerável de doentes, mas geralmente estes doentes associam-se a bom prognóstico.

Tratamento

Princípio fundamental: atrasar o tratamento empírico, sempre que possível, até que a causa da febre seja conhecida, de forma a que se escolha um tratamento dirigido.

Os limites e riscos da terapêutica empírica são muitos:

Aumento das resistências à antibioterapia
Mascara a etiologia subjacente
Mesmo quando bem sucedida pode atrasar e mascarar o diagnóstico correto
Raramente cura a causa subjacente

A **terapêutica empírica deve ser cuidadosamente selecionada** e reservada para os casos em que todos os meios de diagnóstico

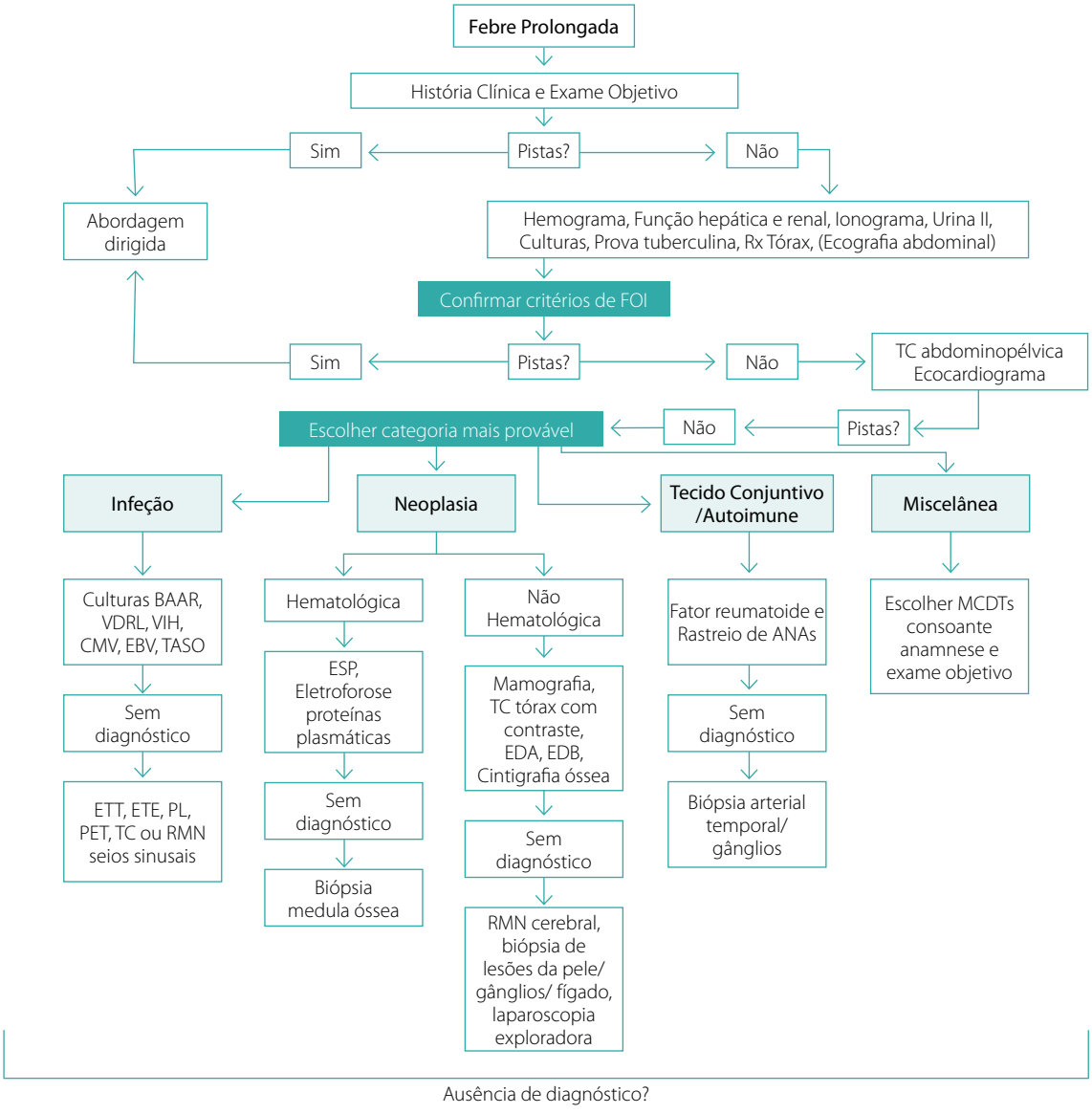
disponíveis falharam em atingir um diagnóstico e se doentes graves que não podem aguardar um novo ciclo de investigação.

Doenças graves: rapidamente progressivas, com instabilidade.

Doenças crónicas: progressivas, nas quais, após investigação exaustiva, a maioria das possibilidades diagnósticas foi excluída

- A terapêutica empírica com antimicrobianos tem um papel limitado na abordagem dos doentes com FOI;
- Contudo, dado a elevada prevalência de infeções bacterianas graves em doentes neutropénicos com febre, estes devem receber tratamento antibiótico após colheita de culturas apropriadas;
- A antibioterapia empírica também pode ser considerada nos doentes clinicamente instáveis;
- O tratamento empírico precoce com corticoterapia pode ser apropriado nos doentes em que se suspeita de arterite temporal no sentido de prevenir as complicações vasculares, nomeadamente o risco de cegueira;
- Se >6 meses, sem diagnóstico e com sintomas debilitantes: tratamento sintomático (corticoides e anti-inflamatórios não esteroides).

Algoritmo de abordagem da FOI



Se apesar de todos os exames complementares de diagnóstico, **não for possível um diagnóstico definitivo** é importante avaliar o **estado geral do doente**:

- Se **agravamento do estado geral** é importante **reavaliar e rever todo o algoritmo:**
  - Diagnóstico Definitivo
  - Tratamento Empírico
- Se **ausência de agravamento do estado geral** é importante manter uma **vigilância apertada** e **reavaliar:**
  - FOI autolimitada?
  - Novas pistas?
    - FOI persistente
    - Tratamento Empírico
    - Diagnóstico Final

Conclusões

- Existe 4 classes de FOI: clássica, neutropénica, nosocomial e associada ao VIH e cada uma apresenta caraterísticas particulares e abordagens diferentes.
- Uma história clínica e exame objetivo bem conduzidos são mais importantes que qualquer outro exame de diagnóstico, acelera a terapêutica apropriada e minimiza custos e toxicidade desnecessários.
- Na maioria dos casos, trata-se de doenças comuns com apresentações atípicas.
- Na FOI clássica: a ausência de diagnóstico ao fim de 6 meses tem bom prognóstico.

Interpretação dos Principais Exames Serológicos nas Doenças Infecciosas

Ana Cristino (CHTMAD)

Introdução

Os exames serológicos permitem a deteção de evidência de infeção (atual ou passada) através de reações anticorpo-antigénio, sem necessitar da presença de microrganismos vivos. Constituem por vezes o único meio de diagnóstico de certas doenças infeciosas. São testes geralmente rápidos e de baixo custo.

As principais razões para realizar exames serológicos são: a pesquisa de microrganismos não cultiváveis (ex., vírus, *Mycoplasma sp., Chlamydia sp., Treponema pallidum*), diagnóstico de infeção em doentes já sob antibioterapia, avaliação de infeção passada e/ ou imunidade contra um agente e a avaliação do risco de contração de infeção após exposição a determinado agente.

Este tipo de exames, no entanto, depende da capacidade do organismo de criar uma resposta imunológica humoral efetiva, o que pode levar semanas a meses. O anticorpo IgM é o que surge mais precocemente, sendo útil para o diagnóstico de infeção ativa/ recente. A seroconversão ou o aumento do título de anticorpos em 4 vezes entre a fase aguda e convalescente permanece o critério de identificação de infeção aguda, sendo, no entanto, uma observação rara na prática clínica.

Existem testes qualitativos (que permitem a identificação de presença de anticorpos contra determinado agente – geralmente testes de rastreio sujeitos a confirmação), e quantitativos. Existem também testes de deteção de antigénios. São utilizados vários tipos de técnicas:

- **Precipitação** – pesquisa de agregados antigénio/anticorpo solúveis;
- **Aglutinação** – pesquisa de agregados antigénio/anticorpo insolúveis; quando o antigénio utilizado se encontra num glóbulo rubro, designa-se hemaglutinação;
- **Neutralização** – eliminação de efeito de toxina/vírus através de anticorpo específico;
- **Fixação de complemento** – formação de complexos antigénio/anticorpo que fixam complemento, não restando complemento livre para destruir hemácias sensibilizadas adicionadas a solução. Testes largamente substituídos na atualidade por técnicas mais recentes;
- **Imunofluorescência** – pesquisa de anticorpos ou antigénios marcados por corantes fluorescentes, que emitem luz num determinado comprimento de onda;
- **Técnicas imunoenzimáticas** (ex. ELISA) – utilização de antigénios ou anticorpos marcados com enzimas, permitindo deteção, titulação e quantificação;
- ***Immunoblot/ Western blot***– imunodeteção de proteínas após separação através de eletroforese em gel, e transferência para uma membrana, sendo depois aplicados anticorpos específicos. Este método reduz significativamente as reações cruzadas;
- **Testes de avidez** – anticorpos IgG detetados mais tardiamente (>3 meses) possuem maior avidez que anticorpos mais precoces – distinção entre infeção primária e reinfeção/reativação (IgG de avidez elevada).

Os exames serológicos possuem utilidade em diversas áreas de diagnóstico e seguimento (doenças infeciosas, doenças autoimunes, entre outras). Neste capítulo, abordaremos apenas o diagnóstico de doenças infeciosas.

Adenovírus

Família *Adenoviridae*

	Técnica	Notas
Deteção anticorpos	Hemaglutinação Neutralização ELISA	Pouco útil: • Infeções por diversos serótipos repetem-se ao longo da vida – positividade anticorpos comum na população geral • Seroconversão/ aumento significativo do título (pelo menos 2 semanas de diferença) apenas confirma de forma tardia existência de infeção (com grande probabilidade já em resolução) • Hemaglutinação/ neutralização mais sensíveis, serótipo-específicos • Laboratórios de referência
Deteção antigénios	Aglutinação em látex	• Fezes - diagnóstico de quadros de gastroenterite (adenovírus serótipos 40 e 41) • Reação cruzada com outras estirpes de adenovírus
	ELISA	• Antigénios solúveis nas fezes e secreções respiratórias, também utilidade potencial na queratoconjuntivite (zaragatoa ocular) • Deteção de qualquer serótipo ou serótipo específico

Amebíase

Entamoeba histolytica

	Técnica	Notas
Deteção anticorpos	ELISA IgG antilectina Hemaglutinação (menos sensível)	• Anticorpos presentes em 70-90% doentes com infeção intestinal sintomática, 99% dos doentes com abcesso hepático (>1 semana) • Úteis na doença extraintestinal, quando microrganismos não são encontrados nas fezes – teste negativo deve ser repetido 7-10 dias depois, se se mantiver negativo ponderar outros agentes • Positividade persiste durante anos após doença aguda (seroconversão/subida de título necessária para confirmação)
Deteção antigénios	ELISA	• Colite (Fezes) – sensibilidade 71-100% e especificidade 93-100% (alguns *kits* não distinguem de *E. dispar*) • Abcesso hepático – sensibilidade 96% no soro e 100% no aspirado de abcesso hepático

Brucelose

Brucella spp.

Técnica	Positividade	Notas
Aglutinação – IgG (Teste Rosa Bengala)	2ª semana	• Permanece positivo por longo período de tempo, não sendo útil para vigilância. **Positiva na brucelose crónica** • Bom teste de rastreio – resultados positivos necessitam confirmação por outro método
Aglutinação em placa – IgM (Teste de Huddleson)	1ª-2ª semana	• Huddleson mais rápido, Wright dá resultado às 24h • Repetir 2-4 semanas para verificar subida de título • Reações cruzadas com *Yersinia enterocolitica, Campylobacter spp, Vibrio cholerae, Francisella tularensis* • **Negativas na brucelose crónica**
Aglutinação em tubo – IgM (Teste de Wright)		
Aglutinação – IgM e IgG (Teste do 2 - mercapto-etanol)	Ver notas	• Título elevado IgM – exposição recente (1ª semana) • Título IgG aumenta durante 2ª semana – correlação entre títulos elevados e infeção ativa, não diminuição com terapêutica tem valor prognóstico (recidiva/ cronicidade) • Títulos baixos IgG – cura/ infeção passada
Imunofluorescência indireta	2ª-3ª semana	• Menos reações cruzadas, corrige algumas limitações da aglutinação • Positividade mantém-se além dos outros testes – **teste mais frequentemente positivo na brucelose crónica**
Fixação do complemento - IgG	3ª-4ª semana	• Positividade de 60% na brucelose crónica • Reações cruzadas, positividade varia com técnica e preparações utilizadas
ELISA	1ª-2ª semana	• Maior sensibilidade e especificidade • **Melhor teste para neuro-brucelose, brucelose crónica e seguimento de brucelose tratada**

NOTA: Deteção de antigénios de *Brucella abortus*, com reação cruzada com *B. melitensis* e *B. suis*. Pesquisa de *B. canis* exige testes específicos

Chlamydia *spp.*

Chlamydophila pneumoniae

Técnica	Positividade	Notas
Fixação complemento **Micro-imunofluorescência (MIF)**	• IgM - 2ª-3ª semana • IgG - 6ª-8ª semana • Reinfeções – IgM pode estar negativa, IgG aumenta em 2 semanas	• Diagnóstico infeção aguda - Título isolado IgM ≥1:16 ou aumento 4x em título IgG entre fase aguda e convalescença. Título único IgG ≥1:520 menos fiável (não recomendado - persistência nas infeções de repetição) • MIF - método preferido (menos reações cruzadas) • Falsos (+) em doenças com >fator reumatoide

Chlamydia trachomatis

	Técnica	Notas
Deteção anticorpos	Fixação complemento Imunofluorescência ELISA – anti-LPS	• IgM - Mais útil no diagnóstico de pneumonia em recém-nascidos e linfogranumola venéreo, menos sensível na infeção urogenital localizada. Falsos (+) por contacto prévio, reações cruzadas com outras estirpes • IgA - Em adultos é mais frequentemente (+) que IgM na fase aguda, sensibilidade de 63% na infeção urogenital • IgG - Mais elevados nas infeções sistémicas
Deteção antigénios	ELISA	• Reação cruzada com LPS de outras bactérias

NOTA: Dada a frequência de exposição e reações cruzadas, os exames serológicos não são geralmente utilizados isoladamente no diagnóstico de infeções urogenitais por *C. trachomatis* (mais úteis nas infeções sistémicas)

Citomegalovírus (CMV)

Família *Herpesviridae*

Técnica	Positividade	Notas
Aglutinação **Imunofluorescência** **ELISA (+ utilizada)**	• IgM - 1ª-2ª semana • IgM contra antigénio "EI" (*early-intermediate*) permanece positiva durante 3-4 meses • IgG - pico aos 2-3 meses	• IgM - reação cruzada com EBV e parvovírus B19; título isolado não diagnostica primoinfeção pois também pode surgir elevado na reativação/ reinfeção por outra estirpe • IgG - falsos (+) com elevação do fator reumatoide, seroconversão em amostras com diferença de 1 mês confirma primoinfeção • Avidez IgG - baixa após primoinfeção, elevando-se nos seguintes 2-4 meses
Interpretação		
IgM (-) IgG (-)		• Sem infeção atual ou passada, sem imunidade • Atenção a interpretação em imunocomprometidos
IgM (+) IgG (-)		• Primoinfeção recente ou reativação de infeção latente
IgM (+) IgG (+) com >4x no título entre fase aguda e convalescente		• Primoinfeção ativa ou reativação de infeção latente
IgM (-) IgG (+)		• Infeção latente ou passada

NOTA: Testes serológicos são especialmente úteis na verificação de exposição/imunidade no doente transplantado, doentes imunocomprometidos e grávidas

Doença de Lyme

Borrelia burgdorferii

Técnica	Positividade	Notas
ELISA	• IgM pico 3ª-4ª semana após infeção (desaparece 4-6 meses) • IgG 4ª-8ª semana após eritema	• Falsos positivos (outras infeções por espiroquetas, doenças autoimunes) • Se negativos e clínica <30 dias, considerar repetir se elevada suspeita
Imunofluorescência (menos usada)		
***Western-Blot* (Confirmatório – se ELISA/IF duvidoso ou positivo)**		• Clínica <30 dias - pesquisar IgM e IgG • Clínica >30 dias - apenas IgG

Epstein-Barr (EBV) Vírus

Família *Herpesviridae*

Técnica	Positividade		Notas
Anticorpos heterófilos (Reação de Paul Bunnel - hemaglutinação)	2ª-5ª semana após sintomas Podem manter-se 6-12M		• Falsos (+) em doenças autoimunes, febre tifoide • 85-90% dos adultos exibem positividade durante primoinfeção (raramente (+) nas crianças)
Anticorpos específicos	Imunofluorescência ELISA	• EA (D) IgG - (+) em 85% das infeções agudas (até 3M) e na reativação • EBNA-1 IgG - (+) na 3ª-4ª semana após-infeção, geralmente persistem, mas podem negativar • VCA IgM e IgG - geralmente surgem simultaneamente, logo após sintomas; IgM negativa às 8-10 semanas (pode persistir alguns meses), IgG permanece positivo	• Falsos (+) em doenças autoimunes, parvovírus B19, CMV
Western-blot	-		• Teste confirmatório
Interpretação			
IgM VCA (-), IgG VCA (-) IgG EBNA1 (-)	• Não imune		
IgM VCA (+), IgG VCA (-) IgG EBNA1 (-)	• Infeção aguda com positivação de IgM antes de IgG VCA (pode ser falso (+) – necessários outros testes)		
IgM VCA (+), IgG VCA (+) IgG EBNA1 (-)	• Infeção aguda		
IgM VCA (-), IgG VCA (+) IgG EBNA1 (+)	• Infeção passada		
1IgM VCA (+), IgG VCA (+) IgG EBNA1 (+)	• Infeção recente (persistência IgM alguns meses)/ reativação		
IgM VCA (-), IgG VCA (+) IgG EBNA1 (-)	• Infeção aguda (positivação de IgG VCA antes de IgM VCA) ou na infeção passada (não-positivação de anti-EBNA1 - até 5% casos) • Necessários testes avidez IgG - baixa = infeção aguda; elevada = infeção passada		
IgM VCA (-), IgG VCA (-) IgG EBNA1 (+)	• Infeção passada (inespecífico - necessários outros testes)		

Equinococose

Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis

Técnica	Positividade	Notas
Hemaglutinação	• IgG • Após cirurgia excisão quistos títulos diminuem – nova elevação se desenvolvimento de quistos secundários • Quimioterapia não associada com diminuição consistente de anticorpos	• Falsos (+) em outras infeções helmínticas, neoplasias, doenças autoimunes, cisticercose • Falsos (-) em até 10% de doentes com quistos hepáticos e 40% com quistos pulmonares, quistos calcificados ou senescentes são frequentemente seronegativos • Quistos cerebrais, oculares, esplénicos com menor taxa de seropositividade • Fissuração/ rutura de quisto está associada a aumento abrupto de títulos de anticorpos • ELISA atg-Em2 específico *E. multiloculares* deteta 95% dos casos alveolares • Testes de rastreio - confirmação necessária
ELISA		

Febre escaronodular

Rickettsia conorii

Teste	Positividade	Notas
Weil Felix (aglutinação)	2ª semana	• Método baseado na reação cruzada de antigénios *P. vulgaris* – falsos (+) com *Borrelia*, *Proteus* • Título mínimo para positividade - 1:160 • Considerada obsoleta (baixa sensibilidade e especificidade)
Imunofluorescência	• IgM – 7º dia de exantema (pode permanecer negativa 2 semanas) • IgG podem persistir toda a vida	• Não permite distinguir diferentes estirpes • Valores população Portuguesa - IgG ≥1:128, IgM ≥1:32 + seroconversão/ aumento 4x título em intervalo de 2 a 4 semanas

Febre Q

Coxiella burnetii

Teste	Positividade	Notas
Imunofluorescência (recomendado OMS)	• Duas formas antigénicas distintas - Fase I (títulos inferiores, podem não ser detetáveis até convalescença) - Fase II - Ambos persistem meses a anos após infeção mesmo na ausência de doença crónica • IgM - 2ª-3ª semana com declínio geralmente até às 14 semanas • IgG - pico à 8ª semana com títulos elevados até 1 ano	• Febre Q aguda - anti-fase II > que anti-fase I IgM >1:50, IgG >200, seroconversão ou aumento do título IgG 4x (2-4 semanas) • Febre Q crónica - anticorpos anti-fase I ≥anti-fase II, IgG >800 • Presença IgA anti-fase I correlaciona-se com doença crónica/ endocardite

Febre tifoide

Salmonella enterica serotipo Typhi

Teste	Positividade	Notas
Aglutinação (Reação Widal)	• Anti-H (flagelares), 10-12º dia, ficam positivos após cura • Anti-O (LPS) - 8º dia	• Reações cruzadas com outras estirpes de *Salmonella*, *Enterobacteriaceas* • Positiva >1:160 (anti-O) com anti-H 5x superior • Não recomendado (baixa sensibilidade e especificidade)
Imunofluorescência	IgM	• Valores de sensibilidade e especificidade variam muito na literatura
ELISA	IgG	

Hepatites víricas

Hepatite A

Família *Picornaviridae*

Técnica	Anticorpos	Positividade	Notas
ELISA	Anti-HAV IgM	5-10 dias antes de sintomas, desaparece após 3-6 meses	Infeção aguda/ fase de convalescença
	Anti-HAV IgG	28 dias após infeção, positivo durante toda a vida	Confere imunidade Positivo após vacinação
	Anti-HAV total	-	Não é útil para avaliar doença aguda Infeção passada/ imunidade

Hepatite B

Família *Hepadnaviridae*

Técnica	Anticorpos/ antigénios	Positividade	Notas
ELISA	Anti-HBs	• Último a surgir • Pode persistir toda a vida	• Seroconversão/ recuperação da infeção • Vacinação • Confere imunidade
	Anti-HBc	• Geralmente mantém-se positivo para toda a vida	• Indica exposição ao vírus, não confere imunidade • Anti-HBc IgM pode ser único marcador positivo no período janela (entre desaparecimento de HBsAg e positivação do Anti-HBs
	Anti-HBe	-	• Infeção com menor virulência/ menor infetividade
	AgHBS	• 1º marcador positivo • 1 mês após exposição, podendo preceder sintomas em 1-2 meses • Negativa após recuperação	• Persistência >6 meses indica infeção crónica
	AgHBe	• Presente na infeção aguda	• Fase aguda, indica grande infetividade/ replicação viral • Negativo nos casos de mutação "pré-core"

Técnica	Anticorpos/ antigénios	Positividade	Notas
Interpretação			
AgHBs (+) **Anti-HBs (-)** **Anti- HBc (+)** **AgHBe (+)** **Anti-HBe (-)**	• Infeção aguda por hepatite B • Infeção crónica ativa com alto nível replicação		
AgHBs (+) **Anti-HBs (-)** **Anti- HBc (+)** **AgHBe (-)** **Anti-HBe (+)**	• Portador hepatite B, mas com baixo nível replicativo • Se alteração transaminases, provável mutação pré-core (pedir DNA)		
AgHBs (-) **Anti-HBs (+)** **Anti- HBc (+)** **AgHBe (-)** **Anti-HBe (+)**	• Provável infeção passada resolvida		
AgHBs (-) **Anti-HBs (-)** **Anti- HBc (+)** **AgHBe (-)** **Anti-HBe (+)**	• Carga vírica negativa e transaminases normais - provável infeção passada antiga com níveis indetetáveis de Anti-HBs • Carga vírica positiva/ alteração das transaminases - provável mutação pré-core		
AgHBs (-) **Anti-HBs (-)** **Anti- HBc (+)** **AgHBe (-)** **Anti-HBe (-)**	Uma das seguintes: • Período janela (desaparecimento de AgHBS e aparecimento de Anti-HBs - dosear anti-HBc IgM) » Infeção aguda em resolução • Infeção passada antiga com desaparecimento de todos os outros marcadores • Falso-positivo • Infeção crónica com replicação muito baixa		
AgHBs (-) **Anti-HBs > 10UI** **Anti- HBc (-)** **AgHBe (-)** **Anti-HBe (-)**	• Imunidade pós-vacinação		

Hepatite C

Família *flaviviridae*

Técnica	Anticorpos/antigénios	Positividade	Notas
ELISA	Anti-HCV	Hepatite aguda - 70-80% com (+) na apresentação clínica (repetir se (-) e suspeita)	(+) na infeção aguda, crónica ou resolvida (dosear carga vírica)

Hepatite D

Técnica	Anticorpos/antigénios	Positividade	Notas
ELISA	HDVAg	Precoce	• Negativa rapidamente na infeção aguda (negativação mais lenta em indivíduos imunodeprimidos) • Dado ser marcador transitório - resultados positivos em apenas 20% co-infeções
	Anti-HDV IgM	Precoce	• Presente em títulos elevados na infeção crónica com correlação com nível de replicação e gravidade • Negativação após tratamento
	Anti-HDV IgG	4ª semana	• Presente em títulos elevados na infeção crónica
	Anti-HDV IgA	---	• Praticamente exclusivo das infeções crónicas

Técnica	Anticorpos/antigénios	Positividade	Notas
ELISA	Anti-HDV total	4ª semana	• Detetável em cerca de 85% das coinfeções • Declínio com resolução de infeção aguda (coincidente com aparecimento anti-HBs) • Persistência indefinida na infeção crónica
Interpretação			
Anti-HDV IgM (+), HBsAg (+), anti-HBc IgM (+)			Coinfeção
Anti-HDV IgM (+), HBsAg (+), anti-HBc IgM (-)			Superinfeção
Anti-HDV IgG persistente			Hepatite D crónica

Hepatite E

Família *Hepeviridae*

Teste	Anticorpos/ antigénios	Positividade	Notas
ELISA	Anti-HEV	• IgM - 4ª semana após infeção negativando aos 2 meses • IgG - Exposição prévia/ imunidade (*cut-offs* ainda não estão bem definidos)	• Postitividade de IgM a confirmar por Immunoblot/ IgG / RNA (apenas positivo no sangue até 3 semanas após infeção, fezes +2 semanas)

Herpes Simplex (HSV)

Família *Herpesviridae*

Teste	Anticorpos/antigénios	Positividade	Notas
ELISA	Anticorpos anti-glicoproteína G1 (HSV1) e G2 (HSV2)	IgM - 4º a 7º dia na primoinfeção - pico 15º-21º dias IgG - 6ª semana	• Anticorpos IgM podem persistir vários anos (não são úteis nas recorrências) • Reações cruzadas HSV tipo 1 e 2, falsos (+) com fator reumatoide, CMV • Interpretação cuidadosa nos indivíduos imunodeprimidos • Teste positivo para HSV-1 não é útil para distinguir herpes oral de genital
Immunoblot			

Legionelose

Legionella pneumophila

	Técnica	Positividade	Notas
Deteção anticorpos - amostras respiratórias	Imunofluorescência indireta	IgM - 2ª - 6ª semana IgG - 12ª semana	• Elevação dos títulos 4x - repetição em 3 a 6 semanas • Aumento de 4x o 1º título com 2º título >1:128 para serogrupo 1 é caso confirmado. Seroconversão para outro serogrupo ou título único >1:256 é caso provável (até 10% da população apresenta estes títulos • Reações cruzadas com outras bactérias gram-negativas, *Pseudomonas spp, Tularemia*
	ELISA		
Deteção antigénios	ELISA - Urina	De 3 até 100 dias após infeção (dificuldade nas infeções recorrentes)	• Especificidade de 97-100% e sensibilidade de 80% quando obtido na 1ª semana • Deteção apenas de serogrupo 1 (responsável por até 80% das infeções por *Legionella*)
	Imunofluorescência - Secreções respiratórias	-	• Resultado rápido, pode ser utilizado após início de antibioterapia

Leptospirose

Leptospira

Técnica	Positividade	Notas
Microaglutinação (MAT)	Anticorpos aglutinantes • IgM e IgG • Teste geralmente positivo 7 a 14 dias (por vezes demoram semanas) • Podem persistir vários anos	• Elevação 4x título comprova diagnóstico; se suspeita clínica um resultado negativo deve ser repetido após 10 dias • Título único >1:200 é consistente com diagnóstico • Títulos baixos podem persistir anos após doença aguda • Reações cruzadas (*Mycoplasma, Legionella*, Sífilis) • Execução complexa
ELISA	• IgM - geralmente 3 a 5 dias	• Positividade mais precoce que MAT (maior sensibilidade para IgM) mas exige confirmação • Negativação também mais precoce que MAT • Não permite distinguir serótipos

Mycoplasma pneumoniae

Técnica	Positividade	Notas
Fixação complemento	• IgM (++) • IgG	• Reações cruzadas com outras estirpes de *Mycoplasma* • Aumento 4x título ou título único >1:32 com sensibilidade de 90% e especificidade de 88%
Imuno-fluorescência	-	• Resultado quantitativo • Reação cruzada com fator reumatoide
Aglutinação	• IgM - 1ª semana, pode persistir meses ou anos • IgG - 3ª semana, pico na 6ª semana, diminui de forma gradual - meses a anos • Devido ao longo período de incubação, muitas vezes estão ambas presentes no início da clínica	• (+) Títulos >1:320 • Sensibilidade 66% se se verifica seroconversão (diagnóstico tardio de doença geralmente autolimitada)
ELISA	• IgM • IgG • IgA - melhor indicador de infeção aguda	• Na reinfeção não há aumento de IgM (tornando-a menos útil nos adultos), existindo uma rápida elevação de IgG e produção de IgA

NOTA: Até 75% dos doentes com infeção por *M. pneumoniae* porque títulos de aglutininas frias >1:32 após a 2ª semana de infeção - estas não são específicas, mas quanto mais elevado o título em doente com pneumonia adquirida na comunidade maior a probabilidade de estas se deverem a *M. pneumoniae*

Parodite epidémica ("papeira")

Família *Paramyxoviridae*

Técnica	Positividade	Notas
Hemaglutinação	• IgM - 5 dias até 4 semanas • IgG - persiste positiva (não confere imunidade)	• Reação cruzada IgG com *Parainfluenza*, EBV, adenovírus, HSV-6 • IgM com falsos negativos em pessoas vacinadas - apenas em 60-80% se 1 dose e 13-14% se 2 doses (maior probabilidade se colheita 3-10 dias após clínica) • Pessoa não vacinada - Se IgM negativo em colheita <3 dias após sintomas, repetir 5-7 dias depois
Imunofluorescência		
ELISA		

Rubéola

Família *Togaviridae*

Técnica	Positividade	Notas
Hemaglutinação	• IgM e IgG podem positivar simultaneamente na infeção aguda • IgM persiste 4-5 semanas • IgG pode persistir toda a vida	• Principal utilidade - determinação de imunidade na gravidez • IgM com reações cruzadas - Testes avidez IgG distinguem entre infeção recente e remota • Suspeita infeção congénita - IgM no recém-nascido assim que possível repetição após 1 mês se teste inicial negativo; persistência IgG após os 9 meses confirma
Neutralização		
Fixação complemento		
Imunofluorescência		
ELISA		

Sarampo

Família *Paramyxoviridae*

Técnica	Positividade	Notas
Hemaglutinação	• IgM - pico máximo 3 a 11 dias após início de exantema • IgG	• Falsos (+) IgM por elevação fator reumatoide • Aumento 4x título IgG em amostras após aparecimento exantema e 10 a 30 dias depois
Neutralização		
Fixação complemento		
Imunofluorescência		
ELISA		

Sífilis

Treponema pallidum

Testes não-treponémicos (TNT) (anticorpos não-treponémicos – reagina, anticardiolipina) - rastreio		
Teste	**Positividade**	**Notas**
VDRL Microfloculação	IgM e IgG (semi-quantitativos) 1-4ª semana após aparecimento de lesão primária	• Monitorização de tratamento e deteção da reinfeção • Falsos (+) – LES, VIH, gravidez, cirrose hepática, uso drogas EV • Maior nº de falsos (+) que testes treponémicos – exigem confirmação • Menor sensibilidade na infeção recente e sífilis latente tardia
RPR Floculação		
TRUST Floculação		
Testes treponémicos (TT) – confirmatórios		
Teste	**Positividade**	**Notas**
FTA-ABS Imunofluorescência indireta	IgM e IgG 2ª-4ª semana Permanecem positivos vários anos, com ou sem tratamento	• Má correlação com atividade da doença (não servem para monitorização) • Maior sensibilidade e especificidade • Na ausência de imunossupressão, negatividade implica ausência de infeção presente ou passada • Diagnóstico se teste não-treponémico negativo mas sinais de sífilis tardia
TPHA Hemaglutinação		
TPPA Aglutinação passiva		
ELISA		
Microaglutinação		

Interpretação	
Rastreio com TNT	• TNT negativo – não sugestivo de sífilis (podem existir falsos (-) se exposição muito recente - anamnese de fatores de risco, ponderar repetição se elevada suspeita) • TNT positivo – confirmar com TT - TT negativo . Doente assintomático sem história suspeita de exposição recente - sífilis improvável (TNT falso (+)) . Elevada suspeita/ risco exposição – repetir 2 a 4 semanas depois - TT positivo – diagnóstico confirmado, tratamento de acordo com manifestações/ estadio
Rastreio com TT	• TT negativo – não sugestivo de sífilis (podem existir falsos (-) se exposição muito recente - anamnese de fatores de risco, ponderar repetição se elevada suspeita) • TT positivo – realizar TNT - TNT negativo . História de sífilis tratada? - Sim – consistente com sífilis tratada (resolvida) - Não – realizar TT com outro método . Positivo – sífilis latente . Negativo – sífilis improvável - TNT positivo – diagnóstico confirmado, tratamento de acordo com manifestações/ estadio

Streptococcus grupo A

	Técnica	Positividade	Notas
Deteção antigénios - Zaragatoa	Aglutinação	---	• Sensibilidade 70-90%, especificidade 90-100%
	ELISA		
Deteção anticorpos	Neutralização	Anti-estreptolisina (ASO) + 1ª semana, pico na 3ª-6ª	• Mais (+) nas infeções respiratórias que cutâneas • Reação cruzada com *S. dysgalactiae* • Evolução do título dá mais informação • (+) em 80-85% na febre reumática
	Neutralização ELISA	Anti-DNAse B + na 2ª semana – pico 6ª-8ª	• Permanecem elevados mais tempo que anti-ASO • Mais fiáveis nas infeções cutâneas e mais sensível para a glomerulonefrite pós-estreptocócica • Específico para *S. pyogenes*
	Hemaglutinação	Estreptozima – anticorpos contra múltiplos antigénios estreptocócicos	• Teste de rastreio, rápido e simples • Menor sensibilidade e especificidade

Toxoplasmose

Toxoplasma gondii

Técnica	Positividade	Notas
Hemaglutinação **ELISA (TSP)**	• IgM – 1ª a 2ª semana, pode permanecer positivo até 18 meses após resolução - infeção aguda, crónica, reativação • IgG – 1ª a 3ª semana com pico 1º-2º mês, persistem toda a vida • IgA – surgem na infeção aguda e podem persistir vários meses	• Avidez de IgG ajuda na distinção entre infeção recente ou passada, embora atc de baixa avidez possam persistir alguns meses • IgA - mais sensível que IgM na infeção congénita
Interpretação		
IgM (-) IgG (-)	Sem evidência de infeção atual ou passada	
IgM (duvidoso) IgG (-)	• Infeção aguda recente ou IgM falso (+) - Re-testar	
IgM (+) IgG (-)	• Infeção aguda ou IgM falso (+) - Re-testar	
IgM (+) IgG (duvidoso)	• Possível infeção aguda com *Toxoplasma* - Re-testar, se mesmo resultado enfiar a laboratório de referência	
IgM (-) IgG (+)	• Infeção >6 meses	
IgM(+) IgG (+)	• Possível infeção recente ou IgM falso (+) - Enviar a laboratório de referência	

Varicela zóster vírus (VZV)

Família *Herpesviridae*

Técnica	Positividade	Notas
ELISA	• IgM e IgG – 3º-7º dia após exantema, pico 2ª-3ª semana • IgM negativa após uns meses, IgG persiste toda a vida	• Até 1/3 doentes com infeção primária por HSV com infeção passada por VZV têm resposta heterotípica a antigénios VZV, tornando difícil o diagnóstico diferencial se clínica duvidosa • Aumento de IgM e IgG na reativação
Interpretação		
IgM (-) IgG (-)	• Sem exposição/imunidade ou infeção muito recente (re-testar em 2 semanas de acordo com suspeita clínica)	
IgM (-) IgG (+)	• Imunidade (vacinação/ infeção passada)	
IgM (+) IgG (+)	• Infeção recente (complementar com clínica)	

VIH (Vírus da imunodeficiência humana)

Família *Retroviridae*

	Técnica	Positividade	Notas
Deteção antigénio	Aglutinação Imunofluorescência	p24 – 4 a 10 dias após deteção RNA (+- 14 dias após infeção)	• Deteção precoce (antes da produção de anticorpos) • Desaparece com surgimento de atc anti-p24
Deteção anticorpos	ELISA	IgM – 3 a 5 dias após deteção de p24 IgG – 18 a 38 dias após positividade de RNA	• Falsos (+) com doenças autoimunes, sífilis, doenças imunoproliferativas
	Immunoblot Imunofluorescência	-	• Provas confirmatórias • Já não fazem parte do algoritmo de diagnóstico recomendado pelo CDC (disponíveis EIA que detetam infeção mais precocemente – risco de falsos (-) com estes testes confirmatórios
Combinação antigénio p24/ anticorpo VIH 1 e 2		2 a 6 semanas após exposição	• Método de rastreio aconselhado
Interpretação método de deteção combinada antigéneo/ anticorpo			
Negativo	• Não são necessários outros testes		
Positivo **Realizar ensaio de diferenciação e anticorpos**	Atc VIH1 (-) Atc VIH2 (-)	• Realizar RNA VIH-1 – se positivo confirmada infeção aguda, se negativo o mais provável é tratar-se de um falso (+) do teste de rastreio (considerar e excluir infeção por VIH-2 se clinicamente indicado)	
	Atc VIH1 (+) Atc VIH2 (-)	• Infeção por VIH-1	
	Atc VIH1 (-) Atc VIH2 (+)	• Infeção por VIH-2	
	Atc VIH1 (+) Atc VIH2 (+)	• Positividade indiferenciada para anticorpos VIH – realizar RNA-VIH-1 e se negativa progredir investigação para VIH-2 se clinicamente indicado	

NOTA: Algoritmo aplicável apenas em idade > a 2 anos (possível positividade por anticorpos maternos em idade mais precoce). Nenhum teste isolado é completamente preciso no diagnóstico de todos os casos de infeção por VIH, existindo casos descritos de anticorpos negativos apesar de RNA-VIH positivo, e a duração do período "eclipse" (desde infeção até deteção de RNA) é variável. Resultados equívocos ou exposições muito recentes podem ter indicação para nova avaliação. Doentes sob profilaxia pós-exposição podem ter seroconversão mais tardia

Zoonoses

Joana Calvão (CHTMAD

Definição

Doenças e infeções que são transmitidas entre animais vertebrados e seres humanos. O agente zoonótico pode ser uma bactéria, um vírus, um fungo ou outro agente de doença transmissível. Pelo menos 61% de todos os patógeneos humanos são zoonóticos, representando uma ameaça global. A transmissão pode ser direta, indireta e em aerossol.

Quando suspeitar

Fatores de risco

- Consumo de alimentos exóticos (sushi, frutos do mar, carne de caça).
- Viagem recente ao exterior, sem profilaxias adequadas.
- Visita recente a zoológico, quinta ou loja de animais.
- Consumo de água não canalizada e não tratada.
- Consumo de alimentos não pasteurizados.
- Plano nacional de vacinação não atualizado.
- Contacto com animais (domésticos, de quinta, selvagens ou exóticos), fluídos animais, animais mortos.
- Trabalho na agricultura, veterinária.
- Picadas de mosquitos e pulga.
- Imunossupressão.
- Contacto com familiar ou outras pessoas que tenham tido viagens ou contactos com animais recentemente.

Apresentação clínica

- Alterações cutâneas (*rash* macular, maculopapular,…).
- Sintomas gripais.
- Sintomas constitucionais (muitas vezes frustres): febre, anorexia, astenia, arrepios, cefaleias.
- Sintomas respiratórios: tosse, expetoração.
- Sintomas gastrointestinais: náuseas, vómitos, diarreia, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia.

É fundamental a exclusão anterior de outras causas de febre e clínica infeciosa.

Avaliação analítica

- Hemograma com fórmula leucocitária, proteína C reativa.
- Enzimas e marcadores de função hepática (TGP, TGO, GGT, FA, bilirrubina total e direta e INR), função renal com ureia e creatinina, ionograma.
- Pesquiza de esquizócitos no sangue periférico, Rosa Bengala, reação de Weil-Felix, reação de Widal ou PCR de agente etiológico suspeito.

Malária

Infeção parasitária dos glóbulos rubros e a parasitose mais importante no Homem que é transmitida pelo mosquito *Anopheles*. Existem 5 espécies de *Plasmodium* que dão origem à malária. A maioria dos casos têm origem na infeção por *Plasmodium falciparum* (responsável por grande parte das mortes) ou *Plasmodium vivax,* e alguns pelo *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae ou Plasmodium knowlesi.*

Apresentação clínica

Febre elevada, cefaleias, mialgias, calafrios, anorexia, hipersudorese, astenia, icterícia, esplenomegalia.

Diagnóstico

Analiticamente geralmente apresenta-se com hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, leucograma "normal".

Gota espessa e esfregaço de sangue periférico "Gold standard". Pode ser necessário serem repetidos várias vezes. São importantes para quantificar a parasitémia e posteriormente para avaliar a eficácia terapêutica.

Testes rápidos de diagnóstico: Ac monoclonal contra HRP2 de *P. falciparum*, Ac monoclonal contra pLDH de *P. Falciparum* e *P. vivax*. Não quantificam parasitémia e têm elevado custo.

PCR (nos casos de parasitémias muito baixas) é mais sensível.

Tratamento

Nos casos não graves, sem necessidade de internamento.

Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale e P. knowlesi sensíveis a cloroquina

- Cloroquina 10 mg/Kg ao diagnóstico e às 24h, 5 mg/Kg às 48h.

Plasmodium falciparum sensível a cloroquina

- Artesunato 4 mg/Kg por dia durante 3 dias + sulfadozina-pirimetamina 25 mg/Kg- 1,25 mg/Kg em dose única.

Todos os *Plasmodium falciparum*

- Arteméter-lumefantrina 1,5 mg/Kg-9 mg/Kg duas vezes por dia durante 3 dias juntamente com comida.
- Artesunato 4 mg/Kg e mefloquina 25 mg/Kg diariamente durante 3 dias.
- Dihidroartemisinina-piperaquina 2,5 mg/Kg- 20 mg/Kg diariamente durante 3 dias.

Esquema alternativo se intolerância ao prévio

- Artesunato 2 mg/Kg diariamente + tetraciclina 4 mg/Kg 4 vezes por dia ou doxicilina 3 mg/Kg diariamente ou clindamicina 10 mg/Kg 2 vezes por dia, durante 7 dias.
- Quinino 10 mg/Kg 3 vezes por dia + tetraciclina 4 mg/Kg 4 vezes por dia, doxicilina 3 mg/Kg diariamente ou clindamiicna 10 mg/Kg 2 vezes por dia, durante 7 dias.
- Atovaquona - proguanil 20 mg/Kg-8 mg/Kg diariamente durante 3 dias, juntamente com comida.
- Artesunato - pironaridina 4 mg/Kg-12 mg/Kg diariamente durante 3 dias.

Prevenção da infeção em viajantes

- Informação.
- Proteção individual contra picada de insetos.
- Quimioprofilaxia (dependendo do local de viagem).

Brucelose

Zoonose provocada por bactérias Gram negativas, que pertencem à família das *Parvobacteriaceae*. Conhecem-se oito espécies, sendo que apenas quatro são patogénicas para o Homem: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* e *Brucella canis*. Cada espécie tem um reservatório natural: ovinos e caprinos, bovinos, suínos e caninos respetivamente.

A *Brucella melitensis* é a mais prevalente no nosso país.

A via de contágios pode ser direta (cutâneo-mucosa, digestiva e inalatória) ou indireta (ingestão: carne mal cozinha ou produtos lácteos não pasteurizados).

Apresentação clínica

Infeção sistémica com amplo espetro de apresentação, desde o doente assintomático a doença severa ou fatal.

Brucelose aguda: aparecimento insidioso de febre, hipersudorese noturna, artralgias, mialgias, perda de peso, fraqueza generalizada, cefaleias, anorexia. Alguns doentes podem apresentar dispepsia, desconforto abdominal, tosse.

A febre na brucelose aguda pode apresentar temperaturas elevadas, padrão inespecífico e pode durar dias ou semanas.

Objetivamente sem alterações específicas. Pode ser objetivado hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia.

Infeção localizada: (presente em 30% dos casos) a brucelose pode afetar qualquer órgão.

- **Sistema osteoarticular:** o sistema mais frequentemente afetado, especialmente as articulações sacroilíacas, grandes articulações dos membros inferiores, vertebras lombares. A espondilite é uma complicação séria da brucelose.
- **Sistema genitourinário:** orquite e epididimite.
- **Sistema respiratório:** traqueobronquite, pneumonite intersticial, pneumonia lobar.
- **Sistema gastrointestinal:** hepatite clínica.
- **Sistema hematológico:** frequentemente presentes. Anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, CID.
- **Sistema neurológico:** meningite aguda ou crónica, encefalites, mielite, radiculites.
- **Sistema cardiovascular:** relativamente raros. Endocardite é o mais frequente.
- **Sistema ocular:** uveítes.
- **Sistema dermatológico:** erupção macular, maculopapular, escarlatiforme, papulonodular, eritema nodoso-like, ulcerações, petéquias, vasculite granulomatosa.

Brucelose crónica: em doentes com sintomatologia há mais de 1 ano e após estabelecimento de diagnóstico de brucelose. Caracterizada por infeção localizada e/ou recidiva em doentes com evidência de infeção.

Diagnóstico

Manifestações clínicas + exposição + ocupação + história de infeções prévias.

Ferramentas laboratoriais para diagnóstico:

- **Culturas:** isolamento de Brucella em HC, LCR e outros fluídos e tecidos;
- **Serologia:** testes que evidenciem presença e elevação de anticorpos. Aglutinação serológica, Rosa Bengala, ELISA, teste de Coombs;
- **Testes moleculares:** PCR no sangue e outros tecidos.

Tratamento

Tem como objetivos o controlo da infeção e prevenir complicações, recidivas e sequelas.

No tratamento de brucelose não complicada (sem espondilite, neurobrucelose ou endocardite):

- Doxicilina 100 mg 2x dia *per os* (PO) os durante 6 semanas + estreptomicina 1 g 1x dia intramuscular nos primeiros 14 a 21 dias (terapêutica "Gold-standart" e a mais eficaz), que pode ser substituída por gentamicina 5 mg/Kg 5 a 14 dias;
- Doxicilina 100 mg 2x dia per os durante 6 semanas + rifampicina 600 a 900 mg (15 mg/Kg) 1x dia per os durante 6 semanas.

A monoterapia e os esquemas terapêuticos cuja duração é inferior a 6 semanas não estão recomendadas.

Alternativas

- Ciprofloxacina 500 mg 2x dia per os ou ofloxacina 200 mg 2x dia *per os* + doxicilina ou rifampicina.

No tratamento da brucelose focal são necessários cursos mais longos de terapia antibiótica de 12 semanas com necessidade de intervenção cirúrgica em alguns casos de formas graves ósteo-articulares e na endocardite.

Avaliação de resposta ao tratamento e seguimento

- **Cura**: melhoria clínica, laboratorial (diminuição da IgG e desaparecimento de IgM) e radiológica. Necessário seguimento de 3/3 meses ou de 6/6 meses até pelo menos aos 2 anos.
- **Recidiva**: recorrência dos sinais e sintomas; elevação da IgG sem alteração significativa da IgM. Geralmente ocorre nos primeiros 6 meses mas até aos 2 anos após a terapêutica.

Rickettsioses

As *rickettsioses* são doenças exantemáticas febris provocadas por bactérias do género *Rickettsia* (Gram-negativas intracelulares obrigatórias da classe *Alpha Proteobacteria*). A transmissão ao Homem é feita através da picada de artrópodes ou por contacto com produtos contaminados.

Das *rickettsioses* descritas em Portugal destacam-se a febre escaronodular/ botonosa/ exantemáticas mediterrânica, o tifo epidémico e o tifo murino ou endémico.

Febre escaronodular

Doença de declaração obrigatória.

Transmitida ao homem por picada de um artrópode, o mais comum a carraça *Rhipicephalus sanguineus*, sendo o cão o reservatório natural desta bactéria.

Apresentação clínica

A tríade clássica de apresentação: febre (por vezes associada e mioartralgias), escara de inoculação "tache noire" e exantema eritemato-papular que surge 2 a 6 dias após início da febre e mais exuberante nos membros inferiores, tipicamente com atingimento palmo-plantar.

É uma *rickettsiose* habitualmente benigna, contudo em 6 a 10% dos casos podem surgir complicações graves como síndrome *Gullian-Barré,* polineuropatia, meningite ou encefalite, esplenomegalia com posterior rutura esplénica, insuficiência renal, hemorragia gastrointestinal, colestase hepática, pneumonite intersticial, falência multiorgânica e morte em 2 a 5% dos casos.

Fatores de risco para desenvolver patologia grave: idosos, doenças crónicas, inumocomprometidos, alcoolismo, défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, atraso no início do tratamento.

Diagnóstico

Sinais e sintomas e existência de fatores de risco e de exposição

Analiticamente:

- Anemia normocítica/normocrómica, leucopenia e linfopenia, trombocitopenia em 35% dos doentes;
- Elevação das enzimas hepáticas em até 65% dos doentes;
- Elevação da creatinina 3 em até 30% dos doentes;
- Fibrinogénio elevado durante fase aguda;
- Reação Weil-Felix hoje em dia com pouca utilidade por baixa sensibilidade e especificidade;
- Diagnóstico serológico com realização de imunofluorescência indireta – IFA (deteção de anticorpos no soro) mas apenas permite o diagnóstico após a fase aguda (Ac só detetáveis 2 a 4 semanas após o início dos sintomas em que os títulos de IgM diminuem e os de IgG permanecem elevados;
- **Outros métodos de diagnóstico:** Imunofluorescência direta (Biópsia de lesões cutâneas), isolamento do microorganismo pela técnica de Shell-Vial e deteção de anticorpos específicos pela técnica de ELISA.

Tratamento

- Remoção da carraça.
- Doxicilina 200 mg *per os* (PO) 1x dia durante 5 a 7 dias ou até 2 dias após apirexia ou ciprofloxacina 750 mg *per os* (PO) 2x dia durante 5 dias.
- **Nas grávida:** azitromicina 500 mg *per os* (PO) 2x dia.

Se doença grave deve-se inicialmente usar via parentérica e efetuar terapêutica antibiótica durante 2 semanas.

Febre tifoide

Tifo epidémico (*Rickettsia prowasekii*)

Transmitida ao Homem pelo artrópodes *Pediculus corpori*s, podendo a inoculação ser cutânea, conjuntiva ou respiratória. O Homem é o reservatório natural.

A *Rickettsia prowasekii* na corrente sanguínea dá origem a um quadro abrupto de prostração, cefaleias, febre elevada habitualmente com mialgias severas. O *rash* inicialmente é macular na região do tronco com posterior generalização com exceção da face, palmas e plantas.

Na ausência de tratamento é fatal em 7 a 40% dos casos por disfunção multiorgânica.

Tifo endémico (*Rickettsia typhi*)

Reservatório principal são os ratos. A transmissão de *Rickettsia typhi* ocorre por artrópodes contaminados por inoculação cutânea ou menos frequentemente respiratória.

Sintomas: cefaleia, mialgias, artralgias, náuseas, febre e arrepios. A maioria dos doentes apresenta náuseas e vómitos e sintomas respiratórios importantes.

Rash inicialmente macular e posteriormente maculopapular mais exuberante no tronco do que nos membros.

Outras zoonoses

Zoonose/Condição	Reservatório	Sinais e sintomas
Salmonelose/gastroenterite	Peixes, anfíbios, mamíferos, pássaros	Náuseas, vómitos, diarreia, cólica abdominal, febre, artralgias, meningite, sintomas *flu-like*
Infeção por *E. coli*/gastroenterite	Anfíbios, répteis, pássaros, mamíferos	Náuseas, vómitos, diarreia, cólica abdominal, febre, artralgias, meningite, sintomas *flu-like*
Campilobacteriose/ gastroenterite	Anfíbios répteis, pássaros, mamíferos primatas	Náuseas, vómitos, diarreia, cólica abdominal, febre, artralgias, meningite, sintomas *flu-like*
Leptospirose	Anfíbios, répteis, pássaros, mamíferos	Sintomas *flu-like*, vómitos, icterícia, telangiectasias, uveítes, esplenomegalia, meningite
Psitacoses	Pássaros, mamíferos primatas	Sintomas *flu-like*, pneumonia, febre, otite
Vibriose	Peixe, anfíbios, répteis, pássaros	Dor abdominal, vómitos, febre, otite
Doença de L*yme/bartonelose*	Mamíferos	Sintomas *flu-like* e gastrointestinais, *rash* cutâneo
Toxoxaríase	Mamíferos	Alterações oculares
Giardíase	Mamíferos primatas	Sintomas gastrointestinais, febre, náuseas, fadiga, perda ponderal
Tuberculose	Peixe, anfíbios, répteis, pássaros, primatas mamíferos	Sintomas respiratórios e *flu-like*, febre, perda ponderal
Febre Q	Répteis, pássaros, mamíferos	Febre, sintomas *flu-like*
Criptosporidiose	Peixe, anfíbios, répteis, pássaros	Distúrbios gastrointestinais agudos, náuseas, vómitos, febre, sintomas *flu-like*
Macroparasitas (por exemplo helmintos e ectoparasitas)	Peixe, anfíbios, répteis, pássaros, mamíferos, mamíferos primatas	Distúrbios gastrointestinais, cólica e dor abdominal, perda de peso, sintomas *flu-like*

Tuberculose

Cristina Lameirão (CHTMAD)

Definição

A *Tuberculose* é uma doença infectocontagiosa causada por uma bactéria do género *Mycobacterium* (*tuberculosis, bovis, africanun, microti, pinnipedii, caprae*) que afeta preferencialmente os pulmões, mas também pode acometer outros órgãos (nomeadamente ossos, rins, cérebro). Trata-se de uma doença pleomórfica na sua manifestação clínica e o *gold standard* para o seu diagnóstico é a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural. Assume-se também como diagnóstico confirmado o exame direto associado ao teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) positivos.

Critérios de referenciação à consulta

1. Síndrome febril indeterminada.
2. Síndrome constitucional para estudo.
3. Alterações do parênquima pulmonar para estudo.
4. Tuberculose extrapulmonar.
5. Efeitos secundários dos fármacos antibacilares.
6. Avaliação e seguimento de possíveis sequelas.

Avaliação inicial

1. História clínica

- **Sintomatologia geral:** febre baixa vespertina, astenia, anorexia, hipersudorese noturna, perda ponderal, linfadenopatias, eritema nodoso.
- **Pulmonar**: tosse (inicialmente seca e, posteriormente produtiva), hemoptises, toracalgia de características pleuríticas, dispneia.
- **Sistema nervoso central:** cefaleias, confusão, sonolência, défices neurológicos focais, coma.
- **Sistema gastrointestinal:** dor abdominal, diarreia, má-absorção, úlceras, disfagia, hematoquézias, anorexia.
- **Músculo esquelético:** dor óssea (**mais comum**: medula espinhal), rigidez e fraturas patológicas.
- **Sistema cardiovascular:** pericardite.
- **Sistema genitourinário:** disúria, piúria, dor hipogástrica, dor lombar, epididimite, salpingite

2. Exame físico

- Palidez mucocutânea.
- Febre.
- Auscultação pulmonar com crepitações inspiratórias.
- Baixo IMC (índice de massa corporal).
- Linfadenopatias (cervicais, supraclaviculares, paravertebrais).
- Rigidez da nuca.

3. Exames complementares de diagnóstico

- Hemograma.
- Bioquímica (ureia, creatinina, sódio, potássio, provas hepáticas, velocidade de sedimentação e PCR).
- Bacteriológico de expetoração (2 amostras) – exame direto e cultural.
- TAAN se exame direto positivo para BAAR.
- Serologias víricas (VIH, VHB, VHC).
- Radiografia do tórax (infiltrados no lobo superior com cavitações, micronodulação dispersa).
- TC torácica (caracterização de radiologia pouco esclarecedora, sinal "tree-in- bud").
- Broncofibroscopia com lavado brônquico.
- Teste cutâneo da tuberculina e IGRA (não tem indicação na suspeita de tuberculose ativa, apenas na tuberculose latente).

Exames complementares de avaliação/despiste de tuberculose extrapulmonar

Pleural	Rx tórax; toracocentese [contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, TAAN (raramente positivo)]; biópsia pleural (presença de granulomas caseosos, pesquisa de BAAR, TAAN e cultura)
Ganglionar	Ecografia; biópsia ganglionar (aspirativa/excisional – histologia, exame micobacteriológico, TAAN)
Osteoarticular	TC/RMN; exame micobacteriológico direto e cultural; TAAN de amostras (aspirado de abcesso, líquido sinovial)
Tuberculose disseminada	Rx tórax; TC torácica; broncoscopia com lavado brônquico; biópsia transbrônquica; Outros exames dependendo dos órgãos afetados: biópsia hepática; biópsia da medula óssea
SNC	Punção lombar (citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico, TAAN, ADA); TC/RMN
Abdominal	Paracentese (contagem diferencial de células, albumina, DHL, proteínas, ADA, glicose, exame micobacteriológico direto e cultura, TAAN); ecografia abdominal; biópsia de lesões; laparoscopia
Pericárdica	Pericardiocentese (contagem diferencial de células, proteínas, ADA, exame micobacteriológico direto e cultural, TAAN) e biópsia pericárdica (histologia, exame micobacteriológico direito e cultural, TAAN)
Genitourinário	Exame micobacteriológico direto e cultural de urina; TAAN; ecografia/TC pélvica; biópsia de lesões suspeitas

NOTA: Em qualquer caso de tuberculose, deve ser **sempre** realizado o rastreio de infeção pelo **VIH**

Fatores de risco

Fatores de risco para TB ativa entre indivíduos infetados pelo bacilo da tuberculose:

- Infeção recente (<1 ano);
- Lesões fibróticas (cicatrização espontânea);
- Comorbilidades
  - Infeção pelo VIH;
  - Doença renal crónica/ Hemodiálise;
  - Alcoolismo;
  - Diabetes *mellitus*;
  - Uso de drogas endovenosas;
  - Tratamento com imunossupressores;
  - Gastrectomia;
  - Derivação jejunoileal;
  - Pós-transplante (renal, cardíaco);
- Desnutrição e baixo peso;
- Tabaco (fumadores).

Terapêutica

Objetivos

1. **Cura do doente, restaurando a qualidade de vida e produtividade.**
2. Prevenção da morte e efeitos tardios da TP.
3. Prevenção das recaídas da TP.
4. Redução da transmissão.
5. Prevenção de resistências.

Grupo	Nome	Dose (mg/Kg)	Dose média (dose máxima) mg
GRUPO 1 **1ª Linha oral**	Isoniazida (H) Rifampicina (R) Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Rifabutina (Rif)	5 10-15 25 (25-30) 20 (15-25) 5	300 (300) 600 (600) 1500 (2000) 1200 (2000) 300 (300)
GRUPO 2 **Injetáveis**	Estreptomicina (S) Canamicina (Km) Amicacina (Am) Capreomicina (Cm)	15 (10-15) 15-20 15-20 15-20	1000 (1000) 750-1000 (1000) 750-1000 (1000) 750-1000 (1000)
GRUPO 3 **Fluoroquinolonas**	Ofloxacina (Ofx) Levofloxacina (Lfx) Moxifloxacina (Mfx)	7,5-1,5 --- ---	600-1000 500-1000 400
GRUPO 4 **Bacteriostáticos** **2ª linha**	Etionamida Protionamida Cicloserina Terizidona	15 15 15 15	500-750 500-750 500-750 600
GRUPO 5 **Eficácia não comprovada**	Amox/Clav Linezolide Clofazimina Tiacetazona	--- --- --- 2,5	875/125 600 100 150

Preparações disponíveis em dose fixa

- ***Rifater***: Isoniazida 50 mg, Rifampicina 120 mg, Pirazinamida 300 mg.
- ***Rifinah***: Isoniazida 150 mg, Rifampicina 300 mg.

1. Tratamento da TB pulmonar

- Terapêutica combinada.
- Duração mínima: ***6 meses*** (182 tomas).
- Toma única diária em regime de toma observada diretamente (**TOD**).

	Fase inicial	Fase de continuação
1º tratamento	2 HRZE (56 doses)	TSA comprovando suscetibilidade a todos os fármacos de 1ª linha: 4, 7, 10 *HR** (126, 217 e 296 doses)
Retratamento (sem resultados moleculares de resistências)	2 HRZE injetável	Ajustar de acordo com resultado TSA

TESTE MOLECULAR DE RESISTÊNCIAS

Contato com TB MDR
Toxicodependentes
VHI+
Reclusos
Profissionais de saúde
Imigrantes de países de elevada incidência de TB MDR
Férias > 1mês em país com elevada incidência de TB MDR

* **7 meses** se cultura positiva aos 2 meses de tratamento, forma cavitada ou fase inicial sem Z; **10 meses** se envolvimento do SNC e ósseo.

2. Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência

Padrão de resistência	Esquema recomendado	Duração mínima do tratamento (meses)	Comentários
H (± S)	R+Z+E	6-9	Fluoroquinolona se doença extensa e introduzida na fase inicial do esquema **Nunca associar como fármaco isolado num esquema em falência**
H e Z	R+E+Fluoroquinolona	9-12	Tratamento mais longo se doença extensa
R	R+E+Fluoroquinolona + (Z durante 2-3 primeiros meses)	12-18	Agente injetável se doença extensa e introduzida na fase inicial do esquema. **Nunca associar como fármaco isolado num esquema em falência**
R+E (± S)	H+Z+ Fluoroquinolona (injetável durante 2-3 primeiros meses)	18	Período superior (6 meses) do fármaco injetável se doença extensa
R+Z (± S)	H+E+ Fluoroquinolona (injetável durante 2-3 primeiros meses)	18	Período superior (6 meses) do fármaco injetável se doença extensa

3. Tratamento da TB extrapulmonar

Forma	Fase inicial	Fase de continuação	Duração total (meses)
SNC (incluindo meninges)		HR (10 meses)	12
Ganglionar		HR (4 meses)	6-9 (tratamento deve ser prolongado, se resposta for lenta)
Pericárdica	**HRZE** (2 meses/ 56 tomas)	HR (4 meses)	6
Disseminada		HR (10 meses)	12
Osteoarticular (incluindo coluna vertebral)		HR (10 meses)	12
Outras formas		HR (4 meses)	6

Indicação	Dose	Duração
TB pericárdica	Prednisolona 60 mg/dia	**Desmame progressivo:** • 60 mg/dia - 4 semanas • 30 mg/dia - 4 semanas • 15 mg/dia - 2 semanas • 5 mg/dia na semana nº 11
TB meníngea	*Prednisolona*: • Esquema com R: 20-40 mg/dia • Esquema sem R: 10-20 mg/dia *Dexametasona*: 12 mg/dia	Iniciar o desmame após a 3ª semana de tratamento e prolongá-lo durante 3 semanas

4. Tratamento da coinfeção TB/VIH

- **Todos** os doentes VIH+ com diagnóstico de TB **devem iniciar tratamento antibacilar de imediato.**
- Num doente com infeção pelo VIH e sob antirretrovíricos (ARV), estes **não devem ser interrompidos.**
- Num doente com infeção VIH, sem terapêutica antirretrovírica, no momento do diagnóstico de tuberculose, o **início dos antibacilares é prioritário.**

Antirretrovíricos	Anti-TB	
Efavirenz + Tenofovir/Entricitabina **ou** Abacavir/Lamivudina	HRZE	Os fármacos ARV e anti-TB **não** necessitam de ajuste posológico

Efeitos secundários

Perante a ocorrência de efeitos adversos deve-se: **confirmar a dose dos fármacos, excluir outras causas para os sinais e sintomas do doente, avaliar a gravidade dos efeitos adversos, suspender o(s) fármaco(s) responsáveis, reintroduzir os fármacos de forma gradual após a resolução do quadro.**

	Efeitos adversos principais	Efeitos adversos raros
Isoniazida	Neuropatia periférica *Rash* cutâneo Hepatite Sonolência e letargia	Convulsões Psicose Artralgia Anemia
Rifampicina	Gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vómitos) Hepatite Reação cutânea generalizada Púrpura trombocitopénica	Osteomalácia Colite pseudomembranosa Lesão renal aguda Anemia hemolítica
Pirazinamida	Artralgias Hepatite Gastrointestinais	Reações cutâneas Anemia sideroblástica
Etambutol	Nevrite retrobulbar	Reação cutânea generalizada
Estreptomicina	Lesão vestibular ou do nervo auditivo Lesão renal Reação de hipersensiblidade	Dor *Rash* Indução no local de injeção

A maioria dos efeitos adversos ocorre nos primeiros ***2 meses de tratamento*** e incluem:

1. Neuropatia periférica

Fármacos que frequentemente causam neuropatia: isoniazida, etionamida, cicloserina e linezolide.

A **neuropatia** ocorre com maior frequência em doentes com **DM**, **alcoolismo**, **infeção por VIH**, **hipotiroidismo**, **gravidez**, **amamentação**, **lactentes**, **doença hepática**, **neuropatia pré-existente** e **desnutrição**.

A **piridoxina** reduz os efeitos centrais e periféricos da isoniazida sobre o SNC, recomendando-se **associação** com ***piridoxina*** **(25 mg/dia)**, podendo-se aumentar a dose até **100-150 mg/dia**.

2. Intolerância gastrointestinal

Ocorrem com mais frequência nas ***1ªs semanas de tratamento*** (náuseas e vómitos).

Estratégias para diminuir os efeitos secundários:

- Alterar a hora de administração;
- Comer antes da medicação;
- Evitar AINEs e álcool e ainda excluir possível gravidez;
- Se mantiver queixas: IBPs ou antieméticos.

3. Toxicidade hepática

Comum e potencialmente grave:

- ↑ transaminases 3 vezes LSN (limite superior do normal) + sintomas;
- ↑ transaminases 5 vezes LSN (limite superior do normal) + sem sintomas.

É mais frequente nos indivíduos com elevada ***ingestão alcoólica, coinfetados VHC*** e ***VHB*** e ***idosos.***

Perante um quadro de hepatotoxicidade, recomenda-se **suspensão de <u>todos</u> os fármacos potencialmente hepatotóxicos** (H, R e Z) e a identificação de outras causas possíveis.

Caso a resolução do quadro seja lenta, prevê-se a introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menor potencial hepatotóxico (exemplo: etambutol + estreptomicina/ amicacina + fluoroquinolona).

Quando o valor das transaminases, após a suspensão da medicação, for <2 vezes LSN, recomenda-se a reintrodução progressiva dos fármacos.

Dia	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida
1	50	-	-
2	100	-	-
3	150	-	-
4	300	75	-
5	300	150	-
6	300	300	-
7	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	-
8	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	250
9	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	500
10	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	1000
11	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	1500 (<50 kg) /2000 (>50 kg)
12	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	1500 (<50 kg) /2000 (>50 kg)
13	300	450 (<50 kg) / 600 (>50 kg)	1500 (<50 kg) /2000 (>50 kg)

Quando se identifica o fármaco responsável pela hepatotoxicidade, pode-se optar por esquemas alternativos e eficazes.

Fármaco responsável pela hepatotoxicidade	Esquema recomendado (fase inicial/fase manutenção)	Duração mínima do tratamento
H	RZE / RE (ou RZ)	6 a 9 meses
R	HZE / HE (ou HZ)	12 a 18 meses
Z	HZE / HR	9 meses

4. Nefrotoxicidade

Todos os aminoglicosídeos podem causar nefrotoxicidade, pelo que é importante a ***monitorização renal*** e uma ***hidratação*** adequada.

Nos doentes a fazer hemodiálise, a administração da medicação deve ser efetuada após a diálise, de modo a evitar a remoção prematura de alguns fármacos, ou 4-6h antes da diálise, reduzindo a toxicidade dos fármacos.

Fármaco	Alteração na dose do fármaco?	Dose recomendada se *clearance* de creatinina <30 mL/min ou hemodiálise
Isoniazida	Não	300 mg/dia
Rifampicina	Não	600 mg/dia
Pirazinamida	Sim	25 a 35 mg/kg/dose (administrado 3 vezes/semana)
Etambutol	Sim	15 a 25 mg/kg/dose (administrado 3 vezes/semana)
Estreptomicina	Sim	12 a 15 mg/kg/dose (administrado 3 vezes/semana)

5. Lesões cutâneas

Podem ser provocadas por qualquer antibacilar e podem variar desde ***discreto prurido cutâneo*** até ***lesões eritematosas extensas*** – a abordagem depende da gravidade da situação.

- **Se a extensão das lesões for ligeira:** anti-histamínico.
- **Se reação grave:** suspensão de toda a medicação até remissão do quadro e reintrodução gradual dos fármacos de 1ª linha.

6. Reação de hipersensibilidade

Reação idiossincrática, caracterizada pelo desenvolvimento de ***febre***, ***rash*** e ***envolvimento de um ou mais órgãos***, que pode surgir ***1-2 meses após início dos antibacilares.***

A apresentação clínica é variável: vários tipos de ***rash***, **lesão das mucosas**, **linfadenopatia** (>75%), **hepatite** (>50%) e **eosinofilia**.

No caso de suspeita de reação de hipersensibilidade, deverá ser suspensa toda a terapêutica até desaparecimento da reação e medicar com ***corticoides*** e ***anti-histamínicos***. Deverá iniciar tratamento com **esquema alternativo, com fármacos não utilizados no esquema inicial.**

O doente deverá ser encaminhado para uma Consulta de Imunoalergologia para realização de estudo alergológico.

Seguimento

Reavaliação de **15-15 dias** durante os 1[os] ***2 meses*** e depois **mensalmente**, com avaliação clínica e analítica.

Monitorização do tratamento									
Mês de tratamento	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6
Clínica (peso, efeitos adversos, adesão)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AST, ALT, Bilirrubina	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exame micobacteriológico (direto e cultural)	X	*			X				X
Teste de suscetibilidade	X				+				
Rx do tórax	X				X		X		X

* De 15-15 dias até 2 amostras de exame direto consecutivas negativas. + Se exame cultural ainda positivo

Abandono/descontinuação da terapêutica

A atitude face ao abandono ou descontinuação da terapêutica depende:

- Resultados de exames micobacteriológicos;
- Fase do tratamento em que esta ocorreu e duração da interrupção;
- Proporção de doses completadas em relação ao esquema previsto.

Independentemente da fase em que ocorreu a descontinuação, se na data de reintrodução dos antibacilares, o doente apresentar exame direto ou cultural positivo, deverá ser **sempre** reiniciado o esquema terapêutico e pedido um TSA (Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos).

Se o abandono da terapêutica ocorrer na fase inicial e a interrupção for:

- **<14 dias:** o doente deverá ***prosseguir o esquema terapêutico*** (e completar as 56 tomas previstas na fase inicial);
- **>14 dias:** o doente deverá ***reiniciar o tratamento.***

Se a suspensão da terapêutica ocorrer na fase de manutenção:

- Se o doente tiver cumprido ***>80% das tomas previstas,*** considera-se ***termo do tratamento,*** se as baciloscopias forem negativas;
- Se o doente tiver cumprido ***<80% das tomas previstas*** e a interrupção for **<3 meses**, ***prosseguir o esquema terapêutico e completar o tratamento***;
- Se o doente tiver cumprido ***>80% das tomas previstas***, e a interrupção for **>3 meses**, ***reiniciar o tratamento.***

Outcome do tratamento

Curado

- ***Diagnóstico baseado na cultura:*** pelo menos ***uma cultura negativa*** documentada durante a fase de continuação.
- ***Diagnóstico baseado na microscopia:*** pelo menos ***duas colheitas de expetoração negativas*** durante a fase de continuação (uma das quais no final do tratamento).

Tratamento completo

- Tratamento completo apesar de não documentada conversão da cultura/negativação da microscopia.

Insucesso

- ***Bacteriologia positiva*** (direta ou cultural) ao fim de ***5 meses*** ou quando se torna ***novamente positiva,*** implicando mudança de terapêutica.

Critérios de alta da consulta

1. Término do tratamento e cura documentada da doença.
2. Avaliação funcional respiratória normal após tratamento.
3. Avaliação imagiológica das sequelas da tuberculose.
4. Educação para os riscos de recidiva de tuberculose.

Sífilis

Cátia Canelas (CHTMAD)

Definição

Infeção sistémica crónica causada pelo bactéria *Treponema pallidum* transmitida habitualmente por via sexual e caracterizada por períodos de doença ativa interrompidos por períodos de latência.

Critérios de referenciação a consulta

Alterações das provas serológicas compatíveis com infeção ativa ou latente e/ou sinais e sintomas sugestivos da doença.

Etiologia

Agente infeccioso: *Treponema pallidum*

- Bacilo Gram negativo;
- Anaeróbio facultativo; Catalase negativo;
- **Hospedeiro natural:** Homem.

Formas de transmissão

- Contacto sexual (mais comum e o que representa maior risco de contágio).
- Contacto não sexual.
- Transfusão de sangue.
- Transmissão mãe – feto, via placenta.

Avaliação inicial

1. História clínica

- História sexual e social completa, incluindo o número de parceiros sexuais, o uso do preservativo, história de DST, uso de drogas e exposição a produtos sanguíneos.

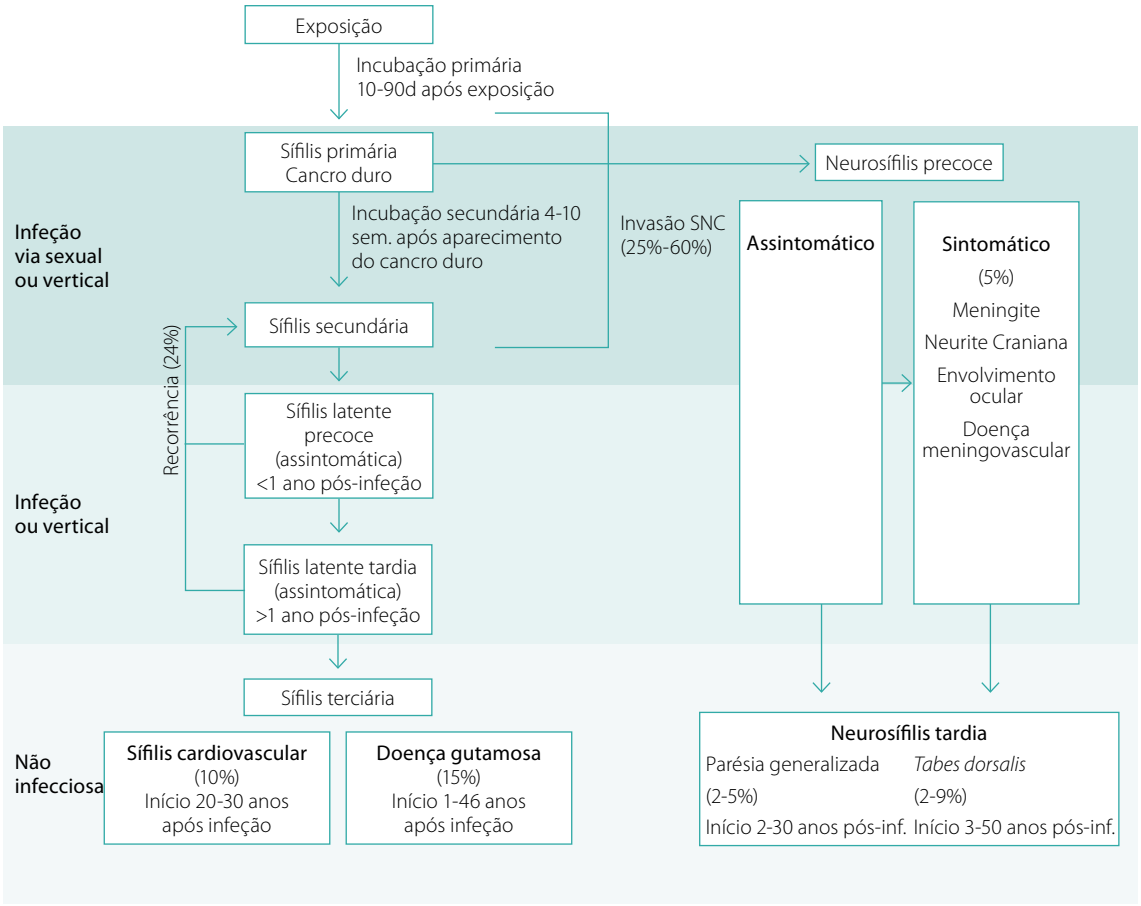
2. Exame físico

- Avaliar temperatura corporal.
- Pesquisa de adenopatias e da possível úlcera dolorosa (especial atenção aos exames dos genitais). Avaliar toda a pele e mucosas procurando erupção cutânea mucocutânea localizada ou difusa, o exantema pode ser macular, papular, pustular, ou com coexistência de diferentes tipos de lesões. Em relação a pilosidade procurar pápulas envolvendo só folículos que podem resultar em áreas de alopecia.

3. Exames complementares de diagnóstico a pedir

- **Opção 1:** treponémico (TPHA, TPPA ou EIA/CIA).
- **Opção 2:** não treponémico (RPR ou VDRL).
- **Opção 3:** treponémico e não treponémico.

História natural da doença



Manifestações clínicas

1. Primária

Pápula indolor ➜ Úlcera dolorosa ("Chancre"), bordos elevados firmes e base limpa.

- Linfadenopatias regionais bilaterais.
- 10% extragenital.
- Pode haver atingimento do SNC com neurosífilis precoce que é sintomática em apenas 5% dos casos.

1.1. Neurosífilis

- *Meningite aguda*
  - Liquor
    - Pleocitose linfocítica
    - Aumento das proteínas
    - Diminuição da glicose
  - Hipertensão Intracraniana (HIC)
  - Lesão do II, VI, VII e VIII
- *Meningovascular*
  - Convulsões
  - Hemiparésia ou hemiplegia

2. Secundária

- **Exantema variável**
  - Macular, papular, pustular e combinações (palma das mãos/ planta dos pés).
- **Úlceras das mucosas:** aspeto prateado com alo eritematoso.
- **Linfadenopatias generalizadas**
- **Sintomas constitucionais**
  - Febre, mau-estar, anorexia, artralgias e mialgias.
- **Atingimento sistémico**
  - Hepatite, artrite, glomerulonefrite, síndrome nefrótica.

3. Latente precoce

- Assintomática.

4. Latente tardia

- Assintomática.

5. Terciária

- **Gomatosa**
  - Lesões granulomatosas que atingem principalmente pele, osso e mucosas mas qualquer órgão pode ser atingido.
- **Cardiovascular**
  - Regurgitação aórtica, estenose coronária ostial, aneurismas da aorta.
- **Neurosifilis**
  - *Paralisia geral*
    - Alterações cognitivas (demência) e da personalidade;
    - Discurso arrastado;
    - Reflexos hiperativos;
    - Atrofia ótica.
  - *Tabes dorsalis*
    - Alteração da propriocepçao e vibração;
    - Ataxia;
    - Incontinência fecal e urinária;
    - Neuropatias (II – VIII).

Exames complementares de diagnóstico

Diretos: identificação direta do *Treponema pallidum*, tem utilidade nas infeções primárias e secundárias podendo observar-se as bactérias vivas e móveis.

Serológicos treponémicos

» **Testes que usam como antígeno *Treponema pallidum*, e detetam anticorpos antitreponêmicos. São feitos apenas qualitativamente.**

- Não servem para monitorizar doença (positivos durante anos/sempre).
- Especificidade elevada.

Serológicos não treponémicos

» **São testes que detetam anticorpo não treponémicos (anticardiolipínicos, reaginícos ou lipoídicos G). Estes anticorpos não são específicos para *Treponema pallidum*, mas estão presentes na sífilis.**

- **Podem ser:**
  - **Qualitativos:** utilizados como testes de triagem para determinar se uma amostra é reagente;
  - **Quantitativos:** são utilizados para determinar o título dos anticorpos presentes nas amostras que tiveram resultado reagente no teste qualitativo e também para o monitoramento da resposta ao tratamento.
- Monitorizar atividade da doença/eficácia do tratamento.
- **Menor especificidade ➔ Falsos positivos:** vacinação, febre; gravidez, LES, tuberculose, autoimunidade, VIH.

Não serológicos	Serológicos	
Diretos	Não treponémicos	Treponémicos
Microscopia de Câmara Escura	VDRL: *Veneral Disease Research Laboratory*	FTA-ABS: *Fluorescent treponemal antibody absorption* (1º teste a se tornar positivo)
Polymerase Chain Reaction (PCR)	RPR: *Rapid Plasma Reagin*	TPHA: *Treponema pallidum Haemagglutination*
Imunohistoquímica	TRUST: *Toludine Red Unheated Serum Test*	TPPA: *Treponema pallidum Passive Particle Agglutination*
Hibridização		*Immunoassay(EIA)/ Chemiluminescence Immunoassay(CIA)*
Imunofluorescência direta		

» O *Screening* inicial pode ser feito com um teste treponémico ou não treponémico e se positivo deve ser sempre realizado um teste confirmatório do tipo contrário ao inicial.

» Na suspeita de Sífilis congénita os testes do *screening* devem ser os não treponémicos.

» Na suspeita de neurosífilis o estudo deve incluir punção lombar e estudo o LCR com: TPPA/TPHA (>sensibilidade) ou VRDL (>especificidade) e o exame bioquímico e citológico com aumento das proteínas totais e pleocitose linfocítica.

Como interpretar o resultado dos testes?

1. ***Teste não treponémico reagente e teste treponémico reagente***
   - Pode significar sífilis ativa, sífilis latente ou sífilis tratada
     » **O que fazer:** para esclarecer o caso, deve-se analisar cronologicamente a história clínica e epidemiológica
2. ***Teste não treponémico reagente (geralmente títulos baixos) e teste treponémico não reagente***
   - Improvável que seja sífilis
     » **O que fazer:** completar a investigação de outras hipóteses de disgnóstico e fazer outro teste não treponémico
3. ***Teste não treponémico não reagente e teste treponémico reagente***
   - Pode significar sífilis primária ou sífilis tratada
     » **O que fazer:** examinar minuciosamente o doente tentado identificar possível lesão primária e verificar a história clínica e epidemiológica
4. ***Teste não treponémicos e teste treponémico não reagentes***
   - Provavelmente o doente não tem sífilis ou a infeção é muito recente e os anticorpos ainda não são detetáveis pelos testes utilizados
     » **O que fazer:** caso persista a suspeita clínica os testes devem ser repetidos após cerca de 20 a 30 dias

Terapêutica

Sífilis primária, secundária e latente precoce (≤1 ano)

1º Linha

Benzilpenicilina Benzatínica 2.4 M.U.I. IM toma única.

2º Linha

Doxiciclina 200 mg (100 bid ou 200 qd) PO x 14 dias.
Azitromicina 2 g PO toma única.

Sífilis latente tardia, cardiovascular e gomatosa (>1 ano)

1º Linha

Benzilpenicilina Benzatínica 2.4 M.U.I. IM uma vez por semana, durante 3 semanas.

2º Linha

Dessensibilização à penicilina.
Doxiciclina 200 mg (100 bid ou 200 qd) PO x 21-28 dias

Neurosífilis (ocular e auricular)

1º Linha

Benzilpenicilina 3 a 4 M.U.I IV q4 horas (ou infusão contínua) durante 10-14 dias.

2º Linha

Dessensibilização à penicilina.
Ceftriaxone 2 g IV ou IM 24/24h durante 10-14 dias.

Monotorização

Sífilis primária, secundária, terciária e latente precoce

Monitorização 1, 3, 6, 12, 18, 24M

Teste não treponémico:↓ 2 diluições aos 6-12M.

Sem resposta

- Reinfeção: Benzilpenicilina 2,4 M.U.I IM semanal x3.
- Reativação: ponderar PL.

Sífilis latente tardia

- Resposta serológica é habitualmente ausente.
- Títulos estáveis baixos.
- Seguimento após tratamento não é necessário.

Neurosífilis

- Punção lombar a cada 6 meses até 2 anos.
- Diminuição celular progressiva; Normal aos 2 anos.

Critérios de alta da consulta

- Exclusão do diagnóstico de sífilis.
- Sífilis primária, secundária, terciária e latente precoce com critérios de resposta ao tratamento ao final de 24 meses de seguimento.
- Sífilis latente tardia se assintomático após tratamento.
- Neurosífilis se critérios de resposta no final de 24 meses de seguimento.

Infeção VIH

António Ferreira (ULSAM)

Definição

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um *Lentivirus* da família *Retroviridae* e é a causa da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Critérios de referenciação à consulta

- **Diagnóstico confirmado de infeção por VIH1/VIH2**
  - 2 Serologias para VIH positivas (amostras diferentes) + teste confirmatório (*Western-blot*) positivo ou 1 teste de deteção de ácidos nucleicos positivo.
- **Quando suspeitar de infeção por VIH?**
  - Risco de exposição e/ou síndrome febril prolongada, meningite aguda, linfadenopatias generalizadas, sintomas gerais, candidíase orofaríngea, leucoplasia oral, infeção por *Herpes zoster*, trombocitopenia, carcinoma *in situ* do colo do útero;
  - Sintomas compatíveis e/ou diagnóstico de doenças oportunistas.
- **Quando pedir serologia para VIH na ausência de sintomas?**
  - Todos os indivíduos com idade compreendida entre os 18 e 64 anos devem ser submetidos a rastreio laboratorial (de acordo com a norma da DGS nº 058/2011, atualizada em 10/12/2014).

Avaliação inicial

A. História clínica

1. **História relacionada com a infeção**
   - Sintomas de primo-infeção, doença avançada ou doença oportunista;
   - Risco de transmissão: sexual, sanguínea e perinatal;
   - Data e resultado do último teste VIH realizado;
   - História sexual/reprodutiva: história de relações sexuais desprotegidas, avaliação contraceção, *status* VIH do parceiro;
   - Coinfeções: história de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), tuberculose, hepatites.
2. **Antecedentes pessoais e história familiar**
   - Fatores de risco vascular e doença cardiovascular, doença renal crónica, doença óssea, doença neurológica e psiquiátrica,...Hábitos tabágicos, etílicos e drogas/História socioeconómica (muito importante nesta população de doentes).
3. **Medicação.**
4. **História de vacinação.**

B. Exame físico

1. Estado geral, exame da cavidade oral, pesquisa de adenopatias e inspeção cutânea.

C. Avaliação analítica e exames auxiliares de diagnóstico

1. Infeção VIH
   - Serologia para VIH e *Western-Blot* (se não realizado previamente).
   - Carga viral (PCR quantitativa) para VIH-1 ou VIH-2 (de acordo com resultado de *Western-Blot*).
   - Teste subtipo VIH e teste genotípico de resistências para análogos nucleósidos/não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease (considerar teste aos inibidores de integrase nos doentes com múltiplas resistências – caso a caso).
   - Contagem e % de células CD4+ .
   - HLA B5701.
2. Coinfeções
   - Teste treponémico e não treponémico.
   - Anti-VHA, Antigénio-HBs, Anti-HBs, Anti-HBc e Anti-VHC.
   - Teste tuberculínico, IGRA e Radiografia de tórax.
   - Serologias de Herpes I e II, EBV, CMV, Toxoplasmose, Varicela.
3. Comorbilidades
   - Hemograma, função renal, glicose, enzimas hepáticas, bilirrubina total e direta, creatina fosfoquinase, perfil lipídico, sedimento urinário, relação proteína/creatinina em amostra de urina.
   - Eletrocardiograma e radiografia de tórax.
   - Cálcio, fósforo, 25-(OH)-Vitamina D. Tomodensitometria óssea em casos selecionados.
   - Ecografia abdominal. *Fibroscan* se Hepatite B e/ou C.
4. Cálculo de *scores* de risco e função de órgão
   - Framingham/*SCORE*.
   - *Clearance* renal (EPI-CKD).
   - *Child-Pugh*.
   - FRAX *score*.
   - Rastreio demência (*Mini Mental State/MOCA score*).

D. Recomendações

1. Clarificar conceitos sobre a doença.
2. Esclarecimento de dúvidas sobre a infeção e prognóstico.
3. Prevenção de transmissão da infeção (incluindo casais em que ambos têm infeção por VIH).

E. Declarar infeção VIH no programa SINAVE

Estadiamento da infeção por VIH

O estadiamento da infeção por VIH é efetuada através da classificação do *Center for Disease Control* (CDC) pela clínica e contagem de células CD4+.

Tabela 1. Classificação CDC estadiamento infeção VIH. Legenda - LGP: linfadenopatias generalizadas persistentes; SIDA: Síndrome Imunodeficiência Adquirida Humana.

Linfócitos CD4+/ µL	Assintomático, primo-infeção ou LGP	Sintomático, não A, não C	SIDA
>500	A1	B1	C1
200 – 499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Exemplos: (1) Doente referenciado a consulta com infeção VIH-1, assintomático e contagem CD4+ inicial de 372 células/mm^3 – estadio A2; (2) Doente com diagnóstico infeção VIH-1 por apresentar candidíase oral e neuropatia periférica, contagem CD4+ inicial de 198 células/mm^3 – estadio B3; Doente internado com diagnóstico infeção VIH-1 não conhecida previamente e tuberculose pulmonar com contagem CD4+ inicial de 450 células/mm^3 – estadio C2

Terapêutica

A. Quando iniciar?

- **Infeção por VIH-1:** todos os doentes com infeção crónica têm indicação para início de terapêutica antirretrovírica, independentemente da contagem de CD4+.
- **Infeção por VIH-2:** doentes sintomáticos, carga viral (CV) superior a 100 cópias/mL em duas determinações sucessivas e quando contagem de células CD4+<350/mm^3 (no entanto, é aconselhada a discussão com centros com experiência no tratamento de infeção por VIH-2 para decisão de inicio e qual o esquema terapêutico).

1. **Quando iniciar de modo célere?**
   - Infeção aguda.
   - Sintomas severos ou prolongados/Doença sintomática associada ao VIH (Neurocognitiva, nefropatia, trombocitopenia grave, neoplasia maligna).
   - Hepatite crónica B ou C.
   - Gravidez.
   - Idade superior a 50 anos.
   - CD4+<350 células/mm^3.
   - Doente com elevado risco de transmissão (p. ex. casais serodiscordantes).
2. **Quando protelar início?**
   - Doente não preparado para início ou adesão terapêutica não assegurada.
   - Na presença de infeções oportunistas, sobretudo, tuberculose e meningite criptocócica.
   - *Ellite controllers* (infeção VIH mas CV sempre negativa): ponderar caso a caso.

B. Que antirretrovirais?

No tratamento da infeção por VIH são vários os esquemas e múltiplas as combinações de fármacos que podem ser realizadas. Estão disponíveis 6 classes de fármacos:

- **Não análogos nucleósidos da transcriptase reversa (N(t)RTI):** Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Emtricitabina (FTC), Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T),…;
- **Análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI):** Efavirenze (EFV), Rilpivirina (RPV), Etravirina (ETV), Nevirapina (NVP);
- **Inibidores da Protease (IP):** Darunavir (DRV), Atazanavir (ATZ), Lopinavir (LPV), Fosamprenavir (FPV), Ritonavir (/r),…;
- **Inibidores da Transferência da Integrase (ITI):** Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG);
- **Inibidores da Entrada (IE):** Maraviroc (MVC);
- **Inibidores da Fusão (IF):** Enfuvirtide (ENF).

C. O que ter em conta na seleção dos fármacos?

- **Doente**
  - Esquema de toma (número de comprimidos e toma(s) diárias), contagem de células CD4+, HLA B5701, comorbilidades (doença renal, óssea, cardiovascular, neurológica), medicação concomitante.
- **Vírus**
  - Tipo, CV e teste genotípico de resistências.
- **Fármacos**
  - Indicações para utilização, efeitos adversos a curto e longo prazo, menor custo económico (desde que não haja prejuízo para o doente), interações farmacológicas (consultar em *www.hivdruginteractions.com*).

D. Como construir um esquema?

As atuais recomendações portuguesas para o tratamento de infeção por VIH-1 recomendam a utilização dos esquemas terapêuticos expostos na Tabela 2.

- O esquema deve ser constituído por 1 antirretrovírico da coluna A (NNRTI ou ITI ou IP) + 1 coformulação da coluna B (2 N(t)RTI).
- A combinação inicial de antirretrovíricos deve incluir um inibidor da cadeia de transferência da integrase (ITI) ou um análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR).
- Os inibidores da protease potenciados (IP/r) estão recomendados para os doentes intolerantes com contraindicações para a prescrição dos ITI ou NNITR ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica (p. ex. Resistências), constituam a opção terapêutica mais adequada.

Tabela 2. Esquemas terapêuticos recomendados (recomendações portuguesas para o tratamento de infeção por VIH-1 (2016 Versão 1.0).

A		B
Preferencial	Alternativo	Preferencial
Inibidores da Integrase		N(t)ITR
DTG ou RAL		TDF/FTC ou ABC/3TC
EVG/c		TDF/FTC
NNITR		N(t)ITR
RPV	EFV	TDF/FTC ou ABC/3TC
IP/r		N(t)ITR
	DRV/r ou ATV/r	TDF/FTC ou ABC/3TC

Notas/Efeitos Adversos importantes	
ABC/3TC	• ABC: está contraindicado em doentes HLA-B*5701 positivo • ABC/3TC: exceto na combinação com DTG, a prescrição de ABC/3TC está recomendada a doentes com CV basal <100 000 cópias/mL • Utilizar com precaução em doentes com doença isquémica cardíaca
TDF/FTC	• Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal e doença óssea (associado a desenvolvimento de síndrome de Fanconi e aumento risco de fratura óssea)
RAL	• Não utilizar em doentes com possível baixa adesão (atendendo a baixa barreira genética) • Interações importantes com antiácidos que contêm alumínio ou magnésio • Risco de rabdomiólise
DTG	• Interações importantes com metformina e antiácidos ou laxantes que contêm alumínio ou magnésio – utilizar com precaução • Associado a cefaleia e distúrbios de sono. Reações de hipersensibilidade (<1%)
EVG/c	• Não utilizar em doentes com possível baixa adesão (atendendo a baixa barreira genética) • Associado a náusea, aumento da creatinina plasmática mas sem diminuição da *clearance* renal • Interações importantes com antiácidos que contêm alumínio ou magnésio • Não deve ser usado em doentes com ClrRenal <70 mL/min e deve ser usado com precaução em doentes com ClrRenal <90 ml/min
RPV	• Apenas indicado para doentes com CV basal <100 000 cópias/mL
EFV	• Não deve ser utilizado em doentes com distúrbios neurocognitivos • Não pode ser utilizado na gravidez, exceto no 3º trimestre da gravidez • Não utilizar em doentes com possível baixa adesão (atendendo a baixa barreira genética)
ATV/r DRV/r	• Interações com várias classes de fármacos

- Os NNITR, inibidores da entrada e fusão não estão recomendados no tratamento da infeção por VIH-2.
- Outros fármacos, atualmente não recomendados nos esquemas principais, mas ainda em utilização, como a Nevirapina, Etravirina, Lopinavir/ritonavir, Zidovudina/lamivudina e Maraviroc, têm condições de utilização próprias e efeitos adversos associados, recomendando-se a consulta das *Guidelines* da *European AIDS Clinical Society* (EACS), disponível em *www.eacsociety.org*, para mais pormenores.
- Na presença de insuficiência renal ou hepática alguns fármacos necessitam de ajuste de dose ou encontram-se contraindicados. Recomenda-se a consulta das "*Guidelines* da *European AIDS Clinical Society* (EACS)" para ajustes de dose/posologia.

Seguimento na consulta

Periodicidade de avaliação

- **Após avaliação inicial:** 2ª Consulta deve ser realizada entre 2 a 6 semanas (agendar de acordo com avaliação do estado geral do doente e tempo até resultados disponíveis – CV, CD4+ e Teste de Sensibilidade aos Antirretrovíricos (TSA) variam de hospital para hospital).
- **Após início de tratamento:** consulta às 6 semanas (deve ser realizado estudo analítico aos 15 dias para monitorização de efeitos laterais e deve ser disponibilizado contacto e horário da consulta/hospital de dia para o doente recorrer em caso de efeitos adversos)
  - Efeitos adversos mais frequentes, geralmente autolimitados: cefaleia, náusea, vómito, diarreia, cefaleia – não implica parar antirretrovíricos!

- **Seguimento geral:** consulta de 4 em 4 meses
  - Exceções: intervalo de consultas pode ser ajustado doente a doente (p.ex. emigrantes que só vêm 1 ou 2 vezes/ano a Portugal; doentes com CD4+ >500 e CV indetetável com seguimento há >2 anos).

O que avaliar?

- Clínica e medicação em curso (verificar interações em *www.hivdruginteractions.com* sempre que houver introdução de novos fármacos).
- Adesão à terapêutica (se disponível: apoio de Enfermagem/Psicologia) e necessidade de apoio social (Assistente Social) - em todas as consultas.
- Estudo analítico
  - Contagem de células CD4+ e CV VIH (4-4 ou 6-6 meses);
  - Monitorização efeitos adversos e comorbilidades (6-6 ou 12-12 meses).
- Risco cardiovascular e ósseo (2-2 anos).
- Rastreio depressão e alterações neurocognitivas.
- Infeções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), hepatites e tuberculose de acordo com risco/indicação.
- Informação relativa a prevenção de transmissão de infeção.
- Desejo de engravidar - de modo a realizar acompanhamento pré-gestacional.
- Riscos tóxicos e prevenção – referenciação a CAT.

A. Quando alterar tratamento antirretrovírico?

1. Falência virológica/terapêutica

- Define-se por carga viral VIH >50 cópias, em duas determinações sucessivas separadas por 15 dias, 6 meses após início ou modificação da terapêutica antirretrovírica.

1.1. O que fazer?

- Avaliar adesão e interações medicamentosas, rever esquemas prévios e perfil de resistências.
- Pedir teste genotípico de resistências (possível apenas se >500 cópias de VIH), considerar testar tropismo para recetores (CCR5/CXCR4).

1.2. Como Fazer?

Se teste de resistências não disponível (p.ex. CV <500 cópias):

- Rever adesão ao tratamento e considerar toma observada de medicação; alterar esquema de acordo com testes de resistências prévios.

Se teste de resistências disponível:

- **Ausências de resistências:** verificar adesão e iniciar toma observada da medicação. Se persistência de falência virológica repetir teste de resistências;
- **Presença de resistências:** alterar esquema de acordo com teste de resistências utilizando 3 fármacos ativos.

- **Objetivo:** CV <400 cópias após 3 meses e indetetável após 6 meses.

Notas importantes

- Nos casos de falência terapêutica, as decisões relativas à alteração de esquema devem ser tomadas por profissionais com experiência em infeção por VIH.
- Os testes de resistências devem ser realizados sob terapêutica antirretrovírica ou até 4 semanas pós suspensão da terapêutica de modo a detetar resistências.

2. Na ausência de falência terapêutica

- Toxicidade documentada - p. ex: EFV (efeitos adversos do SNC), IP/r (Diarreia) e ATZ (Icterícia), d4T e AZT (lipoatrofia),…; Prevenção de toxicidade a longo prazo: d4T e AZT (lipoatrofia).
- Evitar interações farmacológicas importantes.
- Gravidez programada.
- Envelhecimento e comorbilidades - necessidade de ajuste de fármacos.
- Simplificação: diminuição do número de comprimidos e toma única de modo a aumentar adesão e comodidade do doente.
- Adequar ao doente: restrições de dieta, incompatibilidades com horário laboral, …

B. Comorbilidades – o que considerar?

A terapêutica antirretroviral permite o controlo da infeção VIH e assim, um aumento da sobrevida, tomando especial importância as comorbilidades associadas à infeção por VIH e ao envelhecimento desta população.

- **Cardiovascular:** prevenção doença cardiovascular, controlo de DM, HTA e, sobretudo, dislipidemia (muito frequente! - associada à infeção e aos antirretrovíricos).
- **Pulmonar:** cessação tabágica.
- **Hepática:** promover abstinência alcoólica, tratamento cirrose e complicações, tratamento de hepatites.
- **Metabólicas:** gestão lipodistrofia.
- **Renal:** monitorização sedimento urinário e função renal (p.ex. toxicidade tenofovir).
- **Óssea:** prevenção e tratamento osteoporose e défice vitamina D.
- **Sistema Nervoso Central:** rastreio e tratamento de depressão e alterações neurocognitivas.
- **Disfunção sexual.**

C. Hepatites (ver cap. Hepatites para mais pormenores)

1. **Diferenças hepatite B na coinfeção por VIH/HBV**
   - Todos dos doente devem estar medicados com tenofovir em combinação com lamivudina ou emtricitabina.
   - Se intolerância ou contraindicação para tenofovir, pode ser utilizado entecavir e adefovir, ou entecavir isolado se ausência de terapêutica prévia com lamivudina.
2. **Diferenças hepatite C na coinfeção por VIH/HCV**
   - A escala de grau de fibrose (Fibroscan®)difere na monoinfeção por hepatite C quando comparada com a coinfeção VIH/VHC.
   - Devem ser confirmadas as interações entre os diferentes fármacos. Os inibidores da integrase são os fármacos de eleição atendendo à ausência de interação com os antivíricos utilizados no tratamento da hepatite C.

D. Neoplasias (rastreios)

- **Mama:** todas as mulheres entre os 50-70 anos (mamografia com intervalo de 1-3 anos).
- **Colo do útero:** todas as mulheres sexualmente ativas, idade compreendida entre os 25 e os 64 anos (citologia cervical em meio líquido com intervalos de 1-3 anos, teste HPV).
- **Colorretal:** todos os doentes com idade compreendida entre os 50 e 75 anos (pesquisa de sangue oculto nas fezes com intervalos de 1-3 anos).
- **Anal:** todos os homens que fazer sexo com homens - HSH (toque retal e/ou citologia anal com intervalos de 1-3 anos, teste HPV).
- **Carcinoma hepatocelular (CHC):** doente com cirrose ou hepatite B com alto risco para CHC (alfafetoproteína e ecografia abdominal com intervalos de 6 meses).
- **Próstata:** homens com mais de 50 anos (toque retal e considerar PSA, intervalo de 1-3 anos).

E. Vacinação

Vacina	Indicação
Influenza	Anual
S. pneumoniae	Prevenar 13/Pneumo 23, de acordo com recomendações da DGS
HPV	Semelhante à população geral
VHB	Se seronegatividade
VHA	Se seronegatividade
N. meningitidis	Semelhante à população geral
VZV	Se ausência de exposição realizar serologia e vacinar se seronegatividade. Contraindicação em doentes com CD4+ <200 células/µL

F. Profilaxia primária de infeções oportunistas

1. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* e infeção por *Toxoplasma Gondii*
   - **O que fazer?** Sulfametoxazol/Trimetropim 800/160 mg 1 cp/dia ou 1 cp 3 vezes por semana.
   - **Quando iniciar:** contagens de CD4+ <200 células/µL, percentagem de CD4 <14%, candidíase oral recorrente ou imunossupressão relevante concomitante.

- **Quando suspender:** contagens de CD4 >200 células/µL durante 3 meses ou CD4 entre 100-200 células/µL e CV VIH indetetável durante 3 meses.

2. Micobactérias não tuberculosas

- **O que fazer?** Azitromicina 1200-1250 mg 1x/semana ou claritromicina 500 mg 2x/dia.
- **Quando iniciar:** contagens de CD4+ <50 células/µL.
- **Quando suspender:** contagens de CD4 >100 células/µL durante 3 meses em doente sob TARc e CV VIH indetetável.

NOTAS: Iniciar profilaxia apenas se ausência de suspeita de micobacteriose não tuberculose disseminada. Se for iniciada TARc nas 4 semanas após avaliação de CD4+ <50, pode ser considerado não iniciar profilaxia.

G. Profilaxia secundária de infeções oportunistas

Infeção oportunista	Quando suspender
Pneumonia a *pneumocystis*	CD4 >200 células/µL e CV VIH indetetável durante 3 meses
Toxoplasmose cerebral	CD4 >200 células/µL e CV VIH indetetável durante 6 meses
Meningite criptocócica	12 meses de terapêutica profilática e CD4+ >100 com CV VIH indetetável >3 meses
Histoplasmose	12 meses de terapêutica profilática e CD4 >150 células/µL com CV VIH indetetável >6 meses, culturas micológicas negativas e antigénio histoplasma <2µg/L. Quando meningite severa ou recaída de doença considerar profilaxia por tempo indefinido
Retinite a CMV	CD4 >200 células/µL e CV VIH indetetável durante 3 meses
Infeção por MAC	Após 12 meses de terapêutica para MAC e CD4+ >100 com CV VIH indetetável >6 meses
Leishmaniose	CD4 >200-350 células/µL e CV VIH indetetável >3 meses, na ausência de recidiva durante pelo menos 6 meses e PCR negativa no sangue ou antigénio urinário negativo

Critérios de referenciação para outras especialidades

- Doentes com multirresistências deverão ser discutidos em consulta Multidisciplinar ou referenciados a consulta de Infecciologia.
- Atendendo às múltiplas comorbilidades que ocorrem na doença pelo VIH, na presença de doença específica com necessidade de cuidados por Especialidade diferenciada, deve ser efetuada referenciação caso-a-caso.

Critérios de alta da consulta

- A infeção por VIH é uma doença crónica, atualmente, com necessidade de seguimento permanente em consulta especializada e centralizada em Hospital.

Referências *major*/leitura aconselhada

- Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2: 2016 Versão 1.0.
- *Guidelines da European AIDS Clinical Society* (EACS).

Hepatites Víricas

Renata Silva (CHTMAD)

Definição

As hepatites víricas são infeções do fígado causadas por vírus e constituem um importante problema de saúde pública. Podem ser causadas por agentes hepatotrópicos (vírus de hepatite A, B, C, D e E), onde o fígado é o órgão alvo da replicação viral, e por agentes não hepatotrópicos (vírus da rubéola, herpes, citomegalovírus, etc.).

Este texto tem como objetivo orientar o seguimento em consulta das hepatites apenas causadas por vírus hepatotrópicos.

Critérios de referenciação à consulta

As hepatites A e E são hepatites agudas e autolimitadas que conferem imunidade permanente contra a doença após a infeção, raramente apresentando formas crónicas pelo que não obrigam por si só seguimento em consulta.

Assim, os doentes devem ser referenciados à consulta se apresentarem serologias positivas para o vírus de hepatite B ou C.

1. ***Rastreio positivo de Hepatite C (Anti-VHC positivo)***, desconhecendo-se a carga vírica (RNA-VHC) ou sendo esta positiva. Se RNA negativo deve-se assumir infeção vírica resolvida espontaneamente ou tratada no passado.
2. ***Antigénios de Hepatite B positivos (AgHBe e AgHBs)***, independentemente dos anticorpos que estejam presentes. Quando existem anticorpos (HBs, HBc e HBe) positivos isoladamente sem antigénios deve-se assumir contacto no passado com o vírus com seroconversão (imunidade por infeção passada) ou vacinação.

Hepatite A

Etiologia: o vírus da hepatite A (VHA) é um enterovírus que possui RNA, de cadeia única, sem invólucro. É membro da família *Picornaviridae*, género Hepatovírus. Embora exista um único sorótipo, foram detetados sete genótipos.

Transmissão: o principal modo de transmissão é a fecal-oral, através de ingestão de água e alimentos contaminados, e de pessoa a pessoa.

O VHA é eliminado em grande quantidade nas fezes duas semanas antes e até 1 semana depois do quadro clínico. Uma vez adquirido pela via oral-fecal, devido a sua resistência ao pH ácido, passa pelo estômago e vai-se replicar no intestino. Nos casos informados ao CDC, as vias de infeção identificadas incluem contato pessoal íntimo com pessoa infetada, contacto pessoal em locais onde crianças são cuidadas, viagens internacionais, epidemia proveniente de água e comida. A via parenteral é rara e relacionada com a carga vírica. Pode ser encontrado na saliva, na urina e em secreções respiratórias em menores concentrações, todavia essas vias não estão comprovadas. Contribuem para a transmissão: a estabilidade do VHA no meio ambiente e a grande quantidade de vírus presente nas fezes dos indivíduos infetados.

Período de incubação: varia de 2 a 6 semanas.

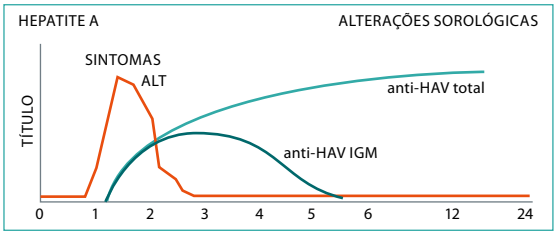
Quadro clínico: a hepatite A é uma doença aguda, autolimitada, e o quadro clínico é similar ao de outras doenças ictéricas: febre, indisposição, icterícia, anorexia e náuseas. Em crianças menores de seis anos, a hepatite é sintomática em aproximadamente 30% dos casos, contudo poucas terão icterícia. Em crianças mais velhas e adultos a doença é sintomática, com icterícia em 70% dos casos, e dura várias semanas. A hepatite A fulminante é rara, sendo mais frequente em pessoas com doença hepática concomitante e com mais de 65 anos.

Diagnóstico: os anticorpos específicos anti-VHA das classes IgM e IgG começam a ser detetáveis a partir do segundo dia do início da doença. O anticorpo IgM (anti-VHA IgM) surge precocemente na fase aguda da doença, começa a declinar na segunda semana

e normalmente desaparece após três meses do quadro clínico. O anticorpo da classe IgG (anti-VHA IgG) está presente na fase de convalescença da doença, persistindo indefinidamente e conferindo imunidade a estes doentes, que passam a não estar suscetíveis à reinfeção.

Anti-VHA Total	Anti-VHA IgM	Interpretação
(+)	(+)	Infeção recente pelo vírus da hepatite A
(+)	(-)	Infeção passada pelo vírus da hepatite A, imunizado
(-)	(-)	Ausência de contacto com o vírus da hepatite A, não imune

Figura 1. Curso serológico da hepatite A



Tratamento: não existe tratamento específico. A infeção pelo VHA não evolui para a cronicidade, não justificando o seguimento regular em consulta.

Prevenção e vacinação: o melhor meio para a prevenção da hepatite A é a implementação de medidas sanitárias e higiene pessoal. A resistência do vírus no ambiente é alta. Mantém capacidade infetante em água e solos contaminados após 3 meses a 25°C. Permanece viável por vários anos a -70°C e até 1 hora em temperatura entre 37° e 60°C. É inativado pela fervura por 1 minuto. É resistente aos desinfetantes mais comuns, como o éter e os detergentes não iónicos; porém, perde a atividade quando exposto ao formaldeído por 72 horas, ao cloro por 30 minutos e à radiação UV. Sobrevive por 4 semanas na superfície dos objetos, devendo-se dar ênfase no hábito de lavar as mãos antes das refeições ou do preparo dos alimentos.

A imunização contra a hepatite A, com a vacina de vírus inativado, é realizada em duas doses, com intervalo de seis meses entre elas. A vacina é altamente imunogénica, e uma dose induz seroconversão em 93,6% dos indivíduos; e com a segunda dose, aumenta-a para 100%. Em crianças, após a primeira dose da vacina foi demonstrada uma eficácia de 100% na prevenção da doença. O uso da imunoglobulina na prevenção da doença tem pouco impacto na comunidade. Todos os genótipos já identificados respondem de forma eficaz às vacinas disponíveis.

Hepatite E

Etiologia: o vírus da hepatite E (VHE), um vírus RNA, de fita simples, de forma esférica, foi classificado até há pouco tempo como pertencente à família *Caliciviridae*. No entanto, pela distância filogenética entre estes agentes, o VHE não é classificado, não pertencendo até ao momento a nenhuma família de vírus já bem definida. Descrevem-se quatro genótipos que correspondem às áreas geográficas de origem: Ásia-África genótipo I, México genótipo II, EUA-Europa genótipo III, e o genótipo IV da China-Japão.

Transmissão: a transmissão do vírus é fecal-oral, ocorrendo principalmente através da ingestão de alimentos e água contaminados por fezes humanas e de animais. O ser humano parece ser o hospedeiro natural do vírus da hepatite E, embora relatos recentes evidenciem isolamento do VHE em suínos, bovinos, galinhas, cães e roedores. A contaminação dos reservatórios de água perpetua a doença. Apesar de ser um evento raro, pode também ser transmitido por via vertical e parenteral desde que ocorra dentro do período de virémia.

Período de incubação: varia de 15 a 60 dias (média de 40 dias).

Quadro clínico: trata-se de um doença infecciosa aguda e autolimitada. A evolução da doença em geral é benigna e raramente evoluiu para a cronicidade, contudo foram descritos casos, principalmente em gestantes, com evolução para a forma fulminante. Apresenta-se de forma assintomática ou com sintomas semelhantes à hepatite A. As grávidas, principalmente no último trimestre de gestação, têm risco maior de evolução para hepatite fulminante, com alto índice de letalidade (20%).

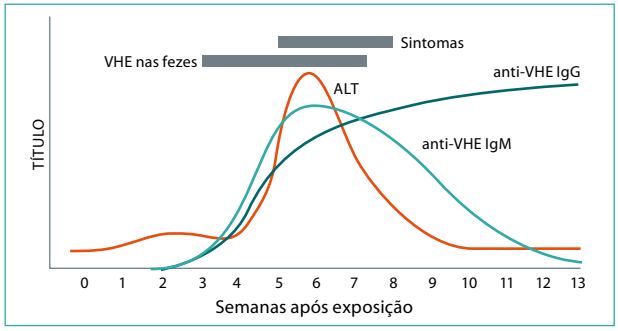
Diagnóstico: numa fase aguda da doença o RNA do vírus pode ser encontrado cerca de quatro dias após início dos sintomas e desaparece após quatro ou cinco meses. O anti-VHE IgM indica infeção recente. Os exames laboratoriais inespecíficos incluem as dosagens de transaminases-ALT/TGP e AST/TGO, que denunciam lesão do parênquima hepático. O nível de ALT pode estar três vezes maior que o normal. As bilirrubinas estão elevadas, e o tempo de protrombina pode estar diminuído (TP >17s ou INR >1,5), indicando gravidade.

O anti-VHE IgG identificado isoladamente indica infeção no passado e confere imunidade permanente contra a doença.

Tratamento: estudos recentes mostram benefício no tratamento com Ribarivina durante 3-6 meses em doentes imunodeprimidos, que são os raros casos de cronicidade da doença. Nos restantes doentes não há tratamento específico. A infeção confere imunidade contra a doença pelo que não é motivo por si só de seguimento em consulta.

Prevenção e vacinação: como na hepatite A, a melhor estratégia de prevenção inclui a melhoria das condições de vida, com adequação do saneamento básico e medidas educacionais de higiene pessoal. A maioria dos casos evolui para a cura. A recuperação é completa, e o vírus totalmente eliminado do organismo.

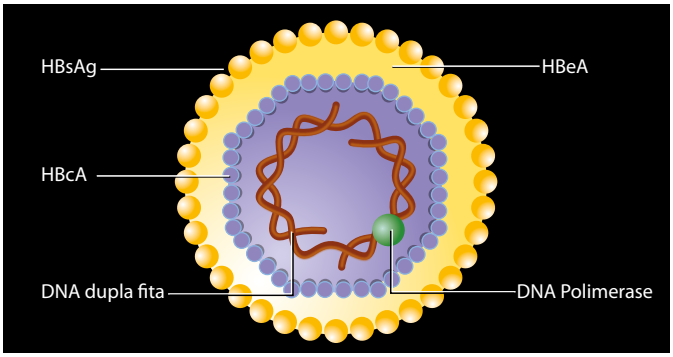
Figura 2. Curso serológico da hepatite E



Hepatite B

Etiologia: o vírus de hepatite B (VHB) é um vírus DNA de cadeia dupla, com envólucro, pertencente à família dos hepadnavírus. Apresenta diferentes componentes antigénicos, que podem ser divididos em dois grupos: antígenos de superfície e antígenos centrais. O antígeno de superfície do VHB, HBsAg, é o principal antigénio. Na região central ou "core", são encontrados dois antigénios: o HBcAg, não detetável livre no soro, e o HBeAg encontrado em forma solúvel no soro. O VHB mantém a capacidade infetante após a exposição ao éter, ao ácido (pH 2,4 por 6 horas) e ao calor (98°C por 1 minuto, 60°C por 10 horas).

Figura 3. Estrutura molecular do VHB



Transmissão: as formas de transmissão são parenteral, sexual e vertical. Também ocorre em comunicantes domiciliares de portador crónico, entre usuários de drogas, na realização de tatuagens, *piercings* ou acunpuntura por agulhas contaminadas e no compartilhamento de escovas de dentes, lâminas de barbear e navalhas. Outros líquidos orgânicos, como o leite materno, bílis, liquor, fezes, suor e líquido sinovial, também podem conter o vírus e, portanto, ser infetantes. A concentração de partículas virais varia nos diversos compartimentos, e a maioria deles não é bom veículo de transmissão do VHB.

Período de incubação: varia de 15 a 180 dias.

Quadro clínico: as manifestações clínicas variam consoantes a apresentação da infeção: hepatite aguda, fulminante ou insuficiência hepática, hepatite crónica ou portador inativo.

Na fase aguda da doença, os doentes apresentam um quadro clínico semelhantes às outras hepatites víricas agudas com os sintomas inespecíficos: anorexia, náuseas, vómitos, diarreia, febre baixa, cefaleia, mal-estar, astenia e fadiga, mialgia, dores abdominais e epigástricas. Uma fase ictérica acontece em 30% dos casos (geralmente ocorre diminuição dos sintomas iniciais). Pode surgir hepatomegalia dolorosa e ocasional esplenomegalia. Ocorre hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases, da fosfatase alcalina e da gama-GT.

Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infetados cronificam. A hepatite crónica caracteriza-se por processo inflamatório confinado aos espaços-porta, com antigénios do vírus positivos, podendo ou não apresentar alterações das provas hepáticas.

Considera-se que o indivíduo é um portador inativo quando apresenta transaminases normais e DNA-VHB sempre inferior a 2000UI/ml. Estes doentes são assintomáticos.

Diagnóstico: os marcadores virais relacionados ao VHB estão relacionados à sua estrutura, que é complexa. Tanto a superfície como a região core apresentam propriedades antigénicas, induzindo, portanto, a produção de anticorpos específicos (HBs, HBc e HBe). O anti-HBc, na fase aguda, é constituído por imunoglobulinas de classe M (anti-HBc IgM) e, na fase tardia, por imunoglobulinas G (anti-HBc IgG). A infeção aguda pelo VHB confirma-se quando está presente o anti-HBc IgM, com ou sem o HBsAg. O HBsAg pode ser detetado

2 a 3 meses após a infeção, antes mesmo dos sintomas clínicos aparecerem, e pode persistir por 1 a 2 meses. Quando persiste por mais de 6 meses, indica a evolução da doença crónica. O anti-HBc IgM é encontrado nos primeiros 6 meses de pós-infeção, definindo a infeção como recente.

Figura 4. Curso sorológico da hepatite B Aguda

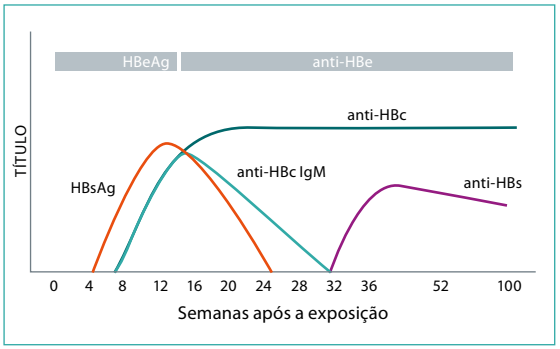
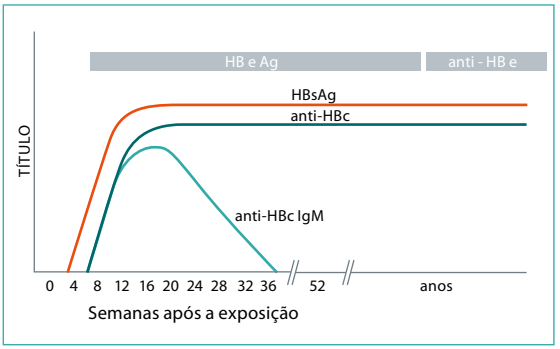


Figura 5. Curso sorológico da infeção crónica pelo HBV



A análise dessas curvas permitirá estabelecer a tendência à cura ou a progressão para a cronicidade, como descrito abaixo:

Interpretação	AgHBs	AgHBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs
Suscetível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crónica	(+) (+) (+)	(+) (-) (-)	(-) (-) (-)	(+) (+) (+)	(-) (+) (-)	(-) (-) (-)
Início fase convalescente ou infeção recente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infeção passada recente	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infeção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

Tratamento: o tratamento deve assegurar um grau de supressão virológica que levará à remissão bioquímica, melhoria histológica e prevenção de complicações. Idealmente, o objetivo é a eliminação do AgHBs, o que é raramente alcançável com os fármacos anti-VHB disponíveis. Um objetivo mais realista é a indução de remissão virológica contínua ou mantida.

1. Nos AgHBe-positivos e AgHBe-negativos, o objetivo é a eliminação mantida do AgHBs, com ou sem seroconversão para o anti-HBs.
2. A indução da resposta bioquímica e virológica pós-tratamento contínuo é o objetivo em doentes AgHBe-negativos (incluindo naqueles AgHBe-positivos com seroconversão anti-HBe).
3. Uma remissão virológica mantida (ADN do VHB indetetável) sob terapêutica antivírica a longo prazo nos AgHBe-positivos que não alcançam a seroconversão anti-HBe e nos AgHBe-negativos é o segundo objetivo mais pretendido.

A indicação para tratamento é geralmente a mesma para a Hepatite B AgHBe-positiva e AgHBe-negativa. Esta é baseada principalmente na combinação de três critérios:

Níveis séricos de ADN do VHB	Superior a 2 000 UI/ml
Níveis séricos da ALT	Acima do limite superior do normal
Gravidade da doença hepática avaliada por biópsia hepática	Necroinflamação ativa moderada a grave e/ou fibrose moderada usando um sistema de pontuação padronizado **(A1)**

Nos doentes que preenchem os critérios supramencionados de ADN do VHB e gravidade histológica de doença hepática, o tratamento pode ser iniciado, mesmo que os níveis de ALT sejam normais. As indicações para tratamento podem também ter em conta a idade, o estado de saúde, os antecedentes pessoais de carcinoma hepatocelular ou de cirrose e as manifestações extra-hepáticas.

A ***necessidade de biópsia hepática*** e tratamento devem ser considerados separadamente nos seguintes subgrupos de doentes:

- ***Doentes imunotolerantes:*** AgHBe-positivos com níveis da ALT persistentemente normais e um elevado nível de ADN, devem ser considerados para biópsia ou mesmo o tratamento se tiverem mais de 30 anos de idade e/ou com antecedentes familiares de CHC ou cirrose. Se não apresentarem doença hepática nem antecedentes familiares de CHC ou cirrose, não necessitam de biópsia ou tratamento imediatos. O seguimento deve ser a cada 3-6 meses.

- ***Doentes AgHBe-negativos*** com níveis da ALT persistentemente normais e com níveis de ADN do VHB acima dos 2 000 mas abaixo dos 20000 UI/ml, sem qualquer evidência de doença hepática, não necessitam de biópsia hepática ou tratamento imediatos. É obrigatório o seguimento frequente com determinações da ALT a cada 3 meses e de ADN do VHB a cada 6-12 meses por 3 anos. Os doentes devem ser seguidos *ad eternum* como todos os portadores crónicos inativos do VHB. A avaliação da gravidade da fibrose com um método não-invasivo (elastografia) pode ser útil nestes casos.
- ***Doentes com HBc manifestamente ativa:*** doente com a ALT acima de 2 vezes do LSN e com o ADN sérico do VHB acima dos 20.000 UI/ml podem começar o tratamento, mesmo sem uma biópsia hepática. A biópsia hepática pode fornecer informações adicionais úteis, mas geralmente não muda a decisão para o tratamento. É extremamente útil um método não-invasivo para a estimativa da extensão da fibrose e, mais importante, para confirmar ou excluir a cirrose nos doentes que iniciem o tratamento sem a biópsia hepática.
- ***Doentes com cirrose compensada*** e ADN do VHB detetável devem ser considerados para tratamento, mesmo que os níveis de ALT sejam normais.
- ***Doentes com cirrose descompensada*** e ADN do VHB detetável necessitam de tratamento urgente com AN(s). O controlo da replicação viral pode estar associado a melhoria clínica significativa. No entanto, o tratamento antivírico pode não ser suficiente se doença hepática avançada, pelo que devem ser simultaneamente considerados para transplante hepático.

Estratégias terapêuticas

1. ***Tratamento de duração limitada com o PEG-IFN ou um AN.*** Esta estratégia destina-se a alcançar uma resposta virológica mantida pós-tratamento.
   - Um curso de 48 semanas de PEG-IFN é recomendado principalmente nos doentes AgHBe-positivos com a melhor probabilidade de seroconversão anti-HBe. Também pode ser usado nos doentes AgHBe-negativos, dado ser praticamente a única opção que pode oferecer a probabilidade de resposta mantida pós-tratamento limitado.
   - O tratamento de duração limitada com AN é adequado nos doentes AgHBe-positivos com seroconversão anti-HBe. No entanto, a duração do tratamento é imprevisível dependendo do tempo que demorou a correr a seroconversão. A seroconversão pode não ser duradoura após a descontinuação. Quando a seroconversão HBe ocorre durante a administração de AN, o tratamento deve ser prolongado por mais 12 meses, prevendo-se uma resposta pós-tratamento duradoura em 40-80% desses doentes.
2. ***Tratamento a longo prazo com AN(s).***
   - Esta estratégia é essencial para os doentes que não estão previstos ou que não conseguem atingir uma resposta virológica mantida pós-tratamento e necessitam de tratamento prolongado, isto é, para os doentes AgHBe-positivos que não desenvolvem a seroconversão anti-HBe e para os doentes AgHBe-negativos.
   - Também é a recomendada aos doentes com cirrose, independentemente do estado do AgHBe ou da seroconversão anti-HBe no tratamento.

Os fármacos mais potentes com o perfil de resistência ideal (tenofovir e entecavir) devem ser usados como monoterapias de primeira linha. Os efeitos, a segurança e tolerabilidade a longo prazo do entecavir e do tenofovir são ainda desconhecidos.

Falha de tratamento

1. ***Não-resposta primária.*** A não-resposta primária é raramente observada com o entecavir, o tenofovir, a telbivudina ou a lamivudina, embora este 2 últimos tenham uma elevada taxa de resistências. É importante verificar a adesão nestes doentes. Num doente com adesão e uma não-resposta primária, a genotipagem das estirpes do VHB para a identificação de possíveis mutações de resistência pode ajudar na formulação de uma estratégia de resgate, que deve racionalmente basear-se numa mudança precoce para um fármaco mais potente ativo contra a variante resistente do VHB. A não-resposta primária é mais frequente com o adefovir do que com outros ANs devido à eficácia subótima. Nos doentes naïves aos ANs com não-resposta primária ao adefovir, é recomendada a mudança imediata para tenofovir ou entecavir.
2. ***Resposta virológica parcial.*** A resposta virológica parcial pode ser encontrada em todos os ANs disponíveis. É sempre importante verificar a adesão. É recomendado nos doentes que sob lamivudina ou telbivudina (fármacos com altas taxas de resistência) com uma resposta virológica parcial à 24ª semana ou nos doentes que sob adefovir (fármaco moderadamente potente que tem um aparecimento relativamente tardio de resistência) com uma resposta parcial à 48ª semana, que mudem a medicação para um fármaco mais potente (o entecavir ou o tenofovir). Os doentes com diminuição dos níveis de ADN podem continuar o tratamento com o mesmo fármaco (entecavir ou tenofovir), dado o aumento nas taxas de resposta virológica ao longo do tempo e o risco muito baixo de resistência com monoterapia a longo prazo.
3. ***Escape virológico.*** O escape virológico nos doentes com adesão está relacionado com o desenvolvimento de resistência aos fármacos. Os testes de resistência genotípica podem ser realizados nos doentes com adesão e escapes virológicos confirmados, embora

não seja absolutamente necessário para os doentes naive aos ANs sob monoterapia com lamivudina ou telbivudina. Nos doentes com multirresistência, o teste de resistência é muito útil e deve ser usada uma combinação de nucleosídeos e de nucleotídeos (preferencialmente tenofovir).

- **Resistência à lamivudina:** alterar para tenofovir (ou adicionar adefovir).
- **Resistência ao adefovir:** se o doente for naive aos ANs, alterar para o entecavir ou tenofovir; o entecavir é preferível se com viremia elevada. Se o doente tiver resistência prévia à lamivudina, alterar para tenofovir e adicionar um análogo nucleosídeo.
- **Resistência à telbivudina:** alterar para ou adicionar o tenofovir (ou adicionar adefovir).
- **Resistência ao entecavir:** alterar para ou adicionar o tenofovir (ou adicionar adefovir).
- **Resistência ao tenofovir:** a resistência ao tenofovir ainda não foi descrita até à data. Uma mudança para o entecavir pode ser suficiente se o doente não tiver sido tratado com lamivudina no passado, enquanto a adição de entecavir pode ser a opção preferida para os doentes com resistência prévia à lamivudina.

Seguimento do tratamento e a sua cessação

1. *Tratamento limitado com PEG-IFN*

Nos doentes tratados com o PEG-IFN, os níveis séricos da ALT e o hemograma devem ser avaliados mensalmente e a TSH avaliada trimestralmente. Os efeitos adversos devem ser monitorizados em todos os doentes nos 12 meses de tratamento.

- ***AgHBe-positivos:*** os níveis de ADN, o anti-HBe e o AgHBe devem ser avaliados aos 6 e 12 meses de tratamento e aos 6 e 12 meses pós-tratamento. Os doentes que desenvolvem a seroconversão anti-HBe com PEG-IFN requerem seguimento a longo prazo devido à possibilidade de serorreversão AgHBe. O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses após a seroconversão anti-HBe se o ADN for indetetável, dado que a taxa de eliminação do AgHBs aumenta ao longo do tempo. Os doentes que se tornam AgHBs-negativos devem ser testados para o anti-HBs.
- ***AgHBe-negativos:*** os níveis de ADN devem ser avaliados aos 6 e 12 meses de tratamento e aos 6 e 12 meses pós-tratamento. Uma resposta virológica mantida pós-tratamento com ADN <2000 UI/ml está geralmente associada a remissão da doença hepática. O ADN indetetável é a resposta mantida pós-tratamento ideal desejada com maior probabilidade de eliminação do AgHBs a longo prazo. O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses se o ADN permanecer indetetável. Os doentes que conseguem resposta mantida pós-tratamento aos 12 meses após um curso de PEG-IFN necessitam de seguimento a longo prazo, porque ainda há um risco futuro de reativação da doença que diminui ao longo do tempo.

Por outro lado, os doentes AgHBe-positivos tratados com PEG-IFN que não conseguem alcançar níveis séricos do AgHBs abaixo dos 20.000 UI/ml ou qualquer diminuição nos níveis séricos do AgHBs ao terceiro mês têm uma baixa probabilidade de seroconversão anti-HBe, pelo que pode ser considerada a suspensão do tratamento com PEG-IFN.

2. *Tratamento limitado com ANs nos doentes AgHBe-positivos*

O AgHBe e o anti-HBe devem ser avaliados a cada 6 meses. O ADN deve ser avaliado a cada 3-6 meses durante o tratamento. A supressão de ADN para níveis indetetáveis e a seroconversão para anti-HBe estão associadas a respostas bioquímicas e histológicas.

Os estudos têm sugerido que o tratamento com os ANs pode ser interrompido 12 meses após a seroconversão anti-HBe. Uma grande percentagem de doentes que interrompe o tratamento com ANs após a seroconversão do anti-HBe pode necessitar novo tratamento, se não conseguirem manter a sua resposta virológica. Por isso, o tratamento com ANs pode continuar até à eliminação do AgHBs, com ou sem anticorpos para o AgHBs, particularmente nos doentes com fibrose grave ou cirrose. O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses após a seroconversão anti-HBe. No entanto, a eliminação do AgHBs não ocorre suficiente e frequentemente durante ou após o tratamento com ANs.

3. *Terapia a longo prazo com ANs*

A diminuição de ADN do VHB para níveis indetetáveis deve ser idealmente alcançada para evitar resistência. Portanto, o doseamento do ADN é essencial para detetar alguma falha no tratamento e os seus níveis devem ser avaliados no 3º mês para verificar a resposta virológica, e depois a cada 3-6 meses. Durante o tratamento com entecavir ou tenofovir (fármacos com baixas taxas de resistência), a frequência de seguimento do ADN pode ser diminuída, desde que a adesão do doente e a eficácia do tratamento sejam confirmadas.

Os ANs têm eliminação renal e é recomendado ajuste adequados da dose com *clearance* de creatinina <50 ml/min. O alto risco para agravamento da função renal inclui um ou mais dos seguintes fatores: cirrose descompensada, *clearance* de creatinina <60 ml/min, hipertensão mal controlada, proteinúria, diabetes não controlada, glomerulonefrite ativa, utilização de fármacos nefrotóxicos e transplante de órgãos sólidos. Têm sido descritas taxas mínimas de diminuição da função renal com todos os ANs, exceto para a telbivudina. O potencial nefrotóxico é maior para os análogos nucleotídeos, particularmente o adefovir. Em caso de ausência de agravamento, a vigilância renal pode ser realizada a cada 3 meses durante o 1º ano e depois a cada 6 meses nos doentes com baixo risco renal. É necessário haver uma vigilância renal mais frequente nos doentes que desenvolvam *clearance* de creatinina <60 ml/min ou níveis séricos de fosfato <2 mg/dl.

Tratamento de doentes com doença hepática grave

Cirrose hepática: o PEG-IFN pode aumentar o risco de infeção bacteriémica e de descompensação hepática nos doentes com cirrose avançada. No entanto, o PEG-IFN pode ser utilizado no tratamento da cirrose compensada. Entre os ANs, são preferíveis as monoterapias com tenofovir ou entecavir devido à sua potência e risco mínimo de resistência. A lamivudina não deve ser usada nestes doentes. Os doentes com cirrose necessitam de tratamento a longo prazo e continuado indefinidamente, com vigilância cuidadosa de resistências e agudizações. A regressão da fibrose e até a reversão da cirrose têm sido descritas nos doentes com supressão prolongada da replicação viral. Não obstante, a vigilância a longo prazo para o CHC é sempre obrigatória. Após 12 meses de tratamento, este pode ser interrompido nos doentes AgHBe-positivos se alcançarem a seroconversão anti-BHe ou, idealmente, a eliminação do AgHBs e a seroconversão anti-HBs.

Cirrose descompensada: devem ser tratados nas unidades especializadas e o tratamento antivírico é indicado independentemente do nível de ADN para evitar uma reativação. O PEG-IFN é contraindicado, pelo que deve ser usado entecavir ou tenofovir. A dose normal de entecavir nos doentes com cirrose descompensada é de 1 mg uma vez por dia. Estudos recentes demonstraram que ambos os fármacos são eficazes e geralmente seguros, contudo a acidose láctica foi descrita em alguns casos (particularmente com o entecavir e MELD >20). Portanto, os parâmetros laboratoriais e clínicos devem ser frequentemente vigiados. A dose de todos os ANs precisa ser ajustada em doentes com *clearance* de creatinina <50ml/min.

Prevenção da hepatite B recorrente após transplante hepático: o tratamento pré-transplante sob um AN com baixas taxas de resistência está recomendado para todos os doentes AgHBs-positivos submetidos a transplante hepático, para alcançar o nível mais baixo possível de ADN antes do transplante. A lamivudina e/ou o adefovir em combinação com a imunoglobulina da hepatite B (IgHB) reduziram o risco de infeção do enxerto para menos de 10%. No contexto do transplante hepático, a nefrotoxicidade deve ser sempre considerada e a função renal deve ser avaliada cuidadosamente devido ao uso concomitante de inibidores da calcineurina.

Tratamento de grupos de doentes específicos

Doentes coinfetados com VIH

Estes doentes têm um risco acrescido de cirrose e possivelmente um maior risco de CHC. O tratamento do VIH pode causar agudizações da hepatite B devido à reconstituição imune, mas o risco de desenvolver cirrose é insignificante nos doentes coinfetados com VIH/VHB sob tenofovir a longo prazo combinado com emtricitabina ou lamivudina. As indicações para o tratamento são as mesmas relativamente a doentes VIH-negativos, com base nos níveis de ADN, nos níveis da ALT e nas lesões histológicas. As recomendações simplificaram o uso do tenofovir e da emtricitabina ou lamivudina nos coinfetados, independentemente das considerações imunológicas, virológicas ou histológicas. A lamivudina, o entecavir e o tenofovir têm atividade contra os 2 vírus mas estão contraindicados como monoterapia para a hepatite B nos coinfetados, devido ao risco de resistência do VIH. Os doentes AgHBs-positivos devem ser despistados para o VIH antes destes fármacos serem usados.

Doentes coinfetados pelo VHC

Nos doentes infetados pelo VHB, a coinfeção pelo VHC acelera a progressão da doença hepática e aumenta o risco de CHC. Os vírus replicam-se no mesmo hepatócito sem interferência. O ADN do VHB é muitas vezes baixo ou indetetável e o VHC é responsável pela atividade da hepatite crónica na maioria dos doentes, embora isto seja variável provavelmente devido aos mecanismos indiretos mediados pelas respostas imunes inatas e/ou adaptativas do hospedeiro. As taxas de resposta virológica mantida para o VHC são geralmente comparáveis às dos doentes monoinfetados pelo VHC e há um risco potencial de reativação do VHB durante o tratamento ou após a eliminação do VHC pelo que é necessário haver a vigilância do ADN do VHB. A reativação do VHB deve ser tratada com AN(s).

Hepatite aguda

Mais de 95-99% dos adultos com infeção aguda do VHB irão recuperar espontaneamente e irão sero-converter o AgHBs sem tratamento. Os doentes com hepatite fulminante ou grave devem ser avaliados para transplante hepático. Devem ser usados o entecavir ou o tenofovir e a duração do tratamento não está estabelecida. No entanto, é recomendada a continuação por 3 meses após a seroconversão anti-HBs, ou por 12 meses após a seroconversão anti-HBe sem a diminuição do AgHBs. Por vezes, a distinção entre a verdadeira hepatite B aguda e grave e a reativação da VHB pode ser difícil e pode exigir biópsia hepática. No entanto, o tratamento com ANs é o tratamento de escolha em ambos os casos.

Crianças

A hepatite B crónica tem um curso assintomático na maioria, cujas indicações de tratamento devem ser cuidadosamente avaliadas. Em geral, está indicada uma abordagem conservadora. Apenas os fármacos convencionais IFN, lamivudina e adefovir foram avaliados quanto à segurança e eficácia, que eram comparáveis aos adultos.

Profissionais de saúde

Os profissionais de saúde precisam de atenção especial, dado que podem necessitar de tratamento antivírico, mesmo que não preencham as indicações típicas para o tratamento, para reduzir a transmissão direta durante os procedimentos a doentes propensos a exposição. Cirurgiões e ginecologistas AgHBs-positivos com ADN do VHB ≥2000 UI/ml são tratados com um fármaco antivírico potente com baixas taxas de resistência (entecavir ou tenofovir), para reduzir os níveis de DNA idealmente para indetetável. Desconhecem-se as implicações económicas, complicações, eficácia e segurança a longo prazo deste procedimento.

Gravidez

O planeamento familiar deve ser sempre discutido com mulheres em idade fértil antes de iniciarem o tratamento do VHB. A mulher deve ser informada sobre os dados de segurança dos fármacos numa possível gravidez. O PEG-IFN é contraindicado durante a gravidez. A lamivudina, o adefovir e o entecavir estão listados pela FDA como de categoria C na gravidez, e a telbivudina e o tenofovir como fármacos de categoria B. Estas classificações baseiam-se no risco de teratogenicidade na avaliação pré-clínica. A segurança do entecavir na gravidez é desconhecida. Há dados de segurança nas grávidas VIH que receberam tenofovir e/ou lamivudina ou emtricitabina. É preferível o tenofovir pois tem melhor perfil de resistência e dados de segurança mais abrangentes nas grávidas ou mulheres em idade fértil VHB-positivas.

Numa mulher em idade fértil sem fibrose avançada que planeia uma gravidez no futuro próximo, pode ser prudente atrasar o tratamento após parto.

Numa mulher em idade fértil com fibrose ou cirrose avançada que pretenda engravida no futuro, pode ser experimentado o tratamento com PEG-IFN por um período limitado. Se o tratamento com o PEG-IFN falhar ou não for possível, tem de ser iniciado e mantido o tratamento com um AN, mesmo durante a gravidez. O tenofovir representa a escolha mais razoável para estas doentes.

As mesmas indicações de tratamento aplicam-se às mulheres que são diagnosticadas durante a gravidez. As doentes com fibrose ou cirrose avançada devem definitivamente continuar a ser tratadas, mas deve ser reconsiderada a terapêutica. O PEG-IFN deve ser interrompido e as doentes devem continuar com um AN de categoria B da escala FDA.

A prevenção da transmissão perinatal do VHB, que é considerada ocorrer principalmente no parto, baseia-se tradicionalmente na combinação de imunização ativa e passiva com imunoglobulina da hepatite B (IgHB) e a vacinação do VHB. No entanto, esta estratégia pode não ser eficaz numa percentagem de recém-nascidos de mães muito virémicas, na sua maioria AgHBe-positivas. A telbivudina, a lamivudina ou o tenofovir podem ser utilizados para a prevenção da transmissão perinatal e intrauterina do VHB no último trimestre de gravidez nas AgHBs-positivas com altos níveis de viremia. Se o tratamento com AN é dado apenas para a prevenção da transmissão perinatal, pode ser descontinuado nos primeiros 3 meses após o parto. Se uma grávida não é tratada ou se o tratamento é interrompido durante a gravidez ou puerpério por qualquer motivo, é necessária vigilância frequente da doente, dado que há um risco de agudizações hepáticas, especialmente após o parto.

A segurança do tratamento com AN durante a lactação é incerta. O AgHBs pode ser detetado no leite materno, mas a amamentação não é contraindicada nas mães AgHBs-positivas. Têm sido descritas concentrações do tenofovir no leite materno, mas a sua biodisponibilidade oral é limitada e, portanto, os bebés estão expostos apenas a pequenas concentrações.

Tratamento preventivo antes da terapêutica imunossupressora ou da quimioterapia

O risco de reativação é elevado, pelo que todos os candidatos a quimioterapia e a terapêutica imunossupressora devem rastrear o AgHBs e o anti-HBc antes do início do tratamento.

- A vacinação dos doentes seronegativos para VHB é recomendada.
- Os AgHBs-positivos devem medir os níveis de ADN e receber administração preventiva de AN durante o tratamento (independentemente da carga vírica) e por 12 meses após a suspensão do tratamento. O fármaco com mais dados no tratamento preventivo tem sido a *lamivudina*, que pode ser suficiente para os doentes com baixos níveis de ADN do VHB (<2000 UI/ml) quando está prevista uma duração curta e limitada de imunossupressão. No entanto, recomenda-se que os doentes que têm um elevado nível de ADN do VHB e/ou que possam receber ciclos longos e repetidos de imunossupressão devem ser protegidos com um AN com elevada potência antiviral e taxas baixas de resistência.
- Os AgHBs-negativos com anticorpos anti-HBc positivos devem ser testados para o ADN do VHB. Os AgHBs-negativo e anti-HBc positivos com ADN detetável devem ser tratados da mesma forma que os AgHBs-positivos. Os AgHBs-negativos e anti-HBc positivos com ADN indetetável, devem ser seguidos com avaliação da ALT e do ADN do VHB e tratados com a terapêutica do AN sob a confirmação de reativação do VHB antes da elevação da ALT. A frequência da vigilância pode variar entre 1-3 meses, dependendo do tipo de terapêutica imunossupressora e das comorbilidades.
- A duração ideal da profilaxia para estas indicações não é conhecida. Os recetores AgHBs-negativos de enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos devem receber profilaxia com lamivudina, que devem continuar indefinidamente.

Diálise e doentes transplantados renais

O VHB é prevalente nos doentes com doença renal terminal, incluindo os doentes transplantados renais. Os doentes renais devem fazer rastreio da infeção pelo VHB. Os seronegativos devem ser vacinados. O PEG-IFN ou os ANs podem ser usados nos doentes com insuficiência renal. Todos os fármacos devem ser ajustados e usados com precaução nos doentes com disfunção renal. A deterioração inesperada da função renal durante o tratamento antiviríco pode necessitar de uma mudança de tratamento ou de um novo ajuste de dose. O PEG-IFN deve ser evitado nos doentes transplantados renais devido ao risco de rejeição. Todos os AgHBs-positivos submetidos a transplante renal sob fármacos imunossupressores devem receber profilaxia com um AN. A necessidade de tratamento ou de profilaxia deve ser avaliada frequentemente para todos os doentes transplantados renais com VHB positivo.

Manifestações extra-hepáticas

Existe uma incidência decrescente das manifestações extra-hepáticas relacionadas com o VHB, tais como as manifestações cutâneas, a poliarterite nodosa e a glomerulonefrite. Os AgHBs-positivos com manifestações extra-hepáticas e replicação ativa do VHB podem responder ao tratamento antivírico. O PEG-IFN pode agravar algumas manifestações extra-hepáticas imunologicamente mediadas. A lamivudina foi amplamente mais utilizada até à data mas o entecavir e o tenofovir tem maior eficácia neste grupo. A plasmaferese e os corticoides durante a fase inicial podem ser úteis adicionados aos ANs em casos específicos.

Prevenção e vacinação: a imunização contra a hepatite B é realizada em três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda e de seis meses entre a primeira e a terceira (0, 1 e 6 meses). Nos imunocomprometidos, incluindo os hemodialisados e os VIH positivo recomenda-se aplicar maior número de doses (0, 1, 2 e 6 meses) e doses mais elevadas.

Hepatite D

Etiologia: o vírus da Hepatite D ou Delta (VHD) é reconhecido como o mais patogénico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos. Ele possui notável poder de dominância e supressão sobre outros agentes virais, como na coinfeção com o HBV, podendo apresentar-se como infeção assintomática, sintomática ou com formas graves de hepatite. O VHD é um vírus RNA, satélite do HBV, que precisa do HBsAg para realizar a sua replicação.

Transmissão: a transmissão do VHD ocorre principalmente por via parenteral e apresenta os mesmos mecanismos de transmissão do HBV. A transmissão perinatal depende da estado da infeção pelo VHB da mãe, ocorrendo em portadoras do VHB com sinais serológicos de replicação viral, HBeAg positivo. A prevalência do VHB e do VHD entre familiares de portadores de ambos os vírus sugere que estes constituem reservatórios para a infeção (importante pelo caráter de transmissão horizontal e familiar).

Quadro clínico: semelhante à hepatite B.

Diagnóstico: considerando os diversos mecanismos de infeção do VHD, os aspetos clínicos e evolutivos da infeção por este vírus divergem de outros vírus hepatotrópicos. Na infeção simultânea pelo VHB + VHD (coinfeção aguda), o VHD inibe a síntese do VHB. Na coinfeção observa-se geralmente um curso clínico bifásico, com dois picos séricos das transaminases, com padrão recidivante, e relaciona-se com a expressão sequencial dos vírus B e D.

Formas	Marcadores da coinfeção pelo VHD				
	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HDV Total	Anti-HBs
Aguda	+	+	+	+	-
Crónica	+	+	-	+ (IgG título alto)	-
Cura	-	+	-	+ (IgG título baixo)	+

Figura 6. HBV - HDV coinfeção

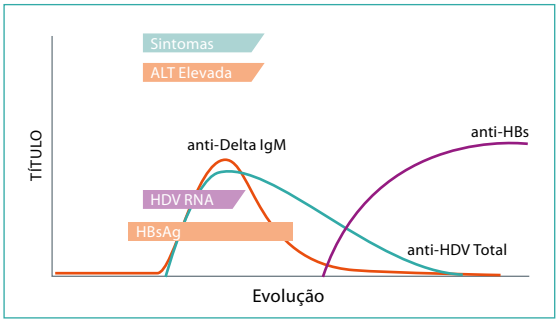
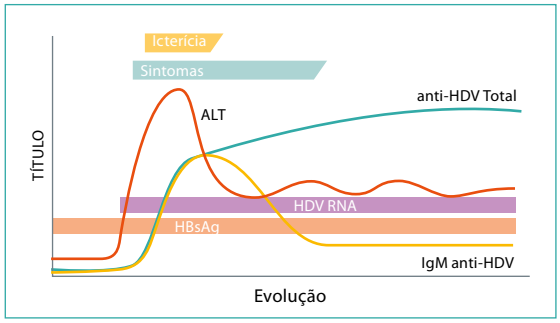


Figura 7. HBV - HDV superinfeção



Interpretação	Marcadores da superinfeção pelo VHD				
	HBsAg	Anti-HBc IgM	HDVAg	Anti-VHD IgM	Anti-VHD IgG
Coinfeção/superinfeção recente	+	-	+	-	-
Coinfeção recente	+	+	-	+	-
Superinfeção recente	+ +	- -	+ -	+ +	- -
Superinfeção antiga	+	-	-	-	+
Imunidade	-	-	-	-	+

Tratamento: o PEG-IFN é o único fármaco eficaz contra o VHD. A eficácia do tratamento pode ser avaliada durante o tratamento (após 3-6 meses), medindo os níveis de ARN do VHD. Poderá ser necessário mais de 1 ano de tratamento, mas a duração ideal do tratamento não está bem definida. O tratamento com ANs pode ser considerado se replicação ativa do VHB com níveis séricos persistentes ou flutuantes de ADN do VHB acima das 2000 UI/ml.

Prevenção e vacinação: a imunização ativa (vacina) contra o HBV é o melhor procedimento para a redução da prevalência e incidência da infeção pelo VHD. Entre indivíduos portadores crónicos do HBV, residentes em áreas endémicas de infeção pelo VHD, ou pertencentes a grupos vulneráveis, a profilaxia da superinfeção pelo VHD continua a ser um desafio.

Hepatite C

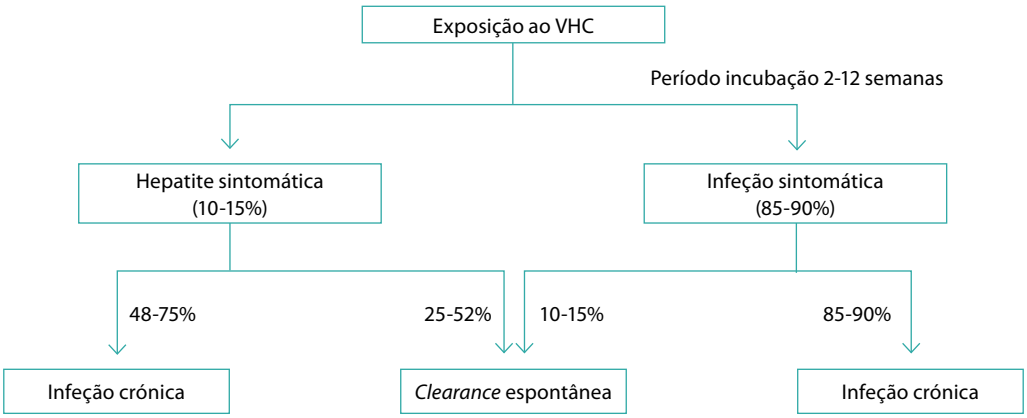
Etiologia: o vírus da hepatite C (VHC) é um vírus composto de uma única cadeia de RNA, de sentido positivo, da família *Flaviviridae*. Apresenta 6 genótipos (designados de 1 a 6) e, no mínimo 50 subtipos (designados por letras), que estão relacionados com diferenças geográficas, resposta ao tratamento, evolução clínica e prognóstico do doente.

Transmissão: a transmissão é principalmente parenteral, sendo rara a vertical (3% a 5%) demonstrada em pessoas com alta carga viral ou coinfetadas por VIH. A transmissão sexual é menos frequente e ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e com práticas sexuais de risco. Atualmente, o uso de drogas injetáveis é a principal fonte de transmissão da hepatite C. Em 10% dos casos não é possível identificar a fonte de infeção.

Período de incubação: 50 a 150 dias.

Quadro clínico: apenas 10-15% dos doentes apresentam hepatite aguda sintomática, podendo até metade evoluir para a cura espontânea. Habitualmente, os doentes infetados pelo VHC seguidos em consulta são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos como astenia e debilidade ao esforço.

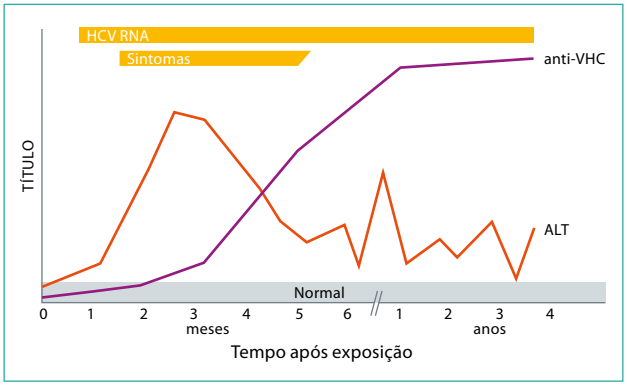
Doentes infetados pelo VHC podem apresentar síndrome de Sjogren, trombocitopenia, diabetes *mellitus*, doenças linfoproliferativas de células B, associações com o prurido *nodularis* e com a glomerulonefrite membranoproliferativa. Nestes doentes pode-se também



observar crioglobulinemia, porfiria cutânea tarda, *lichen planus,* neuropatia periférica e vasculite cutânea necrotizante, pelo que é necessário estar atento a este sinais/sintomas que por vezes podem ser subvalorizados.

Diagnóstico: o rastreio inicial é realizado com a deteção do anticorpo do VHC (através de ELISA e o *Western-blot*), mas o diagnóstico

Figura 8. Curso serológico da hepatite C



apenas é feito com análise quantitativa do ARN do VHC (reação em cadeia de polimerase). O ARN do vírus consegue ser detetado normalmente entre 1-2 semanas após a infeção, enquanto que métodos com base na deteção de anticorpos só possam ser feitos posteriormente.

Anti-VHC	RNA-VHC	Interpretação
(+)	(+)	Infeção pelo VHC aguda ou crónica (dependendo do contexto clínico)
(+)	(-)	Resolução da infeção pelo VHC Infeção aguda durante o período de muito baixa virémia
(-)	(+)	Infeção aguda num estadio muito precoce Infeção crónica pelo VHC em doente imunodeprimido
(-)	(-)	Infeção por VHC ausente

Tratamento: o objetivo é a obtenção de resposta virulógica sustentada (RVS), resultado considerado pela comunidade científica como equivalente à cura. A RVS é definida por ARN-VHC indetetável <15 UI/ml, 12 ou 24 semanas após a suspensão do tratamento.

O tratamento deve considerar como ***prioritário para tratamento imediato*** as situações que apresentam risco de complicações mais graves:

- Fibrose avançada ou cirrose (METAVIR *score* F2, F3 ou F4), incluindo cirrose descompensada (*Child-Pugh* B ou C).
- Recidiva após transplante ou que aguardem transplante (se o tempo de espera for superior a 6 meses, estes doentes devem ser tratados antes do transplante).
- Manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas relacionadas com VHC (como por exemplo vasculite sintomática, crioglobulinemia mista tipo 2 ou 3, nefropatia/glomerulonefrite membranoproliferativa ou proteinúria associada ao complexo imunológico do VHC e linfoma de células B não *Hodgkin*).

Devem ser consideradas para tratamento, as situações com ***prioridade associada ao risco aumentado de complicações:***

- Fibrose (F2), coinfeção por VIH, coinfeção por VHB, diabetes *mellitus* (resistente à insulina), porfíria cutânea tardia.

Devem ser consideradas para tratamento pessoas com ***elevado risco de transmissão*** do VHC:

- Mulheres infetadas, em idade fértil e que pretendam engravidar, homens que têm relações sexuais com homens e práticas sexuais de elevado risco, utilizadores ativos de drogas injetáveis, reclusos e indivíduos em diálise de longa duração.

O tratamento não é recomendado em doentes com esperança de vida limitada devido a comorbilidades não relacionadas com o fígado.

Genótipo 1

Opção 1: **Sofosbuvir/Ledipasvir** (400 mg/90 mg 1xdia)

- *Naïves* com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas sem ribavirina. O tratamento pode ser encurtado para 8 semanas em *naïves* sem cirrose se o ARN for inferior a 6 milhões (6,8 Log).
- Experimentados (mas AAD-*naïves*) infetados pelo 1b com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas sem ribavirina. Se o genótipo for 1a devem ser tratados com esta combinação durante 12 semanas com ribavirina (1000 mg ou 1200 mg em doentes com menos de 75 kg ou ≥75 kg, respetivamente). A duração deste tratamento deve aumentar para 24 semanas se contraindicações ou intolerância à ribavirina.

- Se for realizado um teste de resistência a NS5A, doentes experimentados mas AAD-*naïves*, infetados pelo 1a, com ou sem cirrose compensada, que possuam resistência a NS5A que confere resistência ao ledipasvir devem ser tratados com a esta combinação fixa durante 12 semanas com ribavirina, enquanto aqueles sem resistências podem ser tratados com a combinação de doses fixas de sofosbuvir e ledipasvir durante 12 semanas sem ribavirina.

Opção 2: **Sofosbuvir/Velpatasvir** (400 mg/100 mg 1xdia)

- Doente naïves e experimentados, com ou sem cirrose compensada, podem ser tratados com esta associação fixa durante 12 semanas sem ribavirina.

Opção 3: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir**
(12,5/75/50 mg 2 comprimidos toma única por dia + 250 mg 2xdia, às refeições)

- Doentes infetados pelo subtipo 1b com ou sem cirrose compensada podem receber esta combinação durante 12 semanas sem ribavirina. Doentes naïves infetados pelo subtipo 1b sem cirrose podem fazer esta associação apenas durante 8 semanas sem ribavirina.
- Doentes infetados pelo subtipo 1a sem cirrose devem receber esta combinação durante 12 semanas associada a ribavirina. Se tiverem cirrose o tratamento deve ser de 24 semanas.

Opção 4: **Grazoprevir/Elbasvir** (100 mg/50 mg 1xdia)

- Naïves e experimentados infetados pelo genótipo 1b, com ou sem cirrose, devem receber esta combinação fixa durante 1 semana sem ribavirina.
- Naïves e experimentados infetados pelo 1a com ou sem cirrose e RNA-VHC >800000 UI/ml (Log 5.9) devem receber esta combinação durante 16 semanas associada a ribavirina. Se carga vírica <800 000 UI/ml, podem receber esta combinação sem ribavirina durante 12 semanas.

Opção 5: **Sofosbuvir e Daclatasvir** (400 mg 1xdia + 60 mg 1xdia)

- Naïves e experimentados mas naïves-AAD, sem ou com cirrose devem ser tratados com esta combinação durante 12 semanas, sem ribavirina. A ribavirina deve ser acrescentada ao esquema de 12 semanas se o doente não for naive ou estiver infetado pelo genótipo 1a.
- Se houver contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.
- A dose de daclatasvir dever ser ajustada em doentes coinfetados pelo VIH (aumentar para 90 mg se efavirenz e diminuir para 30 mg se ritonavir ou cobicistate a potenciar TAR).

Genótipo 2

Opção 1: **Sofosbuvir/Velpatasvir** (400 mg/100 mg 1xdia)

- Doente naïves e experimentados com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação de dose fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.

Opção 2: **Sofosbuvir e Daclatasvir** (400 mg 1xdia + 60 mg 1xdia)

- Doente naïves e experimentados com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação de dose fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.

Genótipo 3

Opção 1: **Sofosbuvir/Velpatasvir** (400 mg/100 mg 1xdia)

- Naïves sem cirrose devem ser tratados com esta combinação 12 semanas sem ribavirina.
- Se não existir resistência NS5A, doentes experimentados com ou sem cirrose compensada, assim como doentes naïves com cirrose, devem ser tratados com esta combinação associada a ribavirina durante 12 semanas.
- Se houver resistência a NS5A devem ser todos, naïves ou experimentados, sem ou com cirrose, tratados com esta combinação associada à ribavirina durante 12 semanas.
- Se houver contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Opção 2: **Sofosbuvir e Daclatasvir** (400 mg 1xdia + 60 mg 1xdia)

- Doentes naïves sem cirrose devem ser tratados durante 12 semanas sem ribavirina.
- Se não existir resistência ao NS5A, os doentes experimentados sem cirrose devem ser tratados com esta combinação associada à ribavirina durante 12 semanas.
- Doentes com cirrose devem receber esta combinação com ribavirina durante 24 semanas
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Genótipo 4

Opção 1: **Sofosbuvir/Ledipasvir** (400 mg/90 mg 1xdia)

- Doentes naïves com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.
- Experimentados devem receber esta combinação fixa durante 12 semanas com ribavirina.
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Opção 2: **Sofosbuvir/Velpatasvir** (400 mg/100 mg 1xdia)

- Doente naïves e experimentados com ou sem cirrose devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.

Opção 3: **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir** (12,5/75/50 mg 2 comprimidos toma única por dia)

- Doentes com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas associada à ribavirina.

Opção 4: **Grazoprevir/Elbasvir** (100 mg/50 mg 1xdia)

- Naïves devem receber esta combinação durante 12 semanas sem ribavirina.
- Doentes experimentados com ou sem cirrose descompensada e com RNA-VHC >800000 UI/ml (Log 5.9) devem receber esta combinação durante 16 semanas associada a ribavirina.

Opção 5: **Sofosbuvir e Daclatasvir** (400 mg 1xdia + 60 mg 1xdia)

- Doentes naïves com ou sem cirrose devem ser tratados com esta associação durante 12 semanas sem ribavirina. Nos experimentados deve ser associada a ribavirina.
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Opção 6: S**ofosbuvir e Simeprevir** (400 mg 1xdia + 150 mg 1xdia)

- Doentes naïves sem cirrose devem ser tratados com esta associação durante 12 semanas sem ribavirina. Nos experimentados deve ser associada a ribavirina durante 12 semanas.
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Genótipo 5 e 6

Opção 1: **Sofosbuvir/Ledipasvir** (400 mg/90 mg 1xdia)

- Doentes naïves com ou sem cirrose compensada devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.
- Experimentados devem receber esta combinação durante 12 semanas com ribavirina.
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Opção 2: S**ofosbuvir/Velpatasvir** (400 mg/100 mg 1xdia)

- Doente naïves e experimentados com ou sem cirrose devem ser tratados com esta combinação fixa durante 12 semanas, sem ribavirina.

Opção 3: **Sofosbuvir e Daclatasvir** (400 mg 1xdia + 60 mg 1xdia)

- Doentes naïves com ou sem cirrose devem ser tratados com esta associação durante 12 semanas sem ribavirina. Nos experimentados deve ser associada a ribavirina.
- Se contraindicações ou intolerância à ribavirina o tratamento deve ser de 24 semanas.

Doentes com cirrose descompensada

- Doentes com cirrose descompensada sem CHC a aguardar transplante, com MELD <18-20, devem tratados o mais cedo possível para que o tratamento seja efetuado antes do transplante, permitindo avaliar o efeito que a *clearance* do vírus tem na função hepática, pois uma melhoria significativa da função pode levar à sua exclusão, em casos selecionados.
- Estes doentes devem ser transplantados antes do tratamento anti-vírico, a menos que o tempo previsível de espera exceda os 6 meses.
- Podem ser tratados com uma das seguintes combinações: sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, ou sofosbuvir e daclatasvir, com ribavirina ajustado ao peso (1000 mg ou 1200 mg se <75 kg ou >75 kg). Nestes doentes, a ribavirina pode ser iniciada na dose de 600 mg por dia e a dose subsequentemente ajustada, dependendo da tolerância.
- Inibidores da protease não devem ser usados em doentes com *Child-Pugh* B ou C.
- Genótipo 1, 4, 5 ou 6 devem ser tratados com: sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, ou sofosbuvir e daclatasvir, durante 12 semanas com ribavirina.
- Genótipo 2 devem ser tratados com sofosbuvir/velpatasvir, ou sofosbuvir e daclatasvir, durante 12 semanas com ribavirina.
- Genótipo 3 devem ser tratados com sofosbuvir/velpatasvir, ou sofosbuvir e daclatasvir, durante 24 semanas com ribavirina.
- Se existir intolerância ou contraindicações à ribavirina, devem receber a combinação acima descrita sem ribavirina durante 24 semanas.

Doentes com disfunção renal (incluindo hemodiálise)

- Doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) devem ser tratados de acordo com as recomendações gerais, sem ajustes de dose de AAD, mas estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.
- Doentes com IR grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) ou com doença renal terminal em hemodiálise devem ser tratados em centros especializados, por uma equipa multidisciplinar.
- ***Genótipo 1a:*** devem ser tratados com a combinação de paritaprevir, ombitasvir e ritonavir com dasabuvir durante 12 semanas ou com a combinação de grazoprevir e elbasvir durante 12 semanas, com ribavirina (200 mg/dia) se o nível de hemoglobina for >10 g/dl.
- ***Genótipo 1b:*** devem ser tratados com paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir durante 12 semanas ou com a associação de grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas, sem ribavirina.
- ***Genótipo 4:*** devem ser tratados com a combinação de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir durante 12 semanas com ribavirina (200 mg/dia) se o nível de hemoglobina for >10 g/dl, ou com a associação de grazoprevir e elbasvir durante 12 semanas sem ribavirina.
- ***Genótipo 2:*** devem se tratados com sofosbuvir e velpatasvir, ou a combinação de sofosbuvir e daclatasvir durante 12 semanas sem ribavirina.
- ***Genótipo 3:*** devem receber a combinação fixa de sofosbuvir/velpatasvir, ou combinação de sofosbuvir e daclatasvir durante 12 semanas com ribavirina (200 mg/dia).
- Sofosbuvir deve ser utilizado com precaução em doentes com uma eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 ou com doença renal em fase terminal, uma vez que atualmente não é possível administrar uma dose recomendada para estes doentes.
- A função renal pode piorar e deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento deve ser interrompido imediatamente em caso de deterioração.
- Doentes a receber ribavirina, os níveis de hemoglobina devem ser cuidadosamente monitorizados e a administração de ribavirina deve ser interrompida em caso de anemia grave (hemoglobina <8,5 g/dl). O uso de eritropoietina e, eventualmente, transfusão de sangue, pode ser útil em pacientes com anemia severa induzida por ribavirina.
- Doentes com cirrose e aqueles com contraindicação ou que não toleram ribavirina, podem beneficiar de 24 semanas destes tratamentos sem ribavirina.
- Não há necessidade de qualquer ajuste da dose de sofosbuvir e ledipasvir, velpatasvir ou daclatasvir em doentes com insuficiência hepática ligeira (*Child-Pugh* A), moderada (*Child-Pugh* B) ou grave (*Child-Pugh* C).

Monitorização da eficácia do tratamento

- Monitorizar os níveis de ARN do VHC durante e após a terapêutica através de PCR. A medição dos níveis de antigénio do VHC por EIA pode ser utilizada como uma alternativa.
- Os níveis de RNA-VHC devem ser medidos no início, entre a semana 2 e 4 para a avaliação da adesão (opcional), no final do tratamento (semana 8, 12, 16 ou 24 em doentes tratados 8, 12, 16 ou 24 semanas, respetivamente) e 12 ou 24 semanas após o final da terapêutica (SVR12 ou SVR24, respetivamente).

Monitorização da segurança do tratamento

- Os efeitos colaterais hematológicos devem ser avaliados nas semanas 2 e 4 de tratamento e posteriormente em intervalos de 4 a 8 semanas a seguir, em doentes a receber ribavirina.
- Os níveis de ALT devem ser avaliados nas semanas 4, 8, 12 e 24 de tratamento, bem como às 12 ou 24 semanas pós-tratamento.
- A função renal deve ser avaliada regularmente em doentes a receber sofosbuvir, especialmente naqueles com eGFR reduzida.
- A monitorização de erupções cutâneas e elevação indireta de bilirrubina sem elevações de ALT deve ser realizado em doentes tratados com simeprevir.
- A monitorização dos aumentos da bilirrubina deve ser efetuada em doentes a receberem a combinação de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir e dasabuvir.
- Se não houver outra opção disponível, que não o sofosbuvir, e o tratamento é urgentemente necessário, a dose adequada ainda não está estabelecida, pelo que é necessário uma estreita monitorização da função renal e o tratamento deve ser interrompido se esta se deteriorar.
- Um aumento de ALT durante o tratamento deve obrigar a um doseamento do ADN do VHB.

Monitorização das interações medicamentosas

- A eficácia e toxicidade de fármacos concorrentes administrados para comorbilidades e potenciais interações medicamentosas devem ser monitorizados durante o tratamento.
- Quando possível, o medicamento deve ser interrompido durante o tratamento com AAD ou a medicação que está a interagir deve ser mudada para um medicamento alternativo com menos potencial de interação.
- Essas interações podem ser antecipadas e evitadas com a consulta ao site de livre e fácil acesso (www.hep-druginteractions.org).

Medicamento	Forma de apresentação	Posologia
Sofosbuvir	Comprimidos 400 mg de sofosbuvir	Um comprimido 1 x dia (manhã)
Sofosbuvir/ledipasvir	Comprimidos 400 mg de sofosbuvir e 90 mg de ledipasvir	Um comprimido 1 x dia (manhã)
Sofosbuvir/velpatasvir	Comprimidos 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir	Um comprimido 1 x dia (manhã)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Comprimidos 75 mg de paritaprevir, 12,5 mg de ombitasvir e 50 mg de ritonavir	Dois comprimidos 1 x dia (manhã)
Dasabuvir	Comprimidos 250 mg de dasabuvir	Um comprimido 2 x dia (manhã e noite)
Grazoprevir/elbasvir	Comprimidos 100 mg de grazoprevir e 50 mg de elbasvir	Um comprimido 1 x dia (manhã)
Daclatasvir	Comprimidos 30 ou 60 mg de daclatasvir	Um comprimido 1 x dia (manhã)
Simeprevir	Cápsulas 150 mg de simeprevir	Uma cápsula 1 x dia (manhã)
Ribavirin	Cápsulas 200 mg de ribavirin	Duas cápsulas de manhã e três à noite se peso <75 Kg **ou** Três cápsulas de manhã e três à noite se peso ≥75 Kg (ou menos se redução de dose necessária)

Prevenção e vacinação: não existe vacinação contra o VHC ou indicação para profilaxia pós-exposição com este vírus.

HEMATOLOGIA

Adenopatias

Ana Rita Rodrigues, Filipe Filipe (CHLN)

Introdução

As adenopatias sem uma causa óbvia após uma anamnese e exame físico cuidados representam muitas vezes um desafio diagnóstico. É pela sua importância que fazemos esta revisão breve. Os gânglios linfáticos habitualmente têm dimensões inferiores a 1 cm e tendem a ser maiores nos adolescentes do que posteriormente. A linfadenopatia pode ser classificada como localizada ao envolver apenas uma cadeia linfática ou generalizada quando há aumento de gânglios em mais do que uma região.

As causas de adenopatias são múltiplas como podemos ver na tabela abaixo.

Causas de adenopatias

Causa	Exemplos
Infeções/Bactérias	
Localizada	Faringite estreptocócica, infeções cutâneas, tularémia, doença da arranhadela do gato, difteria, cancroide
Generalizada	Brucelose, leptoespirose, granuloma venéreo, febre tifoide
Vírus	VIH, EBV, HSV, CMV, parotidite, sarampo, rubéola, hepatite B, dengue
Micobactérias	Tuberculose, micobactérias atípicas
Fungos	Histoplasmose, coccidiomicose, criptococose
Protozoários	Toxoplasmose, leishmaniose, filaríase, tripanossomíase
Espiroquetas	Doença de Lyme, sífilis secundária
Neoplasias	Carcinomas células escamosas da cabeça e pescoço, metastização, linfoma, leucemia
Linfoproliferativa	Linfadenopatia angioimunoblástica, doença linfoproliferativa autoimune, síndrome hemofagocítica
Imunológico	Doença do soro, reações adversas a fármacos (fenitoína), doença do enxerto *vs* hospedeiro
Endócrino	Doença de Addison, hipertiroidismo
Fármacos	Alopurinol, atenolol, captopril, carbamazepina, cefalosporinas, ouro, hidralazina, penicilina, fenitoína, primidona, primetamina, quinidina, sulfonamidas
Outros	Sarcoidose, amiloidose, doença de Castleman, Kawasaki, LES, artrite reumatoide, Dermatomiosite, doença de Still, Chrug-Strauss, doenças de armazenamento de lípidos

A localização das adenopatias também nos pode dar uma ideia da causa subjacente, seguem-se exemplos na tabela abaixo.

Abordagem diagnóstica

Anamnese: a história clínica do doente com adenopatias deve focar-se no seguinte:

- Sinais ou sintomas que sugiram infeção ou neoplasia;
- Exposição prévia que possa estar associada a processo infecioso
  - Arranhadela de gato – Doença da arranhadela do gato;
  - Consumo de carne mal cozinhada – Toxoplasmose;
  - Contacto com carraças – Doença de Lyme;
  - Viagens para zonas endémicas;
  - Comportamentos de risco – sexuais, drogas injetáveis.

- Sintomas constitucionais como febre, sudorese noturna, perda de peso sugestiva de tuberculose, linfoma, ou outras neoplasias; a febre geralmente acompanha as adenopatias na maior parte das etiologias infecciosas;
- Uso de medicamentos que possam causar adenopatias;
- Viagens para o estrangeiro que possam estender o diagnóstico diferencial para além das doenças locais;
- Tempo de evolução da doença: instalação aguda (doença benigna) *vs* evolução arrastada (mais provável doença não benigna).

Exame físico

- A avaliação da simetria das cadeias ganglionares é útil para distinguir aumento de gânglios linfáticos. É fundamental ao detetar adenopatias numa localização procurar alterações noutras cadeias ganglionares para excluir adenopatias generalizadas.
- Todos os grupos de nódulos linfáticos devem ser avaliados de acordo com as seguintes características:
  - **Localização:** adenopatias localizadas sugerem doença local e devem levar à procura de patologia na área de drenagem do nódulo. Contudo, algumas doenças sistémicas como os linfomas podem apresentar-se apenas localmente. As adenopatias generalizadas são habitualmente manifestação de doença sistémica;
  - **Tamanho:** gânglios suspeitos >1 cm^2;
  - **Consistência:** gânglios duros são típicos de neoplasias que induzem fibrose e em processos inflamatórios que induzem fibrose. Por exemplo nódulos firmes são encontrados nos linfomas e leucemias crónicas, enquanto que nas leucemias agudas são mais moles;
  - **Mobilidade:** gânglios normais movem-se no espaço subcutâneo. Quando patológicos fixam-se nos tecidos adjacentes – cancros invasivos ou inflamação nos tecidos;
  - **Dor:** gânglios dolorosos sugerem um crescimento rápido. Geralmente ocorrem em processos inflamatórios mas podem resultar também de hemorragia, processos imunológicos ou neoplasias.
- Um exame físico completo é importante para procurar sinais de doença sistémica – por exemplo quando encontramos esplenomegália associada é nos sugerido o diagnóstico de linfoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia aguda ou mononucleose infeciosa.

Avaliação laboratorial

- Pode ser útil para avaliar ou confirmar suspeita diagnóstica com base na história e exame físico.

Avaliação por métodos de imagem

- Objetivo de definir tanto o tamanho das adenopatias bem como a sua localização precisa. São uteis quando o exame objetivo nos deixa dúvidas ou quando queremos avaliar as estruturas adjacentes. Estudos por TC, ecografia, *doppler* ou RMN ajudam na distinção de adenopatias de outras estruturas, bom como a definir o processo patológico (por exemplo alterações quísticas). A imagem ajuda no diagnóstico mas geralmente não substitui a biópsia.

Biópsia

- **Biópsia excisional:** permite avaliação histológica de toda a peça e fornece informação tanto na presença de células anómalas (neoplasia, microrganismos) bem como em alterações da estrutura dos gânglios, o que é útil para o diagnóstico de linfomas. Falsos negativos ocorrem quando é retirado o nódulo errado. É um processo feito em ambulatório sob anestesia local. Geralmente o nódulo com as características mais suspeitas é o escolhido, contudo quando nenhum predomina a ordem descendente de preferência é: supraclavicular, axilar e inguinal; porque tanto as alterações não especificas como as complicações do procedimento (infeção, lesão de estruturas adjacentes) são mais frequentes nestas duas últimas localizações.
- **Biópsia por agulha fina:** mais útil para o diagnóstico de recidiva de neoplasias. Os falsos positivos são pouco comuns, mas os falsos negativos são consideráveis por erros de amostra. Têm a desvantagem de não permitir avaliar a estrutura ganglionar.
- ***Core needle*:** permite disponibilidade de tecido para estudos específicos (imunofenotipagem, genéticos, moleculares) bem como obter alguma informação sobre a estrutura ganglionar. É um exame com baixa morbilidade, baixo custo em alternativa à **Excisional**, principalmente se o nódulo suspeito não for facilmente acessível. Em caso de suspeita de linfoma pode ser necessário **biópsia excisional.**

Seguimento: a causa das adenopatias é muitas vezes óbvia ou de alta suspeita após história e exame físico minucioso. A abordagem seguinte depende das hipóteses diagnósticas colocadas.

Causa não maligna provável: a causa da linfoadenopatia é muitas vezes óbvia após história completa e exame físico cuidado. Quando a marcha diagnóstica nos sugere doença não maligna, exames mais específicos podem ser necessários para confirmar a nossa suspeita. Contudo, alguns doentes não precisam de mais investigação (por exemplo doentes com adenopatias por infeções respiratórias virais). Por vezes basta aconselhar vigilância e regressar para reavaliação se a adenopatia não desaparecer após resolução do processo agudo.

Sugestivo de neoplasia: quando as características do gânglio (firmeza, crescimento rápido, localização sugestiva – supraclavicular), os sintomas (quadro consumptivo) e/ou as características do doente (fatores de risco) nos sugerem o diagnóstico de neoplasia, deve ser realizada investigação neste sentido, quer por métodos de imagem quer através da realização de biópsia (dos gânglios e de eventuais massas).

Adenopatias de causa não esclarecida: adenopatias periféricas se uma causa óbvia após história e exame físico traduzem um dilema diagnóstico:

Localizada: ao excluir história e observação sugestiva de neoplasia deve ser realizada avaliação laboratorial com base na idade do doente, história e fatores de risco/exposição, complementada com os MCDTs que forem apropriados para cada situação (por exemplo radiografia de tórax e teste de tuberculina em doente com adenopatia, febre, perda ponderal e sudorese noturna). Se após avaliação não é identificada nenhuma etiologia o doente pode ser reavaliado em 3-4 semanas com a indicação de voltar se agravamento, novos sintomas ou adenopatias noutras localizações. Se o nódulo não desaparecer em 4 semanas é indicada a realização de biópsia. Esta abordagem é segura e evita biópsias desnecessárias isto porque ou a adenopatia involui ou a causa torna-se óbvia durante o tempo de vigilância. Mesmo com diagnósticos *"can't miss"* como o linfoma de *Hodgkin*, neoplasia cabeça e pescoço ou tuberculose a janela de oportunidade para terapêutica eficaz permanece aberta durante este período.

Generalizada: a avaliação dos doentes com linfadenopatias generalizadas sem história ou exame físico que nos aponte para um diagnóstico deve começar com realização de hemograma, radiografia de tórax e serologia para VIH. Se estes não apresentarem alterações deve ser excluída tuberculose, sífilis, mononucleose infeciosa e pesquisa de anticorpos antinucleares. Na persistência da ausência de diagnóstico deve ser realizada biópsia ganglionar.

Esplenomegalia e Hepatomegalia

Inês Goulart, Inês Martins (CHLN)

Esplenomegalia

Definição

Presença de um baço com peso estimado superior a 250 g ou comprimento superior a 13 cm. Um baço de tamanho normal não é habitualmente palpável, no entanto a sua palpação pode não ser patológica em crianças, adolescentes ou indivíduos magros.

- **Maciça** quando o diâmetro céfalo-caudal se estende mais de 8 cm abaixo do bordo costal e/ou na presença de um peso superior a 1000 g.

NOTA: No passado correspondia a um diagnóstico clínico decorrente do exame objetivo, no entanto atualmente a imagiologia ajuda a confirmar/diagnosticar esplenomegalias ligeiras, sendo a **ecografia abdominal** o *gold standard* na avaliação esplénica.

Etiologia

Aumento das funções intrínsecas do baço

- **Hiperplasia do sistema reticuloendotelial,** exemplo: esferocitose, eliptocitose, hemoglobinopatias, etc.
- **Hiperplasia linfoide:**
  - **Em resposta à infeção:** endocardite subaguda, síndromes mononucleosidas, malária, tuberculose, Kala-azar, tripanossomíase, histoplasmose, etc.;
  - **Por desregulação imunológica:** lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Felty, anemia hemolítica imune, doença do soro, etc.
- **Hematopoiese extramedular,** exemplo: mielofibrose primária, infiltração tumoral da medula óssea, etc.

Infiltração esplénica

- **Associado a doença neoplásica:** leucemia, linfoma, metástases (mama, pulmão, colorretal, ovário e melanoma), etc.
- **Não-maligna:** amiloidose, sarcoidose, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, quisto esplénico, etc.

Congestão

- Por exemplo na cirrose com hipertensão portal, trombose da veia esplénica, insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma da artéria esplénica, doença de Banti, etc.

Traumatismo

- Por exemplo rutura esplénica, hematoma, etc.

Avaliação inicial

História clínica avaliar a presença de:

Febre ➜ Doença infecciosa, neoplásica e autoimune
Quadro consumptivo ➜ Neoplasia e doença infecciosa subaguda
Artralgias ➜ Doença autoimune
Prurido ➜ Policitémia vera (aquagénico) ou linfoma de *Hodgkin*

Contexto epidemiológico? (deslocações a países tropicais)

História familiar? (doenças que possam cursar com esplenomegália, nomeadamente, hemoglobinopatias ou doenças autoimunes)

Exame objetivo procurar **sinais orientadores de diagnóstico**:

- **Petéquias, palidez, mucosite** ➜ Envolvimento de séries hematopoiéticas
- **Ascite, asterixis, cabeça de medusa** ➜ Hipertensão portal e/ou cirrose hepática
- ***Rash* malar, aftose oral, artrite** ➜ Etiologia autoimune
- **Equimoses periorbitárias, macroglossia** ➜ Amiloidose
- **Sopro cardíaco, hemorragia subungueal, lesões de Janeway, nódulos de Osler** ➜ Endocardite infecciosa

A presença de **sinais isolados de:**

- **Icterícia** ➜ Hemoglobinopatias, doença hepática, etc.
- **Adenopatias** ➜ Linfoma, síndrome mononucleósida, síndrome de Felty, LES, sarcoidose, etc.
- **Esplenomegalia pulsátil** ➜ Aneurisma da artéria esplénica, etc.
- **Esplenomegalia dolorosa** ➜ Rutura, enfarte ou abcesso esplénico

Avaliação laboratorial

Hemograma com contagem diferencial

- **Leucocitose** ➜ Doenças infecciosas, leucemia, doenças mieloproliferativas, etc.
- **Leucopenia** ➜ Malária, Kala-azar, síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, etc.
- **Anemia** ➜ Doenças inflamatórias, esplenomegalia congestiva, hemoglobinopatias, etc.
- **Poliglobulia** ➜ Policitémia vera
- **Trombocitopenia** ➜ Esplenomegalia congestiva, doenças autoimunes, doença de Gaucher, etc.
- **Trombocitose** ➜ Síndromes mieloproliferativas, doenças inflamatórias, etc.

Esfregaço de sangue periférico

- **Morfologia das células:**
  - **Presença de mieloblastos** ➜ Síndrome mielodisplásica ou leucemia
  - **Leucoeritoblastose** ➜ Mielofibrose ou invasão da medula por doença maligna
  - **Esferócitos, ovalócitos e células em alvo** ➜ Hemoglobinopatias ou doenças do citoesqueleto dos eritrócitos
  - **Linfócitos atípicos** ➜ Mononucleose
- **Presença de parasitas** (malária, leishmaniose, babesiose)
- **Presença de aglutinação de eritrócitos** (*Mycoplasma pneumoniae* ou mononucleose)

Provas hepáticas

- Podem surgir alteradas na presença de hepatopatia concomitante (por exemplo nas esplenomegalias congestivas)

Coagulação

- O prolongamento dos tempos de coagulação suporta o diagnóstico de cirrose hepática, algumas doenças autoimunes ou leucemias que favoreçam quadros de coagulação intravascular disseminada

NOTA: Mais de metade dos diagnósticos são possíveis apenas com anamnese, exame objetivo e avaliação analítica descrita, no entanto na ausência de diagnóstico deve ser equacionado estudo complementar.

Exames complementares adicionais

- **RX tórax:** pesquisa de doença pleuroparenquimatosa concomitante (por exemplo tuberculose) ou presença de adenopatias hilares.
- **TC toracoabdominal**: quantificação do tamanho do baço, exclusão de lesões/abcessos, pesquisa de adenopatias e sinais de hipertensão portal.
- **Mielograma e/ou biópsia óssea com eventual mielocultura**: útil na abordagem de **doenças hematológicas** (síndromes mieloproliferativas, mielodisplásicas ou linfomas/leucemias), **imunológicas** (sarcoidose, LES, Felty), **infecciosas** (tuberculose, Kala-azar) ou **metabólicas** (Gaucher e Niemann-pick).
- **Biópsia de adenopatia**: sempre que exista uma adenopatia abordável e que o diagnóstico não tenha sido efetuado esta deverá ser biopsada.
- **Esplenectomia diagnóstica** (se o diagnóstico não for possível de outra forma, ponderando os vários riscos associados ao procedimento e à asplenia) ou **biópsia esplénica** (realizada apenas em centros especializados, apresentando risco de complicações, nomeadamente, hemorragia significativa).

Na presença de **suspeição diagnóstica** para alguns quadros particulares, poderão ser necessários outros **estudos complementares** que se resumem de seguida:

Hemoglobinopatias	Eletroforese de Hb	**Síndrome de Felty**	Fator reumatoide e anti-CCP
Esferocitose	Teste fragilidade osmótica	**Lúpus eritematoso sistémico**	ANA, anti-dsDNA, C3, C4 e CH50
Síndromes mieloproliferativas	Pesquisa mutação JAK2	**Anemia hemolítica**	*Coombs* direto
Policitémia vera	Doseamento de eritropoetina	**Síndrome mononucleosida**	Reação de Paul-Bunnel, Serologias EBV, CMV, VIH
Doenças linfoproliferativas	Citometria de fluxo	**Tuberculose**	Teste de Mantoux, IGRA
Amiloidose	Biópsia de gordura abdominal (vermelho do congo)	**Niemann-pick A e B**	Doseamento de esfingomielinase ácida
Sarcoidose	Enzima de conversão da angiotensina, cálcio (S e U)	**Doença de Gaucher**	Atividade da glucocerebrosidase

Principais etiologias de esplenomegalia maciça

Mielofibrose	Leucemia mieloide crónica	Leucemia de células pilosas
Linfomas indolentes	β-Talassemia *major*	Doença de Gaucher
Kala-azar	Malária crónica	

Hepatomegália

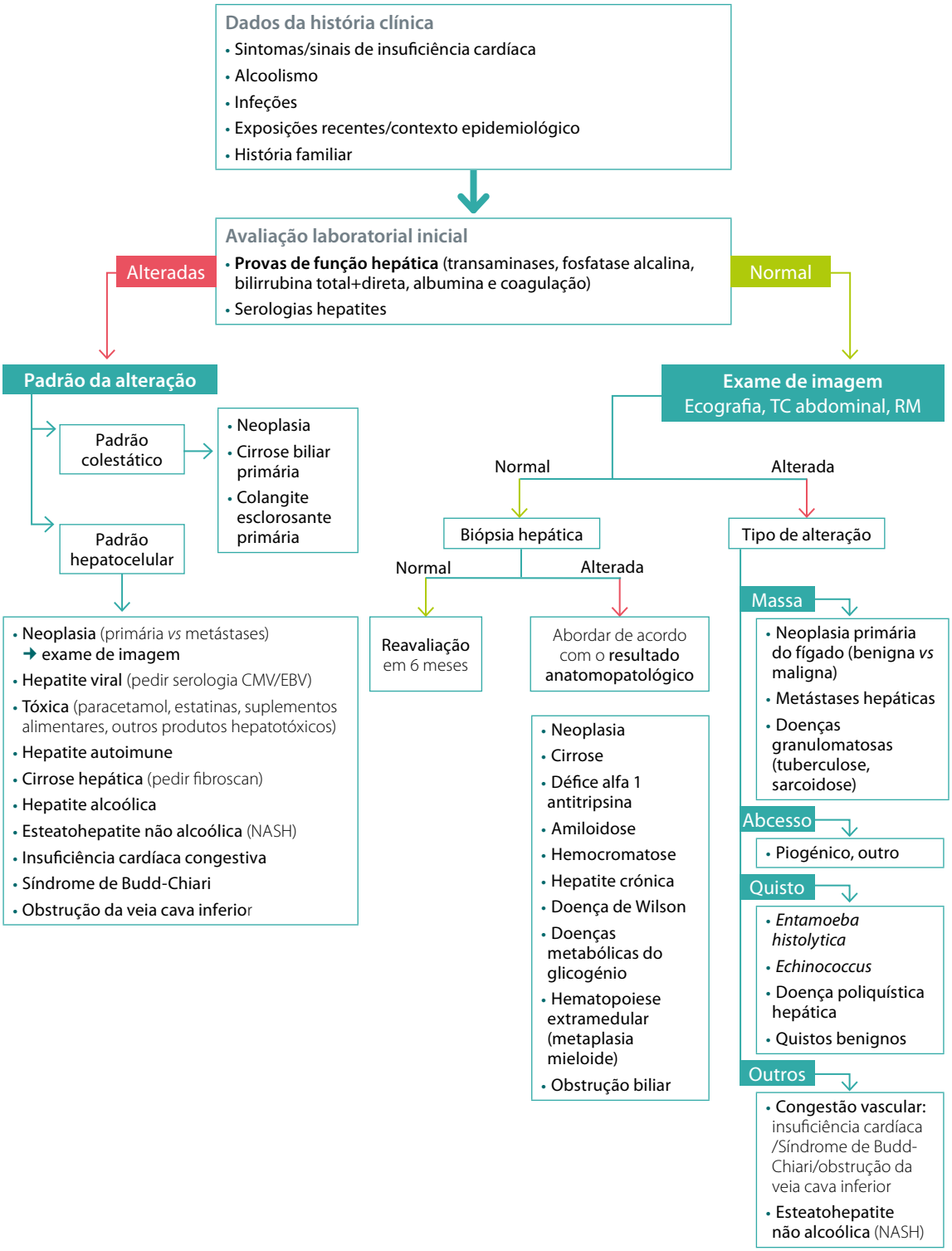
Definição

- Aumento das dimensões do fígado (>12 cm de maior diâmetro)
  - Deve-se ter particular atenção às suas **características:** dimensões, consistência, regularidade dos bordos, etc.

Causas

- **Infecciosas**: mononucleose, hepatites víricas, malária, schistosomiase, abcesso amebiano, quisto hidático.
- **Neoplásicas**: tumor primário ou metástases.
- **Congestivas**: insuficiência cardíaca direita, trombose veias suprahepática (síndrome de Budd-Chiari).
- **Hematológicas**: leucemia, linfomam doenças mieloproliferativas (ex: mielofibrose), drepanocitose, anemia hemolítica.
- **Outras:** esteatose hepática, cirrose, porfiria, amiloidose, hemocromatose, hepatite autoimune, doença de Gaucher, défice alfa 1 antitripsina, hematopoiese extramedular (metaplasia mieloide).

Algoritmo de abordagem



Eletroforese de Proteínas

Milton Camacho (CHLN)

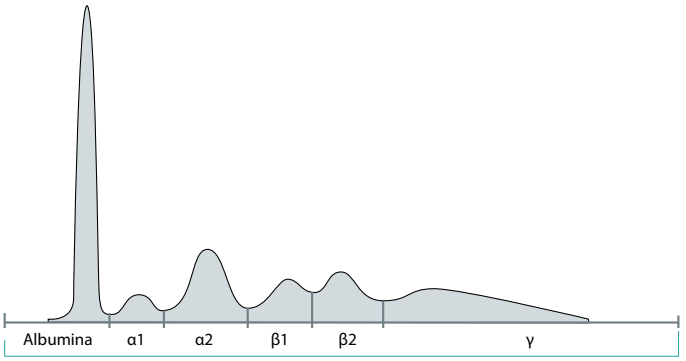
Definição

- Exame laboratorial que permite separar as proteínas presentes no plasma humano em frações, de acordo com suas respetivas cargas elétricas: albumina, α-1, α-2, β-1, β-2 e γ.

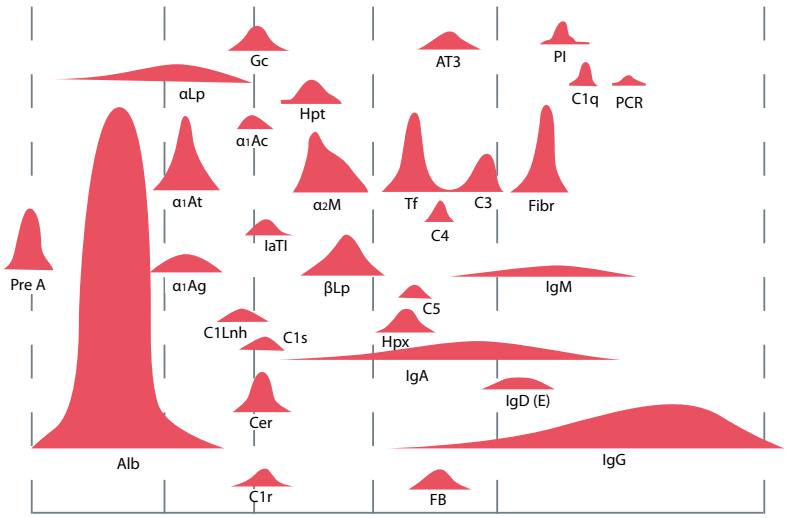
Fundamento

- Existe um elevado número de proteínas identificadas no soro, que diferem entre si estruturalmente e participam em vários processos fisiológicos, tais como: anticorpos, transportadores de moléculas e iões, enzimas, inibidores enzimáticos, fatores de coagulação, entre outros. A análise das proporções das suas frações tem considerável valor na abordagem de doenças agudas e crónicas, fornecendo informações clinicamente úteis para diagnóstico e tratamento.

Representação esquemática de um exame normal



Intervalos de valores de referência para as frações de proteínas plasmáticas.



Esquema representativo da migração eletroforética de várias proteínas plasmáticas.

- **Pre A** pré-albumina
- **Alb** albumina
- **α1 Ac** alfa1-Antiquimiotripsina
- **α1 Ag** alfa1-glicoproteína ácida
- **α1 At** alfa1-antitripsina
- **α2M** alfa2-macroglobulina
- **αLp** alfa-lipoproteína
- **PI** plasminogénio
- **Hpx** hemopexina
- **Hpt** haptoglobina
- **AT3** antitrombina III
- **βLp** beta-lipoproteína
- **C1q; C1r; C1s, C3; C4; C5; C1inh** complemento
- **Cer** ceruloplasmina
- **PCR** proteína C reativa
- **Fibr** fibrinogénio
- **IgA, IgD, IgE, IgG, IgM** imunoglobulinas
- **Tf** transferrina
- **FB** fator B

Como avaliar e interpretar?

Tabela. Esquematização de alterações eletroforéticas típicas e possíveis correlações clínicas.

Reconhecendo padrões-chave:

Alb	α-1	α-2	β1/2	γ	**Correlação clínica** (Correlacionar sempre com história clínica e exame objetivo)
↓	var	var	var	var	• Défice de síntese: cirrose hepática, hepatite viral • Hipercatabolismo associado a: sépsis, neoplasias, insuficiência cardíaca, doenças inflamatórias crónicas e infecciosas • Défice de aporte
↓	↑↑	↑↑	N	N↑	Fase aguda: sépsis, resposta inflamatória sistémica, processos imunes
↓↓	N	↑↑	N	↓↓	Síndrome nefrótica
↓↓	N	↑	N	↑	Enteropatia perdedora
↓	N	N	N	↑↑	Cirrose hepática
↓	↓↓	N	N	↑	Défice de α1-antitripsina
var	var	var	↑	var	Anemia ferropénica, icterícia obstrutiva, anticoncetivos orais, hipotiroidismo, diabetes, aterosclerose
var	var	var	var	↓	Síndrome paraneoplásica, infiltração medular
N↓	var	var	var	↑↑	**Policlonal:** processo inflamatório/infeccioso agudo **Monoclonal:** pesquisa de causas subjacentes → discrasias linfoplasmocitárias (*Plasmocitoma, Mieloma múltiplo, Macroglobulinémia de Waldenström*) → **considerar imunofixação sérica e urinária** e **pesquisa de cadeias leves (monoclonal)**
N - normal; var - variável; ↑ - elevação ligeira; ↑↑ - elevação significativa; ↓ - diminuição ligeira; ↓↓- diminuição significativa					

Em doentes com múltiplas patologias intercorrentes é possível que os padrões não correspondam aos aqui representados e importa a valorização clínica das alterações, fundamental no processo de diagnóstico e adequação de terapêuticas.

Anemia

Laura Pereira, Filipe Filipe (CHLN)

Definição

A anemia é um sinal clínico com diagnóstico laboratorial: Hemoglobina ♂ <13 g/dL ♀ <12 g/dL.

O exame complementar para diagnóstico é o **hemograma** (confirmado pelo **esfregaço**).

Avaliação inicial

A. História clínica

- Perda ponderal, anorexia, febre, suores noturnos, perdas hemáticas visíveis, alteração da coloração, consistência e odor das fezes, viagens recentes, história farmacológica, fitoterapia, transfusões.

B. Exame objetivo

- Palidez mucocutânea, icterícia, sinais de discrasia hemorrágica, dor óssea.

C. Avaliação laboratorial

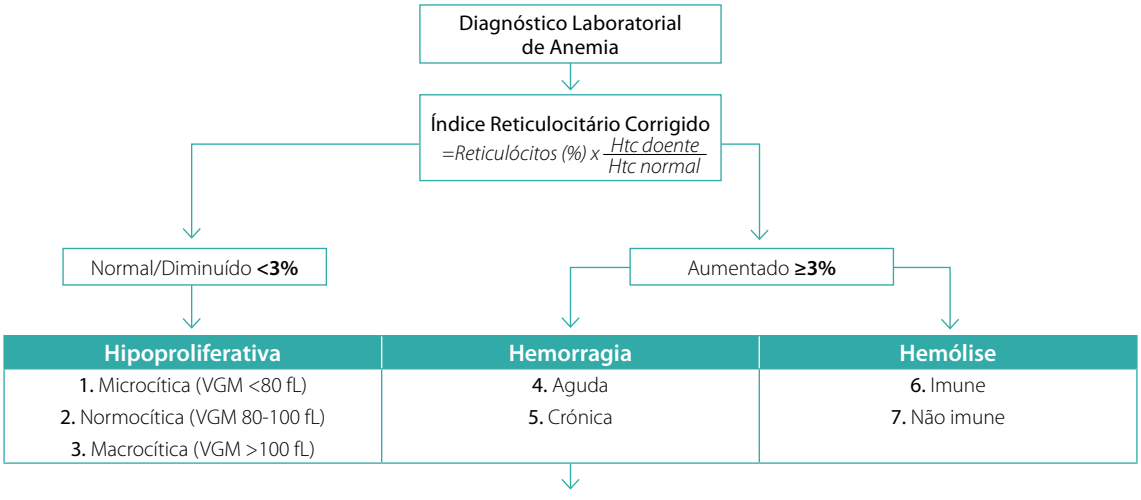
- Hemograma completo, índices eritrocitários, contagem de reticulócitos, leucograma, plaquetócrito + marcadores de hemólise (LDH, bilirrubina indireta e haptoglobina), esfregaço de sangue periférico, mielograma e/ou biópsia osteomedular.

Valores de referência

D. Abordagem diagnóstica

a. Abordagem pela cinética **(Índice Reticulocitário Corrigido).**

b. Abordagem pela morfologia.



↓

Hipoproliferativa → Fatores hematínicos (Ferro, Ferritina, CTFF, B12, Folatos)

1. **Microcítica: Ferro ↓ + Ferritina ↓** (Anemia ferropénica) | **Ferro ↓ + Ferritina N↑** (Doença crónica) | **Ferro N + Ferritina N →** Esfregaço + Eletroforese de hemoglobinas (Talassémia)| Ferro **↑** (Anemia sideroblástica) **→ Esfregaço**
2. **Normocítica: estudar as causas de anemia crónica →** Multifatorial? **→ Esfregaço**
3. **Macrocítica: vitamina B12 + Folatos (**Anemia por défice de B12 e ácido fólico**) → Esfregaço** (PMN hipersegmentados)

Hemorragia → História clínica e exame objetivo

4. **Aguda ou**
5. **Crónica:** estudar a etiologia aparente ou pesquisa de foco oculto. Se: **Repercussão e/ou aguda → Serviço de Urgência**

Hemólise → Bilirrubina indireta, Haptoglogbina, Potássio, Urobilinogénio → Prova de Coombs

6. **Imune**: Coombs positivo → Estudar a etiologia
7. **Não imune**: Coombs negativo
   - 7.1. **Intrínseca:** defeitos de membrana, enzimáticos e hemoglobinopatias **→ Esfregaço, Fragilidade Osmótica, Auto-hemólise, Atividade Enzimática, Eletroforese de hemoglobinas**
   - 7.2. **Extrínseca**: micrangiopática, hiperesplenismo e infeção

↓

Programar mielograma/biópsia osteomedular
Para esclarecimento diagnóstico

E. Etiologia

Hipoproliferativa

Microcítica
Anemia ferropénica, Talassémia *minor* (alfa ou beta), Estado pró-inflamatório, Intoxicação por chumbo, Anemia sideroblástica, Défice de cobre
Normocítica
Perdas hemáticas agudas, Anemia de doença crónica (infeção, inflamação, neoplasia), Invasão medular, Anemia aplásica, Doença renal crónica, Hipotiroidismo, Mielodisplasia
Macrocítica
Défices vitamina B12 e/ou folatos, Fármacos (hidroxiureia, metotrexato, azatioprina), Anemia aplásica, Síndromes mielodisplásicas, Doença hepática crónica, Hipotiroidismo, Etilismo crónico

Hemorragia

Aguda
Perdas visíveis, nomeadamente melenas, hematemeses, hematúria, meno/metrorragias, Perdas ocultas (gastrointestinais, neoplasias), Hematomas retro-peritoneais, Trauma
Crónica
Perdas visíveis, nomeadamente melenas, hematemeses, hematúria, meno/metrorragias, Perdas ocultas (gastrointestinais, neoplasias), Hematomas retroperitoneais, Trauma

Hemólise

Imune
Anemia hemolítica autoimune, Fármacos, Infecciosa (malária, toxoplasmose, mononucleose, pneumonias atípicas como *Mycoplasma*, pós-transfusional, neoplasias hematológicas
Não imune
Intrínseca **Hereditárias:** esferocitose hereditária, Hemoglobinopatias, Talassémias, Défices enzimáticos (piruvato cinase e G6PDH) **Adquirida:** défices nutricionais (Vitamina B12, ácido fólico), Hemoglobina paroxística noturna, Défice grave de ferro **Extrínseca** Agentes físicos (queimaduras, exposição ao frio), Traumático (válvulas protésicas, coagulação intravascular disseminada), Fármacos, Púrpura trombocitopénica trombótica; Síndrome hemolítica urémica, Infecciosa, Hiperesplenismo

D. Tratamento

Tratar a causa subjacente.

Policitémia

Laura Pereira, Filipe Filipe (CHLN)

Definição

Policitémia define-se como os achados laboratoriais em que existe um aumento do número de eritrócitos, em conjunto com o aumento da concentração de hemoglobina no sangue periférico.

De acordo com o volume plasmático, a policitémia pode ser classificada como:

- **Relativa:** diminuição do volume plasmático, com elevação secundária do número de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina, sem elevação da massa eritrocitária;
- **Absoluta:** aumento da massa eritrocitária.

A policitémia absoluta, pode ser primária (causada por mutação que resulte em alterações nos percursores eritroides) ou secundária (aumento do número de eritrócitos em circulação, que estimula a eritropoiese, nomeadamente estados de hipóxia, ou produção tumoral).

Avaliação do doente

História clínica

- **Sintomatologia relacionada com hiperviscosidade:** toracalgia, epigastralgias, mialgias, fraqueza muscular, cefaleias, parestesias.
- **Sintomatologia envolvendo doença pulmonar:** dispneia, tosse, acrocianose.
- **Sintomatologia sugestiva do diagnóstico de Policitémia Vera**: prurido aquagénico, eritromelalgia, gota, esplenomegália.
- **Permanência em altitude.**
- **Tabagismo; exposição prolongada a monóxido de carbono.**

Exame físico

- Fácies pletórico.
- Cianose labial e das extremidades.
- Hipocratismo digital.

Avaliação complementar

- Em doentes fumadores, ou com exposição a fontes de monóxido de carbono, a determinação de carboxihemoglobina 5x superior ao ao normal é sugestiva de policitémia secundária a intoxicação por monóxido de carbono.
- A presença de hemoglobina de alta afinidade é sugerida pela história familiar de policitémia, e confirmada por um 'desvio para a esquerda' na curva de dissociação da hemoglobina.
- Níveis séricos de eritropoietina: eritrocitose com nível sérico baixo de eritropoietina é sugestivo de Policitémia Vera.
- Policitémia adquirida secundária a produção de eritropoietina – sobretudo em patologia neoplásia: carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais, hemangioblastoma, feocromocitoma.

Critérios de diagnóstico de Policitémia Vera (OMS) (3 critérios *major*, ou os 2 primeiros *major* + critério *minor*)

- Critérios *major:*
  - Hemoglobina >16,5 g/dL (sexo masculino) ou >16,0 g/dL (sexo feminino) **ou** hematócrito >49% (sexo masculino) ou 48% (sexo feminino) **ou** incremento da massa eritrocitária, superior a 25% do valor normal;
  - Biópsia óssea com hipercelularidade para linhagens eritroide, granulocítica e megacariocítica, com megacariócitos maduros pleomórficos;
  - Presença mutação gene *JAK2 V617F* ou *JAK2 exão 12*.
- Critério *minor*
  - Eritropoietina sérica abaixo do valor normal.

Tratamento

- Remoção causa subjacente (por exemplo, remoção do tumor produtor de eritropoietina).
- Flebotomias.
- Tratamento específico da Policitémia Vera:
  - Flebotomia;
  - Terapêutica adjuvante: hidroxiureia + AAS 100 mg, em doentes com elevado risco trombótico.

Prognóstico

- Depende de causa subjacente.
- **Policitémia Vera:** 6-18 meses sem tratamento; superior a 10 se tratada.

Leucocitose

Joana Vieira, Ana Vagos Mata (CHLN)

Definição

Contagem leucocitária superior 11000 células/µL ou 2 desvios-padrão acima da média. Pode ser classificada de acordo com o componente que contribui para o seu aumento em: linfocitose, neutrofilia, monocitose, eosinofilia e basofilia.

A **hiperleucocitose,** define-se como a presença 50000 células/µL, podendo ser causada por leucemia e síndromes mieloproliferativas ou corresponder a uma reação leucemoide, e requer uma investigação célere, na medida em que pode originar complicações graves (p. ex. enfarte ou hemorragia cerebral, enfarte pulmonar, entre outras).

Avaliação inicial

A. História clínica

Queixas sugestivas de quadro infecioso agudo ou recente, sintomas B (febre, suores noturnos e perda ponderal), discrasia hemorrágica (gengivorragias, equimoses e petéquias), sintomas constitucionais, sintomas sugestivos de doenças autoimunes (artralgias, *livedo reticularis*, *rash* cutâneo, xerostomia, xeroftalmia), tabagismo ativo, exercício vigoroso recente, vacinação recente, gravidez, estados de ansiedade crónica (p. ex. perturbação da ansiedade, depressão), esplenectomia, história medicamentosa e história familiar.

B. Exame objetivo

Sinais ativos de infeção, adenopatias, hepatoesplenomegália, petéquias, equimoses e palidez cutânea.

C. Avaliação laboratorial ou MCDTS

Hemograma com contagem diferencial (avaliar a evolução ao longo do tempo e identificar outras citopénias), esfregaço de sangue periférico, pesquisa de "desvio esquerdo" da contagem de leucócitos (formas em banda, metamielócitos, mielócitos, promielócitos e blastos), marcadores de inflamação (proteína C reativa, velocidade de sedimentação e fosfatase alcalina), serologias virais, estudo imunológico, frações do complemento, citometria de fluxo e estudo molecular (se suspeita de doença linfoproliferativa) e biópsia óssea e mielograma (se suspeita de neoplasia de precursores linfoides/mieloides- presença de blastos).

É importante excluir variação do normal (geralmente genética, pelo que é útil testar a família) e pseudo-leucocitose (anticoagulação inadequada da amostra).

Valores de referência

- **Linfocitose:** linfócitos >4800 células/µL
- **Neutrofilia:** neutrófilos >7700 células/µL
- **Monocitose:** monócitos >800 células/µL
- **Eosinofilia:** eosinófilos >550 células/µL
- **Basofilia:** basófilos >200 células/µL

D. Etiologia

a. Linfocitose

Infecciosa Bacteriana (p. ex. *Bordetella pertussis),* viral (p. ex. *Epstein-Barr*, citomegalovírus, vírus sincicial respiratório, hepatites)
Malignidade Linfomas não *Hodgkin* (p. ex. linfoma de células do manto), leucemia linfocítica aguda e crónica, tumores sólidos
Reação de hipersensibilidade a fármacos (síndrome de *dress*) Anticonvulsivantes, antibióticos (p. ex. sulfonamida), AINEs, antidepressivos

b. Neutrofilia

Infecciosa Bacteriana (causa mais frequente), viral
Autoimune Artrite reumatoide, vasculites
Malignidade Linfoma de *Hodgkin*, leucemia mieloide aguda e crónica, tumores sólidos
Iatrogénica Lítio, corticoterapia, G-CSF, heparina, anticonvulsivantes, minociclina
Primária Deficiência congénita da molécula de adesão dos leucócitos (LAD), neutrofilia familiar (mutação no gene *CSF3R*)
Outras causas Convulsões, exercício físico, tabagismo, esplenectomia, *stress*, drepanocitose, gravidez/eclâmpsia

c. Monocitose

Infecciosa Bacteriana (p. ex. tuberculose, endocardite bacteriana subaguda, brucelose, sífilis, ricketsioses), viral (p. ex. *Epstein-Barr*)
Autoimune Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico
Malignidade Leucemia mielomonocítica crónica, linfoma de *Hodgkin*, tumores sólidos
Outras causas Sarcoidose, esplenenectomia, distúrbios de armazenamento dos lípidos, fase de recuperação de neutrofilia ou de infeção aguda

d. Eosinofilia

Infecciosa Parasitária, bacteriana (p. ex. fase de recuperação da escarlatina, clamídia), viral (fase de recuperação)
Reações alérgicas Asma, urticária, dermatite atópica, esofagite eosinofílica
Reação de hipersensibilidade a fármacos (síndrome de *dress*) Anticonvulsivantes, antibióticos (p. ex. sulfonamida), AINEs, antidepressivos
Doenças dermatológicas Dermatite herpetiforme, pênfigo bolhoso, eritema multiforme
Malignidade Linfoma de *Hodgkin*, síndromes mieloproliferativas, leucemia eosinofílica crónica, tumores sólidos
Outras causas Síndrome hipereosinofílica

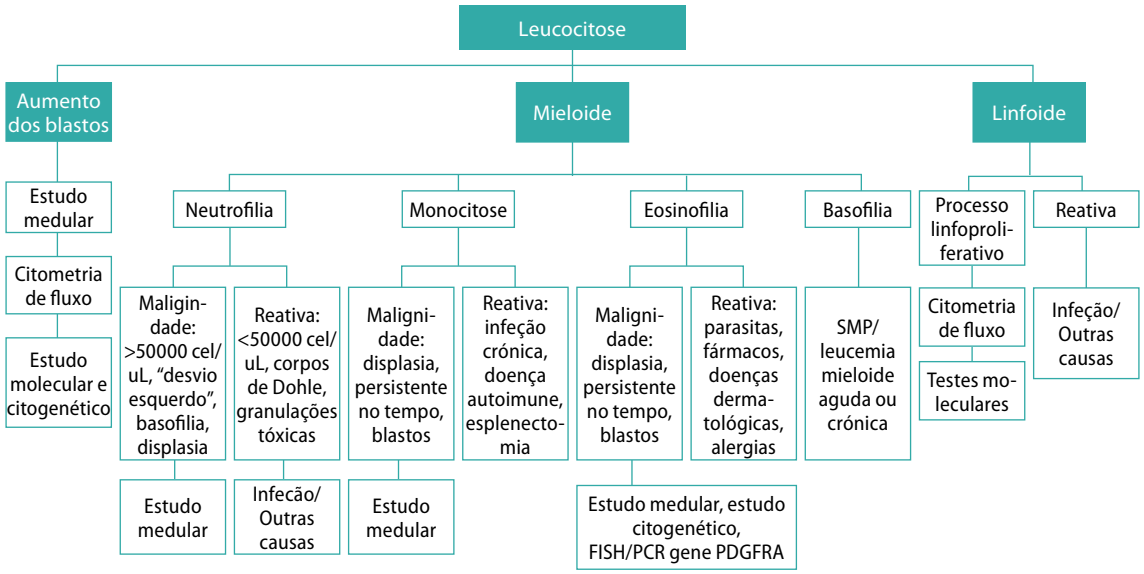
e. Basofilia

Basofilia como causa de leucocitose é extremamente rara. Se presente, está geralmente associada a variantes basofílicas de leucemia mieloide aguda ou crónica ou síndromes mieloproliferativas.

E. Abordagem

A contagem diferencial leucocitária e a observação do esfregaço de sangue periférico são indispensáveis para a avaliação de uma leucocitose. De seguida, deve ser feita a distinção entre leucocitose mieloide *versus* linfoide e, dentro destas, se se trata de um processo benigno ou maligno. Assim, pode-se subdividir a leucocitose deste modo:

1. **Linfoide:** reativa (proliferação policlonal) ou processo linfoproliferativo (proliferação monoclonal);
2. **Mieloide:** reação leucemoide (neutrófilos com morfologia de célula ativada) ou neoplasia mieloide (presença de blastos, granulócitos imaturos, displasia celular).



F. Tratamento

- Dirigido à causa subjacente (infeção, neoplasia, doença autoimune); suspensão de fármacos suspeitos.

G. Referenciação

1. **Hiperleucocitose** sem etiologia esclarecida.
2. **Suspeita de malignidade:** história clínica e exame físico sugestivos (sintomas B, adenopatias, hepatoesplenomegália) avaliação analítica com contagens muito elevadas e persistentes no tempo, citopénias concomitantemente, presença de células imaturas, displasia celular, basofilia concomitante.

Leucopénia

Joana Vieira, Ana Vagos Mata (CHLN)

Definição

Contagem leucocitária inferior a 4000 células/µL

Subtipos

- **Neutropénia:** número reduzido de neutrófilos.
- **Granulocitopénia:** número reduzido de neutrófilos, eosinófilos e basófilos.
- **Agranulocitopénia:** ausência de neutrófilos, eosinófilos e basófilos.
- **Leucopénia:** número reduzido de linfócitos.

Etiologia

1. Diminuição da produção celular por hipofunção medular (medula hipofuncionante por diversas etiologias - quadro infecioso, ação tóxica induzida por fármacos, invasão medular por neoplasia).
2. Aumento da destruição celular periférica (mecânica ou imune).
3. Sequestração celular à periferia.

Os quadros de leucopénia normalmente devem-se a ***neutropénia*** ou ***linfopénia***, pelo que estas duas entidades serão abordadas no seguinte capítulo.

A contagem diferencial leucocitária é indispensável para a avaliação de uma leucopenia. Os linfócitos correspondem a 20-40% do total de leucócitos, pelo que uma linfopenia pode passar despercebida se não houver acesso à contagem diferencial.

1. Linfopénia

Definição

Contagem absoluta de linfócitos abaixo do limite inferior do normal, que varia com a idade:

Idade	Contagem linfocitária
Recém-nascidos (até aos 28 dias de vida)	2000 a 16.500 células/µL
Lactentes (até ao 1º ano de vida)	4000 a 10.500 células/µL
Crianças	1500 a 8000 células/µL
Adolescentes e adultos	1000 a 4800 células/µL

Caso o laboratório só dispense o valor percentual, deverá ser calculado o valor absoluto de linfócitos através da seguinte fórmula:

$$\text{Contagem linfocitária absoluta (células/µL)} = \frac{\text{Leucócitos (células/µL) x percentagem linfócitos}}{100}$$

Avaliação inicial

Primeiro, tentar apurar se se trata de uma linfopenia hereditária ou adquirida. Este guia debruça-se sobretudo nas linfopenias adquiridas uma vez que as hereditárias têm um diagnóstico precoce e são normalmente abordadas fora do espectro da consulta de Medicina Interna.

Linfopénia hereditária

- Etiologia, anamnese e exame objetivo.

Imunodeficiências congénitas
História de:
• Infeções recorrentes
• Doenças autoimunes
• Doenças inflamatórias (doença inflamatória intestinal, artrite inflamatória)
• Neoplasias (linfoma)
• Doenças alérgicas
Diagnóstico feito normalmente durante a infância e com acompanhamento em consulta de hematologia pediátrica

Linfopénia adquirida

- Principais grupos etiológicos, anamnese e exame objetivo:

Etiologia infecciosa	Etiologia em doenças sistémicas	Etiologia iatrogénica
• **Anamnese:** apurar contexto epidemiológico, viagens recentes, consumo de produtos lácteos não pasteurizados, hábitos toxifílicos, PNV atualizado, quadro consumptivo • **EO:** febre, tosse, expetoracão hemoptóica, adenopatias, AP sugestiva de cavitação, sinais neurológicos, icterícia	• **Anamnese:** febre, perda ponderal, anorexia, infeções recorrentes • **EO:** dispneia, tosse, *rash* cutâneo, artralgias, deformações articulares, xerostomia, xeroftalmia, hipertrofia parotídea, hemorragia jugal, petéquias, infeções recorrentes, astenia	• **Anamnese:** terapêutica imunossupressora, quimioterapia, radioterapia, fármaco novo recém introduzido • **EO:** ausência de sinais ou sintomas típicos de entidades infecciosas

Como abordar o doente?

- **A etiologia poderá ter ficado esclarecida com a anamnese e o exame objetivo, enquadrando o doente num dos quatro grupos etiológicos acima referidos. Caso contrário deverá proceder-se a uma avaliação laboratorial mais extensa:**
  - **a.** Hemograma completo com contagem reticulocitária;
  - **b.** Função hepática e coagulação;
  - **c.** Função renal e ionograma;
  - **d.** VIH 1 e 2 e outras serologias virais de acordo com suspeição clínica;
  - **e.** Sub-populações linfocitárias;
  - **f.** Doseamento das imunoglobulinas.

Principais grupos etiológicos

Infeções	Doenças sistémicas
Bacterianas (p. ex. tuberculose, febre tifoide, brucelose)	Doenças autoimunes (LES, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren)
Virais (p. ex. VIH, hepatite, sarampo)	Linfoma
Fúngicas (p. ex. histoplasmose)	Outras doenças neoplásicas
Parasitárias (p. ex. malária)	Sarcoidose
Imunodeficiências congénitas	Lesão renal aguda/doença renal crónica
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Anemia aplásica, pancitopénia
SCID (*severe combined immunodeficiency disorder*)	Síndrome de Cushing
Iatrogénica	**Outras causas**
Imunossupressores (p. ex. glucocorticoides, globulina anti-linfócito, alemtuzumab, rituximab)	Consumo de bebidas alcoólicas
Quimioterapia (p. ex. fludarabina, cladribina), transplante de células hematopoiéticas	Défice de zinco
Radioterapia	Desnutrição, trauma
Síndrome de Cushing	

Terapêutica

a. Diretamente relacionada com a etiologia subjacente (infeções, neoplasias, défices nutricionais).

b. Pode incluir terapêutica direcionada a citopénias que acompanhem o quadro (anemia, trombocitopenia) ou a outros défices imunitários, como hipogamaglobulinémia.

c. O transplante de células hematopoiéticas pode ser uma opção em doentes com imunodeficiências congénitas e pode inclusivamente ter um intuito curativo.

d. *Geralmente não se institui terapêutica* em *linfopénias assintomáticas sem uma doença associada.*

Referenciação à consulta de Hematologia

a. Linfopénia não esclarecida.

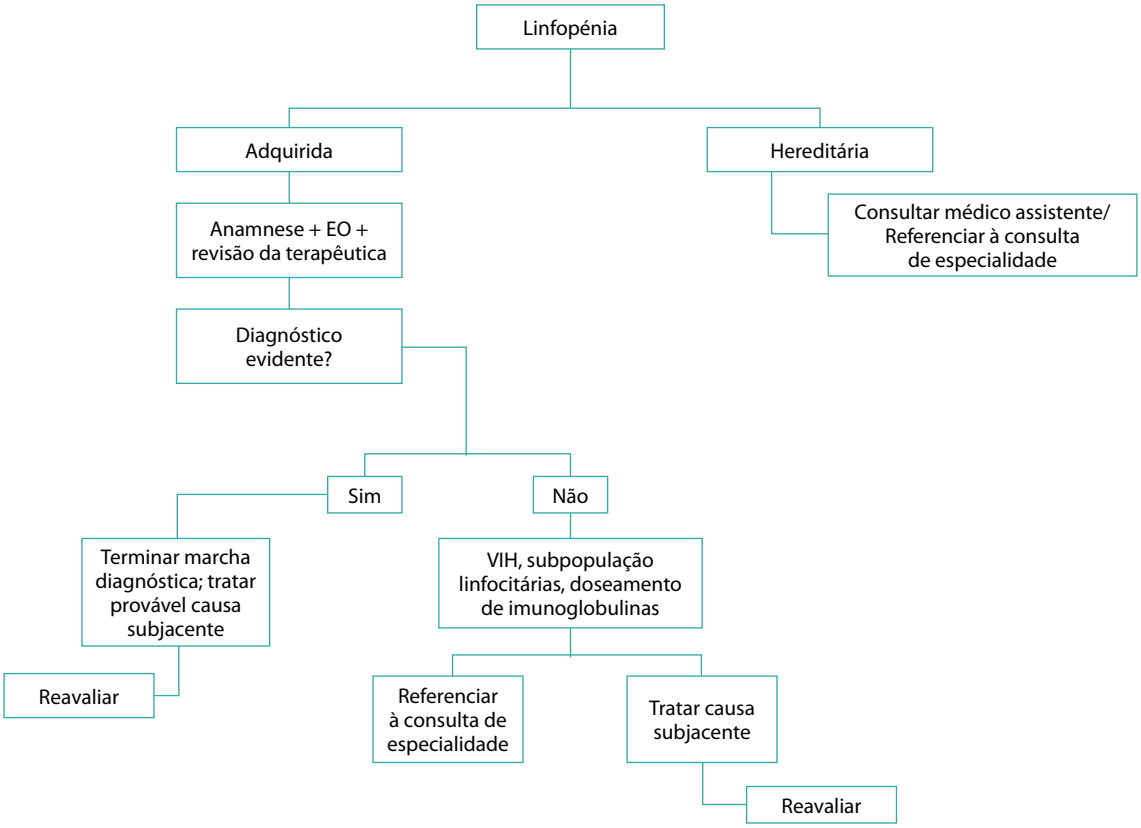
b. Linfopénia refratária à terapêutica instituída.

c. Défices de subpopulações linfocitárias.

d. Desenvolvimento de infeção e/ou citopénias inesperadas que sugiram diminuição da função medular (exceto se a etiologia provável são défices nutricionais e doenças do tecido conjuntivo, com múltiplas manifestações hematológicas, passíveis de serem seguidos em consulta de Medicina Interna).

e. Presença de esplenomegália ou adenopatias.

Fluxograma



2. Neutropénia

Este capítulo aborda a neutropénia em doente não oncológico. A neutropénia em doente sob quimioterapia é abordada no respetivo capítulo.

Definição

Contagem absoluta de neutrófilos circulantes no sangue periférico abaixo do limite inferior do normal (<1500 células/µL)

- **Neutropénia constitucional:** que se instalou desde a infância
- **Neutropénia étnica benigna:** típica dos indivíduos de raça negra, dos naturais da Índia e da Jordânia
- **Neutropénia cíclica:** doença autossómica dominante, caracterizada por neutropénia que se instala +/- a cada 21 dias
- **Neutropénia crónica:** que dura mais de 3 meses
- **Neutropénia ligeira:** contagem absoluta de neutrófilos (CAN) >1000 cel/µL e <1500 cel/µL; risco de infeção moderado
- **Neutropénia moderada:** 500 cel/µL <CAN <1000 cel/µL; risco de infeção moderado
- **Neutropénia grave:** CAN <500 cel/µL; elevado risco de infeção

Avaliação inicial

A. Etiologia

- 3 mecanismos fisiopatológicos essenciais:
  - **Produção diminuída ao nível da medula óssea causada por:** i) defeito congénito; ii) doença hematológica que infiltra a medula; iii) quimioterapia ou outro fármaco com efeito mielotóxico direto; iv) défice nutricional que impede a formação de neutrófilos;
  - **Desvio dos neutrófilos circulantes** para os tecidos linfoides secundários e para o endotélio vascular, conhecido por "marginalização"; pode ocorrer no hiperesplenismo ou na esplenomegália;
  - **Destruição imune dos neutrófilos circulantes**, quer por efeito de fármaco quer por mecanismo autoimune.

Esta distinção é essencial, pois a resposta medular adequada (que se verifica em ii. e iii.) torna o risco de infeção inferior.

B. Anamnese

- Apurar história familiar de défices genéticos.
- Alimentação deficitária em alguns nutrientes/vitaminas; antecedentes de cirúrgia bariátrica; doenças inflamatórias intestinais; consumo álcool.
- Doenças autoimunes.
- Fatores de risco para infeção por VIH.
- História medicamentosa.
- Infeções recorrentes (tipicamente a cada 21 dias, sugerem neutropénia cíclica).
- Apurar queixas sugestivas de quadro infecioso agudo (pode ser causa ou consequência da neutropénia; relação temporal pode ajudar na determinação de qual a causa/consequência; independentemente disso, o tratamento deve ser iniciado de imediato).

C. Exame objetivo

- *A neutropénia pode ser um achado acidental.*
- Sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos sugerem défices nutricionais, consumo alcoólico ou infeção por VIH.
- Edema/dor articular podem sugerir doenças do tecido conjuntivo.
- Adenopatias e/ou esplenomegália podem sugerir: hiperesplenismo, VIH, doença autoimune, infeção (parasitas, vírus, bactérias), neoplasias.
- *Rash* cutâneo também pode sugerir doença autoimune.
- Sinais ativos de infeção (que podem estar diminuídos em doentes neutropénicos).

D. Avaliação laboratorial

- Hemograma com contagem diferencial (avaliar a evolução ao longo do tempo é essencial; identificar outras citopénias, se existentes).
- VS e PCR.
- Doseamento de B12, acido fólico, cobre.

- Serologias virais – VIH, hepatites.
- Pesquisa de auto-anticorpos, frações do complemento.
- Nas etnias acima referidas, pode ser útil fazer a pesquisa do antigénio Duffy como etiologia da neutropénia étnica benigna.
- Se suspeita de neutropénia cíclica é elevada, teste genético para mutação específica.

Etiologia

a. Congénita (não abordada neste livro em detalhe).

b. Adquirida.

Induzida por fármacos/Iatrogénica	Défices nutricionais	Doenças do tecido conjuntivo
• Agranulocitose: normalmente deve-se a mecanismo autoimune dependente de fármaco • Neutropénia moderada: mecanismo dose-dependente • Cerca de 2-3 semanas após o início do fármaco; resolve cerca de 2 semanas após a suspensão do fármaco • Anticonvulsivantes, antibióticos, psicotrópicos (virtualmente qualquer fármaco pode causar neutropénia...) • Pode haver predisposição genética • Doentes em hemodiálise também podem desenvolver neutropénia (bem como doentes submetidos a leucaferese e a cirurgias com circulação extra-corporal - ativação da via do complemento através do contacto com membranas dialisadoras)	• Défices de Vitamina B12, ácido fólico, cobre • Estados de má-absorção • Normalmente acompanham-se de outras citopénias, mas pode manifestar-se com neutropénia isoladamente	• Lúpus eritematoso sistémico • Artrite reumatoide • Pode manifestar-se como neutropénia isoladamente ou em combinação com outras citopénias
Infeções	**Doenças hematológicas**	**Idiopática**
• Bactérias (febre tifoide, brucelose, micobactérias, tularémia) • Parasitas (malária, leishmaniose) • Fungos (histoplasmose) • Rickettsias • Vírus (hepatites A, B e C; VIH; EBV; CMV; Parvovírus B19; Influenza); a neutropénia tende a resolver quando a virémia reduz	• Síndromes mielodisplásicas • Leucemia • Linfoma • Hemoglobinúria paroxística noturna • Anemia aplásica (tipicamente apresentando-se com outras citopénias)	• Síndromes mielodisplásicas • Leucemia • Linfoma • Hemoglobinúria paroxística noturna • Anemia aplásica (tipicamente apresentando-se com outras citopénias)

Terapêutica

a. Dirigida à causa subjacente (infeção, défice nutricional, neoplasia, doença autoimune).

b. Suspensão de fármaco suspeito.

c. Suplementação com estimulador de colónias dos granulócitos (Filgastrim), essencialmente nos casos de neutropénia febril do doente oncológico; não há ainda muita informação disponível sobre a sua aplicação em doentes não oncológicos e sem infeção ativa.

Referenciação à consulta de Hematologia

a. Neutropénia moderada/grave sem etiologia esclarecida.

b. Neutropénia congénita (na maioria dos casos já terá seguimento em curso).

c. Desenvolvimento de infeção e/ou citopénias inesperadas que sugiram diminuição da função medular, exceto se a etiologia provável são défices nutricionais e doenças do tecido conjuntivo, com múltiplas manifestações hematológicas.

d. Presença de esplenomegália ou adenopatias.

Encaminhamento/Seguimento/Critérios de alta da consulta

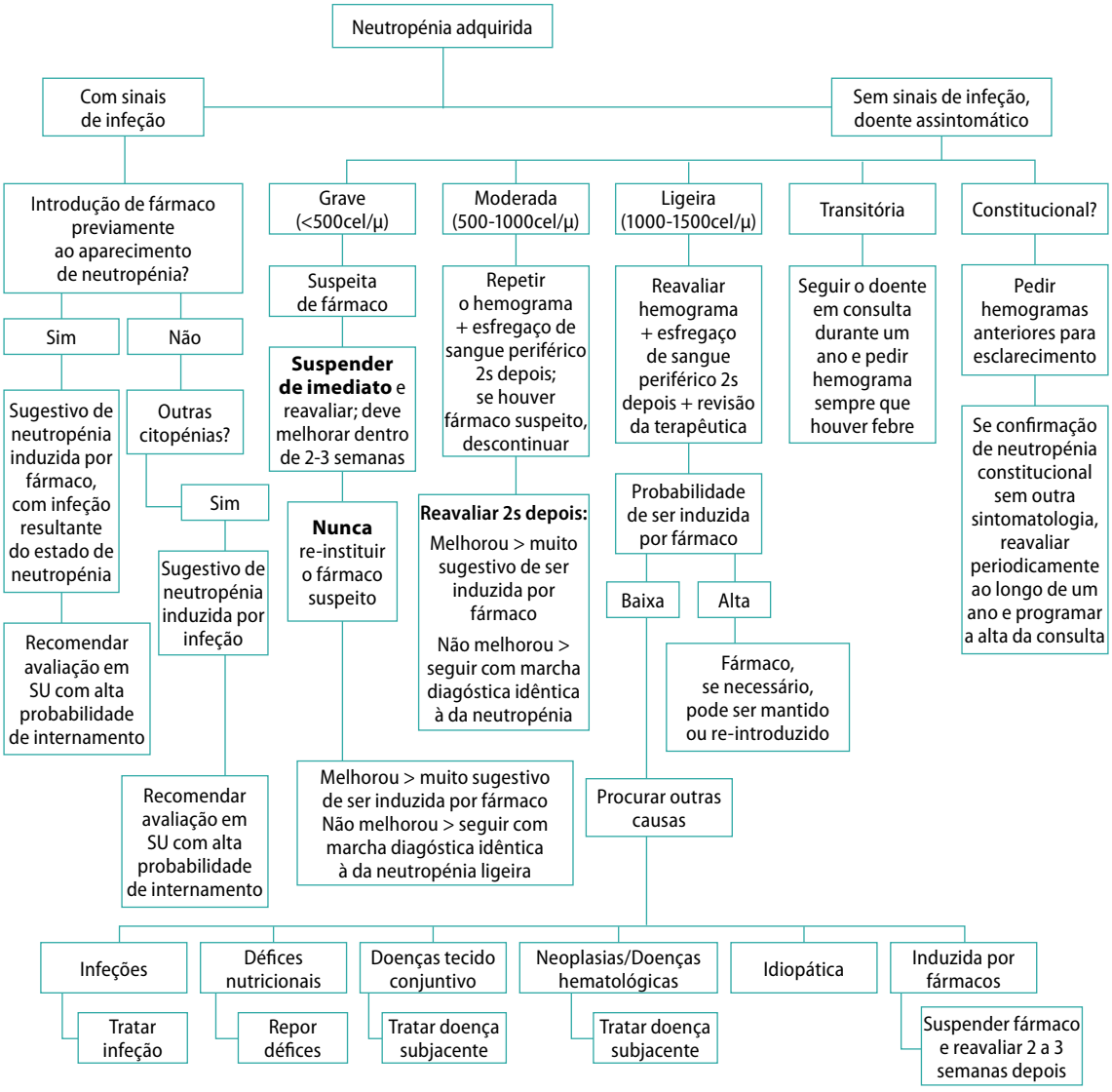
a. Neutropénia, não induzida por quimioterapia, acompanhada de febre

- Encaminhar de imediato para o Serviço de Urgência para internamento, antibioterapia endovenosa e investigação etiológica da neutropénia.

b. Neutropénia, não induzida por quimioterapia, sem febre

- Seguimento em consulta externa, pois é menor o risco de infeção em ambulatório do que em internamento.
- **Nas primeiras 8 semanas** após a identificação de neutropénia grave/moderada é razoável reavaliar o doente de duas em duas semanas, com hemograma com fórmula leucocitária.
- **Se a neutropénia se estende para além das 8 semanas**, sem outros achados clínicos ou laboratoriais, é aumentado o tempo de seguimento **até perfazer um ano**, com reavaliações trimestrais.
- **Após um ano de seguimento**, se a neutropénia se mantém ligeira e não houver nova sintomatologia ao longo desse período temporal, é feito o ensino do doente para reconhecer sinais associados a infeção e/ou falência medular e voltar assim que algum desses sintomas se desenvolver; após o ensino, pode ter **alta da consulta.**
- **Se após um ano de seguimento** o doente mantém uma neutropénia moderada/grave sem etiologia esclarecida, deverá ser refenciado à consulta de hematologia.
- **Se houver resolução da neutropénia**, é feito um seguimento regular durante um ano, acompanhado de hemograma sempre que houver febre. Após um ano, **deverá ter alta da consulta.**

Após diagnóstico, orientar seguimento de acordo com os objetivos temporais definidos acima



Trombocitose e Trombocitopénia

Tiago Petrucci (CHLN)

Trombocitose

Definição

Em adultos, o **valor normal** do número de plaquetas varia entre **150x10⁹/L e 450x10⁹/L**. Ainda assim, cerca de 2,5% da população saudável pode ter uma contagem de plaquetas >450x10⁹/L. Muitas vezes é um **achado incidental** na avaliação laboratorial do doente em ambulatório e uma grande parte dos casos devem-se a causas secundárias.

A trombocitose é definida com base na etiologia

- **Trombocitose primária:** ocorre na presença de **produção autónoma da medula óssea**, resultando num diagnóstico de doença mieloproliferativa crónica (ex.: trombocitemia essencial, policitemia vera, mielofibrose primária) ou síndrome mielodisplásica, sendo os mais comuns: deleção do 5q e a anemia refratária com sideroblastos em anel.
- **Trombocitose reativa ou secundária: mediada por mecanismos dependentes de citocinas**; ocorre na ausência de doenças mieloproliferativas ou mielodisplásicas crónicas, em doentes com patologia médica ou cirúrgica suscetível de causar trombocitose, sendo esperado que a contagem de plaquetas normalize após resolução do distúrbio primário (ex.: infeções bacterianas, cirurgia e trauma).
- **Trombocitose espúria ou pseudotrombocitose:** existem várias situações em que a contagem de plaquetas pode estar falsamente elevada, como por exemplo:
  - **Crioglobulinemia mista:** ocorre precipitação de crioglobulinas originando partículas que são erradamente contabilizadas pelos métodos automáticos;
  - **Fragmentos citoplasmáticos:** a presença de fragmentos citoplasmáticos circulantes pode também causar uma contagem falsamente elevada; este fenómeno ocorre frequentemente em doentes com leucemias ou linfomas, ou em doentes com hemólise severa e queimaduras graves.

Critérios de referenciação à consulta

- Trombocitose persistente ≥600x10⁹/L durante mais de 6-8 semanas (implica duas avaliações com um intervalo mínimo de 4 semanas), **sem causa secundária aparente.**
- Trombocitose persistente ≥450x10⁹/L com **alteração concomitante da contagem de outros elementos** figurados do sangue (excluindo anemia ferropénica).
- Trombocitose persistente ≥450x10⁹/L associada a **eventos trombóticos.**
- Trombocitose ≥600x10⁹/L associada a **esplenomegalia** (clínica ou imagiológica).

Critérios para referenciação urgente

- Trombocitose **≥1000x10⁹/L.**
- Trombocitose **≥600 - 1000x10⁹/L e: trombose** arterial ou venosa recente OU **sintomas neurológicos** OU **discrasia hemorrágica.**

Avaliação inicial

A. Confirmação

A **primeira etapa** da avaliação do doente consiste na **repetição da contagem** de plaquetas com observação do esfregaço de sangue periférico de forma a que sejam excluídos os casos de trombocitose espúria. Nos doentes em que a trombocitose é um achado incidental, devem ser investigados aqueles com critério de trombocitose persistente: **contagem de plaquetas >450x10^9/L, mantida por um período não inferior a 2-3 meses** – pode ser útil a consulta de registos que determinem a duração da trombocitose.

B. Anamnese e exame objetivo

Após confirmação, devem ser feitos anamnese e exame objetivo meticulosos, com especial atenção a:

- Trauma, cirurgia ou hemorragia recentes;
- Esplenectomia prévia;
- Diagnóstico prévio de doença inflamatória;
- História atual ou pregressa de discrasia hemorrágica, trombose ou anemia ferropénica;
- Diagnóstico prévio de doença hematológica;
- Sintomas e sinais, locais ou sistémicos, sugestivos de inflamação e/ou infeção;
- Sintomas e sinais constitucionais (perda de peso, fadiga, ou queixas sugestivas de malignidade);
- História medicamentosa;
- Pesquisa de esplenomegália;
- Achados sugestivos de inflamação, infeção ou malignidade.

Apesar de mais frequentes nos doentes com trombocitose primária, determinados sintomas e sinais estão diretamente relacionados com o fenómeno de trombocitose e devem ser pesquisados:

- Vasomotores: cefaleia, alterações visuais, sensação de lipotimia, dor torácica atípica, disestesia acral, eritromelalgia;
- Trombóticos e/ou hemorrágicos.

Esta abordagem pode permitir a exclusão de muitas das principais causas de trombocitose reativa.

C. Avaliação laboratorial

- Hemograma completo com contagem de reticulócitos.
- Esfregaço de sangue periférico.
- Estudo do metabolismo do ferro – um valor baixo de ferritina tem uma especificidade próxima de 100% para diagnóstico de ferropénia.
- Marcadores de fase aguda (ex.: proteína C reativa, velocidade de sedimentação, fibrinogénio, ferritina).
- Perfil de autoimunidade – se suspeita clínica.

Etiologia

A. Causas de trombocitose primária

- Trombocitemia essencial.
- Policitemia vera.
- Mielofibrose primária.
- Mielodisplasia com del(5q).
- Anemia refratária com sideroblastos em anel associada a trombocitose marcada.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia mielomonocítica crónica.
- Neoplasias mielodisplásicas ou mieloproliferativas não classificáveis.

B. Causas de trombocitose secundária (reativa)

Causas hematológicas não malignas
Hemorragia aguda
Anemia hemolítica aguda
Anemia ferropénica
Tratamento de défice de vitamina B12
Efeito *rebound* após tratamento de PTI
Efeito *rebound* após trombocitopénia induzida pelo etanol
Causas malignas
Neoplasia com metastização
Linfoma
Efeito *rebound* após terapêutica com fármacos mielossupressores
Infeções
Infeções crónicas
Tuberculose

Doenças inflamatórias agudas ou crónicas
Doenças reumatológicas e vasculites
Doença inflamatória intestinal
Doença celíaca
Asplenia funcional ou cirúrgica
Síndrome de POEMS
Lesão tecidual
Queimadura
Enfarte agudo do miocárdio
Trauma grave
Pancreatite aguda
Período pós-operatório, em particular, após esplenectomia
Intervenções de *bypass* coronário

Reações medicamentosas
Vincristina
Epinefrina e glucocorticoides
Interleucina 1B
Ácido retinoico
Trombopoetina e análogos
Heparinas de baixo peso molecular
Outras
Doença renal crónica
Síndrome nefrótica
Exercício físico
Reações alérgicas
Intervenções de *bypass* coronário

Terapêutica

A. Trombocitose reativa - considerações

- O tratamento da trombocitose reativa é **dirigido ao distúrbio subjacente.**
- Sintomas de trombocitose raramente estão presentes, predominando os sintomas relacionados com a doença subjacente.
- Os **fenómenos trombóticos são extremamente raros**, ocorrendo habitualmente com contagens >1000x10^9/L e presença de outros fatores de risco trombóticos.
- As complicações hemorrágicas (défice adquirido de fator de *von Willebrand*) e as que resultam do distúrbio subjacente são mais frequentes.

B. Trombocitose primária - considerações

Os doentes com **trombocitose resultante de doença mieloproliferativa têm risco aumentado de eventos trombóticos (arteriais e venosos) e hemorrágicos**.

Fatores *major* de risco trombótico

- Plaquetas >1500x10^9/L
- Idade >60 anos
- História prévia de eventos trombóticos
- Presença de fatores de risco para doença vascular arterial

Ponderar

- *Watchful waiting* com ou sem AAS (75 mg)
- Terapêutica citorredutora (hidroxiureia, anagrelide)

Os eventos hemorrágicos são raros, sobretudo se plaquetas <1000x10^9/L.

Critérios de referenciação para outras especialidades

A referenciação para seguimento noutras especialidades estará dependente do diagnóstico final ou da necessidade de abordagens específicas e dirigidas à situação particular de cada doente.

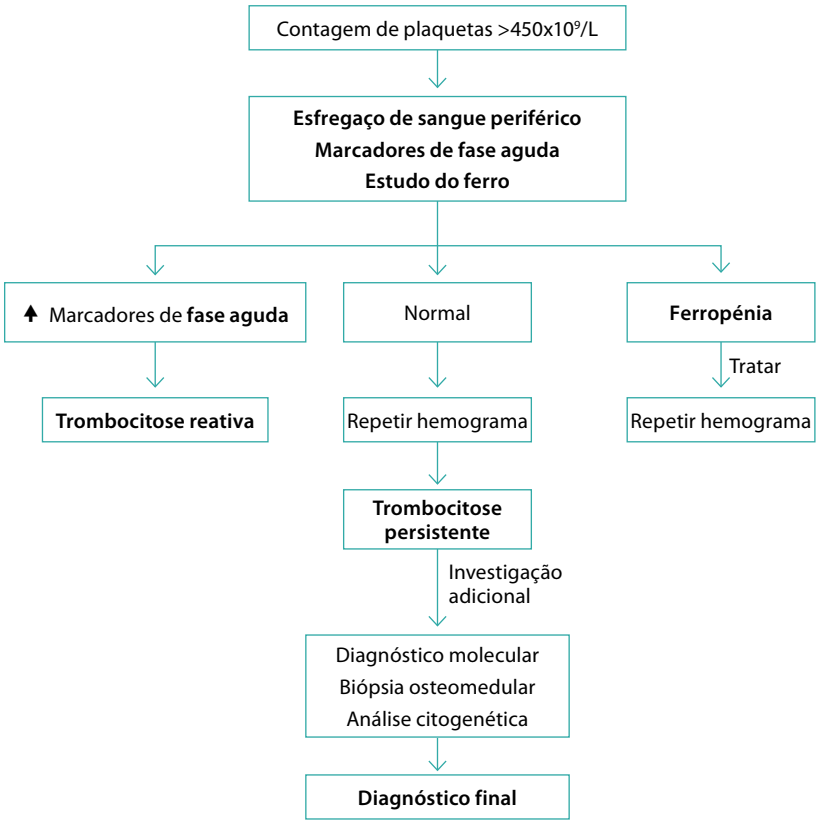
Seguimento de doentes não referenciados para hematologia

- Doente assintomático com trombocitose reativa: não querem avaliação regular do hemograma, no entanto, a contagem de plaquetas pode ser um marcador da atividade da doença de base.

Critérios de alta da consulta

- Trombocitose secundária com etiologia esclarecida cujo tratamento do distúrbio subjacente não implique seguimento em cuidados de saúde secundários.
- Doente assintomático em que não foi identificada causa secundária de trombocitose: hemograma a cada 3 a 6 meses para vigiar progressão para doença mieloproliferativa.

Algoritmo de abordagem ao doente com trombocitose



Adaptado de *Br J Haematol. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. 2010 May;149(3):352-75*

Trombocitopénia

Definição

Trombocitopenia é definida por uma contagem de **plaquetas <150x10⁹/L**. No entanto, contagens entre 100 e 150x10⁹/L não são necessariamente indicadoras de doença se os valores forem estáveis por mais de 6 meses.

Mesmo na presença de trombocitopenia, habitualmente apenas se verificam hemorragias com plaquetas <10-20x10⁹/L.

Gravidade da trombocitopénia com base na contagem de plaquetas

- Ligeira: ≥100 e <150 x10⁹/L
- Moderada: ≥50 e <100x10⁹/L
- Grave: <50x10⁹/L

Sinais esperados com base na contagem de plaquetas

>50x10⁹/L	Habitualmente assintomático
30-50x10⁹/L	Aumento da hemorragia com trauma
10-30x10⁹/L	Hemorragia excessiva com trauma mínimo
<10x10⁹/L	Risco aumentado de hemorragia espontânea
<5x10⁹/L	Emergência hematológica – Alto risco de hemorragia espontânea

Avaliação inicial

A. Anamnese – elementos-chave

- História **familiar.**
- **Hemogramas** prévios.
- História prévia de **hemorragia** (ex.: petéquias, equimoses, epistáxis, hemorragia gengival, hematemese, melenas, menorragia) e cirurgia (cardíaca, bariátrica).
- História **farmacológica** e **alimentar.**
- Contexto **epidemiológico** e doenças **infecciosas.**

B. Exame objetivo – elementos-chave

- Identificar e caraterizar lesões hemorrágicas – hemorragia das mucosas é um preditor de gravidade.
- Febre.
- Linfadenopatias.
- Hepatomegália.
- Esplenomegália.
- Exame neurológico.

C. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial tem como **objetivo** responder a três questões:

- A trombocitopénia é ***real?***
- Trata-se de uma trombocitopénia ***de novo?***
- Existem outras alterações no hemograma?

Sugere-se:

- Hemograma completo;
- Esfregaço de sangue periférico;
- Serologias para VIH e VHC.

A requisição de outros exames complementares deve ser **guiada pela suspeita clínica**.

D. Elementos clínicos a considerar na abordagem do doente adulto com trombocipénia

Consideração clínica	Diagnóstico possível
Forma de apresentação	
Aguda	Infeção aguda (principalmente viral), leucemias agudas, anemia aplásica, quimioterapia ou radioterapia, toxicidade farmacológica, síndrome HELLP/pré-eclâmpsia, TIH, PTI, neoplasia com invasão medular, mielofibrose, PTT/SHU
Crónica	Etilismo crónico, doenças congénitas, trombocitopénia imune, doença hepática, síndrome mielodisplásica
História	
Familiar	Trombocitopénia congénita
Doença hepática	Etilismo crónico, doença hepática crónica
Gravidez	Trombocitopénia gestacional, síndrome HELLP/pré-eclâmpsia
Alteração recente da terapêutica	Trombocitopénia induzida por fármacos
Hospitalização recente	Trombocitopénia induzida pela heparina
Imunização/vacinação recente	VASPR, varicela, influenza A(H1N1)
Transfusão recente ou comportamentos de risco	Destruição aloimune, trombocitopénia pós-transfusional, infeção viral (VIH, VHC)
Viagens recentes	Dengue, malária, *rickettsioses*, febres hemorrágicas virais
Cirurgia valvular recente	Destruição mecânica
Dieta	Défices nutricionais; ingestão de bebidas contendo quinino

Consideração clínica	Diagnóstico possível
Sintomas e sinais	
Dor abdominal	Síndrome HELLP/pré-eclâmpsia, SHU, sequestração plaquetária
Febre recente	Infeções virais (CMV, VEB, VIH, influenza A(H1N1), parvovírus B19), PTT, ricketsiose
Perda de peso ou sudorese noturna	VIH, neoplasias (leucemia aguda, síndrome mielodisplásica)
Exame objetivo	
Rash	*Rickettsioses*, LES, infeções virais
Linfadenopatias generalizadas	Infeções virais (CMV, EBV, VIH), LES, doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas
Hepatomegália	DHC, leucemias agudas, infeções virais (CMV, EBV, VHB, VHC)
Neurológico	PTT
Esplenomegália	Doenças autoimunes (LES, sarcoidose), hiperesplenismo, infeções virais

CMV: citomegalovírus; DHC: doença hepática crónica; HELLP: *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*; LES: lúpus eritematoso sistémico; PTI: trombocitopénia imune; PTT: púrpura trombocitpénica trombótica; SHU: síndrome hemolítica urémica; TIH: trombocitopénia induzida pela heparina; VASPR: vacina tríplice contra o sarampo, parotidite (papeira) e rubéola; VEB: vírus *Epstein-Barr*; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; VIH: vírus da imunodeficiência humana

Etiologia por mecanismo fisiopatológico

Diminuição da produção	
Falência medular	Anemia aplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome de Shwachman-Diamond
Síndromes mielodisplásicas	
Infiltração medular por neoplasia	
Supressão medular	Quimioterapia, radioterapia, fármacos
Etilismo crónico	
Macrotrombocitopénias congénitas	Síndrome de Alport, síndrome de Bernard-Soulier, doença de von Willebrand, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich
Infeções	Virais (VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, Parvovírus B19, vírus *varicella-zoster*)
	Rickettsioses (doença de Lyme, febre maculosa)
	Ehrlichioses
	H. pylori
Défices nutricionais	Folatos, vitamina B12
Aumento da destruição (consumo)	
Aloimune	Após transfusão ou transplante
Doenças autoimunes	LES, AR, SAF, sarcoidose
Coagulação intravascular disseminada	Sépsis
Trombocitopénia imune induzida por drogas	Abciximab, ampicilina, carbamazepina, eptifibatide, etambutol, haloperidol, ibuprofeno, irinotecan, naproxeno, oxiplatina, fenitoína, piperacilina, quinidina, quinino, ranitidina, rifampicina, sinvastatina, tirofiban, trimetoprim-sulfametoxazol, valproato, vancomicina
Tromcitopénia induzida pela heparina	
Infeções (habitualmente ocorre por supressão medular, mas pode ser mediada por mecanismos imunes)	Virais (VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, Parvovírus B19, vírus *varicella-zoster*)
	Rickettsioses (doença de Lyme, febre maculosa)
	Ehrlichioses
	H. pylori
Pré-eclâmpsia/síndrome de HELLP	
PTT/SHU	
Destruição mecânica	Circulação extracorporal, cirurgia valvular
Sequestração/outros	
Etilismo crónico	
Doença hepática crónica	
Diluição	Transfusão com produtos sem plaquetas, fluidoterapia vigorosa
Gestacional	
Hiperesplenismo	
Pseudotrombocitopénia	
Embolia pulmonar	
Hipertensão pulmonar	

AR: artrite reumatoide; CMV: citomegalovírus; HELLP: *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*; LES: lúpus eritematoso sistémico; PTI: trombocitopénia imune; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítica urémica; SAF: síndrome antifosfolípida; TIH: trombocitopénia induzida pela heparina; VASPR: vacina tríplice contra o sarampo, parotidite (papeira) e rubéola; VEB: vírus *Epstein-Barr*; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; VIH: vírus da imunodeficiência humana

Terapêutica

A. considerações

Não existe uma correlação obrigatória entre a contagem de plaquetas e a presença de hemorragia. Assim, nem todos os doentes requerem tratamento ou intervenção urgente.

Risco aumentado de hemorragia

- Trombocitopenia grave - contagem <10 a 20x10^9/L.
- Hemorragia prévia com valores de contagens plaquetárias semelhantes.
- Hemorragia das mucosas.

A abordagem deve ter em conta

- Sintomatologia.
- Gravidade da trombocitopenia.
- Necessidade de procedimentos invasivos urgentes.
- Atividade do doente (profissional ou outras).

B. Princípios gerais do tratamento

1. **Restrição da atividade física**
   - Desnecessária se manifestações hemorrágicas ausentes em doente saudável.
   - Contagens <50x10^9/L devem evitar desportos de contato (ex.: rugby, artes marciais).
2. **Medicação habitual**
   - Fármacos com potencial para causar trombocitopenia devem ser pesquisados e suspendidos de forma sistemática.
3. **Correção de fatores de risco para hemorragia.**
4. **Identificação atempada de situações que justifiquem aumento da contagem plaquetária.**
5. **Tratamento específico e vigilância variam consoante a etiologia e resposta à terapêutica.**

Seguimento

- Doentes assintomáticos com achado incidental de trombocitopenia (50 a 150x10^9/L) – repetir hemograma entre 1 a 4 semanas.
- Doentes previamente assintomáticos, com sintomas *de novo* devem ser reavaliados de imediato.

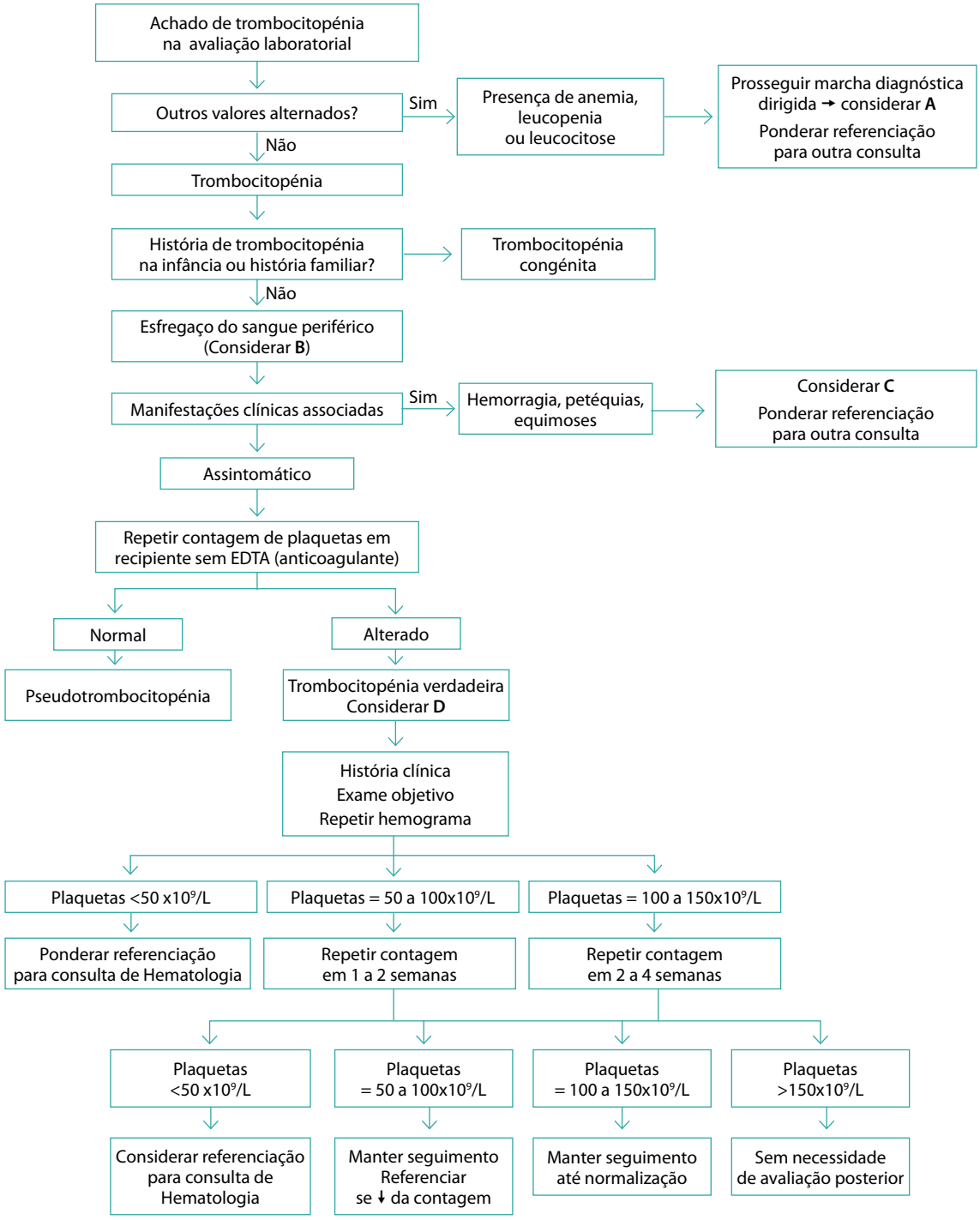
Critérios de referenciação para outras especialidades

- Diagnóstico de PTT/SHU.
- Trombocitopenia induzida por heparina.
- Suspeita de leucemia, anemia aplásica ou outras síndromes de falência da medula óssea.
- Trombocitopenia grave não esclarecida, em contexto de hemorragia grave, contagens tendencialmente decrescentes, com outras alterações hematológicas ou com necessidade de procedimento invasivo de urgência.
- Grávida com trombocitopenia grave.

Critérios de alta da consulta

- Trombocitopenia com etiologia esclarecida cujo tratamento do distúrbio subjacente não implique seguimento em cuidados de saúde secundários.

Algoritmo de abordagem ao doente com trombocitopénia



A: Supressão medular, neoplasia hematológica ou infiltrativa, PTT/SHU, doença hepática, CID, infeção viral/*rickettsiose*, défice nutricional, pré-eclâmpsia/HELLP (na grávida). **B:** Plaquetas gigantes sugerem trombocitopénia congénita. Agregados podem estar na origem de pseudotrombocitopénia. Eritrócitos fragmentados sugerem anemia hemolítica microangiopática (PTT/SHU, CID). **C:** Trombocitopénia imune, PTT/SHU, TIH se exposição recente, hiperesplenismo, infeção viral/*reckettsiose*, CID, destruição mecânica, pré-eclâmpsia/HELLP (na grávida). **D:** Trombocitopénia imune, TIH se exposição recente, trombocitopénia induzida por fármacos, hiperesplenismo, infeção ciral/*rickettsiose*, destruição mecânica, trombocitopénia gestacional (na grávida). **CID:** coagulação intravascular disseminada; HELLP – *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*; **PTT:** púrpura trombocitopénica trombótica; **SHU:** síndrome hemolítica urémica; TIH – trombocitopénia induzida pela heparina.

Adaptado de *Am Fam Physician. Thrombocytopenia. 2012;85(6):612-622*

Hipocoagulação

Afonso Nunes Ferreira, Nelson Cunha (CHLN)

Introdução

A terapêutica hipocoagulante oral destina-se à prevenção primária e/ou secundária de eventos tromboembólicos arteriais ou venosos. Antigamente, as opções terapêuticas orais estavam praticamente limitadas à utilização de antagonistas da vitamina K (AVK) como a varfarina ou o acenocumarol. No entanto, pela necessidade constante de monitorização INR, pelas inúmeras interações com outros fármacos ou alimentos e uma enorme variabilidade inter-individual, têm surgido outras opções terapêuticas: anticoagulantes orais diretos (DOAC). Destacam-se os inibidores do fator IIa (Dabigatrano) ou do fator Xa (Apixabano, Edoxabano ou Rivaroxabano).

Antes do início de qualquer tipo de terapêutica hipocoagulante é fundamental perceber se existe uma indicação clínica apropriada e apurar o potencial risco-benefício da instituição desta terapêutica (prevenção de eventos versus risco hemorrágico).

De seguida demonstram-se algumas das mais importantes indicações para a hipocoagulação oral em ambulatório.

Fibrilhação auricular

Hipocoagulação

Pelo elevado risco pro-trombótico associado a fibrilhação auricular, é importante avaliar o racional de iniciar uma terapêutica hipocoagulante que diminui efetivamente o risco trombo-embólico e o risco de morbi-mortalidade associado, com o potencial risco hemorrágico. Assim, deve equacionar-se anticoagular doentes com FA com CHA_2DS_2-VASc ≥1. Este *score* inclui:

CHADS-VASc *score*	Pontuação
***C**ongestive heart failure* (com internamento recente <1 ano) ou compromisso de função sistólica (FEVE <40%)	1
***H**ypertension*	1
***A**ge* ≥75 anos	2
Diabetes *mellitus*	1
***S**troke*/Acidente isquémico transitório	2
***V**ascular disease* (EAM anterior, doença arterial periférica)	1
***A**ge* 65-74 anos	1
***Sex c**ategory* (pontuar se sexo feminino)	1

Podem utilizar-se os AVK com INR alvo 2-3 ou os DOACs (Apixabano, Dabigatrano, Edoxabano ou Rivaroxabano) se FA não valvular (ausência prótese valvular cardíaca ou estenose mitral reumática).

- **Apixabano** – 5 mg 2x dia, com redução de dose para 2,5 mg 2x dia se 2 dos seguintes: idade ≥80, ≤60 Kg, Cr >1,5 mg/dL.
- **Dabigatrano** – 150 mg 2x dia, com redução de dose para 110 mg 2x dia se idade ≥80 anos ou sob verapamil; considerar redução dose se idade 75-80 anos, ClCr <50 mL/min, risco elevado de hemorragia, DRGE. Antagonista: idarucizumab.
- **Edoxabano** – 60 mg 1x dia, com redução de dose para 30 mg 1x dia se ClCr <50 mL/min ou peso ≤60 Kg.
- **Rivaroxabano** – 20 mg 1x dia, com redução de dose para 15 mg 1x dia se ClCr <50 mL/min.

Não existem ensaios clínicos em doentes em hemodiálise nem em doentes com doença renal crónica com ClCr <25-30 mL/min.

Se contraindicação para anticoagulação (ex: hemorragia *life-threatening* sem causa reversível), referenciar para Cardiologia para equacionar encerramento apêndice auricular.

Risco hemorrágico

É importante também equacionar o risco hemorrágico do doente. Este risco pode ser estimado com base no HAS-BLED: <3 – baixo risco hemorrágico; ≥3 – elevado risco hemorrágico. Muito embora um risco hemorrágico elevado não configure uma contraindicação formal para hipocoagulação, devem ser reconhecidos e corrigidos os potenciais fatores reversíveis:

HAS-BLED *score*	Pontuação
H*ypertension*	1
A*bnormal renal* (Cr >2,2 mg/dL) or Liver function (doença hepática crónica, bilirrubina >2xN, Aminotransferases >3xN)	1 ou 2
S*troke* (história prévia)	1
B*leeding*	1
L*abile* INR (TTR <60%)	1
E*lderly* (idade >65 anos)	1
D*rugs or alcohol*	1 ou 2

Interrupção hipocoagulação para procedimentos

- **Muito baixo risco hemorrágico** (ex: incisão abcessos, extração ≤3 dentes, endoscopia diagnóstica, cirurgia a cataratas)
  - **Sob NOAC:** não suspender anticoagulação oral;
  - **Sob AVK**: não suspender anticoagulação oral com INR alvo 2.
- **Baixo risco hemorrágico** (ex: angiografia, endoscopia com biópsia)
  - **Sob NOAC:** suspender 24h antes, considerar suspensão ≥24h se agravamento função renal e sob Dabigatrano;
  - **Sob AVK:** suspensão Varfarina 5 dias antes, suspensão Acenocumarol 3 dias antes. Considerar *bridging* com enoxaparina se elevado risco trombótico.
- **Elevado risco hemorrágico** (punção lombar, cirurgia abdominal, ortopédica *major*, biópsia hepática/renal)
  - **Sob NOAC:** suspender NOAC 48h antes, considerar suspensão ≥48h se agravamento função renal e sob Dabigatrano;
  - **Sob AVK:** suspensão Varfarina 5 dias antes, suspensão Acenocumarol 3 dias antes. Considerar *bridging* com enoxaparina se elevado risco trombótico.

Gestão hemorragia

- **Hemorragia ligeira –** Hemostase local. Atrasar próxima toma ou interromper ACO (anticoagulante oral).
- **Hemorragia moderada-grave –** Reposição fluídos, suporte hemodinâmico, vitamina K se AVK, transfusão de UCE (unidade de concentrado eritrocitário), PFC (plasma fresco congelado).
- **Hemorragia potencialmente fatal –** Medidas anteriores + Concentrado complexo protrombínico, idarucizumab se sob Dabigatrano.

Tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda (TVP)/ tromboembolismo pulmonar (TEP))

A hipocoagulação na TVP/TEP divide-se em duas fases: fase aguda e fase subaguda.

Na fase aguda, a terapêutica anticoagulante oral deverá ser considerada como primeira opção, em doentes com ausência de doença renal crónica (TFGe >30 ml/min), de acordo com a seguinte tabela.

Tratamento TVP/TEP		Pontuação
	Fase aguda	**Fase subaguda**
Apixabano	10 mg 2x dia durante 7 dias	5 mg 2x dia
Dabigatrano	HNF/HBPM 5-10 dias	150 mg 2x dia
Edoxabano	HNF/HBPM 5-10 dias	60 mg 1x dia
Rivaroxabano	15 mg 2x dia durante 21 dias	20 mg 1x dia

Nos doentes não elegíveis para terapêutica anticoagulante oral deverá ser considerada a utilização de heparinas de baixo peso molecular ou fondaparinux, em paralelo com o início de AVK para INR alvo de 2-3.

No TEV provocado, ou seja, aquando da presença de fatores de risco temporários (cirurgia, trauma, imobilização, gravidez, uso de contracetivos orais ou terapia de reposição hormonal) entretanto corrigidos, a duração da terapêutica hipocoagulante deve ter a duração de 3 meses.

No TEV não provocado é indicada anticoagulação por 3 meses, devendo esta ser mantida por tempo indefinido ou ponderar-se a suspensão consoante o risco hemorrágico.

Após um segundo episódio não provocado, em doentes com trombofilia, neoplasias ativas, é recomendada a terapêutica por tempo indeterminado.

Nas grávidas os fármacos indicados como primeira linha são as heparinas de baixo peso molecular.

Nos doentes oncológicos os DOACs estão indicados como opção terapêutica preferencial, em particular o edoxabano e o rivaroxabano, exceto em doentes com cancro do trato gastrointestinal e geniturinário onde deverão continuar a ser utilizadas as heparinas de baixo peso molecular.

Próteses valvulares cardíacas

Em doentes com próteses valvulares mecânicas, a anticoagulação deverá ser mantida por toda a vida e com base nos AVK com INR alvo 2,5-3,5.

Em doentes com próteses valvulares biológicas, na ausência de outras indicações formais para hipocoagulação, advoga-se o uso desta terapêutica apenas nos primeiros 3 meses após a colocação de prótese biológica mitral ou tricúspide. Relativamente à prótese biológica aórtica, as recomendações mais recentes defendem o uso de ácido acetilsalicílico durante 3 meses, ao invés da terapêutica anticoagulante.

ONCOLOGIA

Oncologia

Joana Barros, Sara Pereira (CHMA)

Classificação dos tumores

Resumo da nomenclatura dos tumores

Tabela 1. Resumo da nomenclatura dos tumores.

Origem	Benigno	Maligno
Tecido Epitelial		
Revestimento	Papiloma	Carcinoma
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Tecido Conjuntivo		
Fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Mixoide	Mixoma	Mixossarcoma
Adiposo	Lipoma	Gliossarcoma
Cartilagem	Condroma	Condrossarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiossarcoma
Glomus	Glomangioma	–––
Pericitos	Hemangiopericitoma	Hemangiopericitoma maligno
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Mesotélio	–––	Mesotelioma maligno
Meninge	Meningioma	Meningioma maligno
Tecido Hemolinfopoiético		
Mieloide	–––	Leucemia
Linfoide	–––	Leucemia, linfomas, plasmocitoma/mieloma
Células de Langerhans	–––	Histiocitose X
Tecido Muscular		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Tecido Nervoso		
Neuroblasto ou neurónio	Ganglioneuroma	Glanglioneuroblastoma
–––	–––	Neuroblastoma
–––	–––	Simpaticogonioma
Células gliais	–––	Gliomas
Nervos periféricos	Neurilemoma	Neurilemoma
Neuroepitélio	–––	Ependimoma
Melanócitos		
	–––	Melanoma
Trofoblasto		
	Mola hidatiforme (corioma)	Coriocarcinoma
Células Embrionárias Totipotentes		
	Teratoma maduro (quisto dermoide)	Teratoma imaturo (maligno)

Classificação das neoplasias malignas

Sistema TNM (da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e da União Internacional de Controle do Cancro (UICC)):

Tabela 2. Sistema de classificação TNM.

Letra	Significado
T (para tumor primário)	
Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Não existe evidência de tumor primário (não encontrado)
Tis	'In situ'
T1, T2, T3, T4	Descrevem o tamanho do tumor e/ou a disseminação da doença em profundidade ou nas estruturas adjacentes. Quanto maior o número de T, maior o tumor e/ou mais se disseminou pelos tecidos próximos
N (para gânglios linfáticos)	
Nx	Gânglios não podem ser avaliados
N0	Gânglios sem evidência de neoplasia
N1, N2, N3	Descrevem o tamanho, localização e/ou o número dos gânglios com doença. Quanto maior o número, mais o tumor se disseminou para os gânglios
M (para metástase)	
M0	Nenhuma disseminação encontrada
M1	Com metástases encontradas à distância

A combinação das letras do sistema TNM formará estadios.

Tabela 3. Estadios segundo classificação TNM.

Estadio	Significado
Estadio 0	Células cancerígenas presentes, mas sem envolvimento de tecidos adjacentes ('in situ')
Estadio I, II e III	Neoplasia maligna presente, quanto maior o número, maior o tumor e maior a disseminação nos tecidos adjacentes
Estadio IV	Neoplasia maligna com metastização

Sinais e sintomas

Sintoma	Sinal
Presente em qualquer doente e em qualquer momento	
Tumor, edema, nódulo ('de novo')	Consistência **dura**, **não císticos**, **não dolorosos**, **aderentes** e **pouco móveis/imóveis**
Úlcera (cutânea/orofaringe >2-3 semanas, s/ evidência de resolução ou causa aparente)	**Margens elevadas**, **edema** e **indução** circundante, tendem a **aumentar** de dimensão, **friáveis**
Hemorragia (hematemeses, hematoquézias, melenas, retorragias; hematúria - neoplasia maligna gástrica, cólon/íleo/jejuno, rim, bexiga, útero e pulmão)	**Palidez** mucosas/pele **Anemia** **Alteração no toque retal**
Petéquias/Equimoses (leucemia/linfoma)	**Esplenomegalia**
Perda ponderal (involuntária e >5% em 6 meses)	
___	**Anemia não explicável**
	Neuropatia ou défice neurológico
	***Herpes zoster* em idosos**
	Trombose venosa profunda não explicável

Sintoma
Referido pela primeira vez em doente previamente saudável e que é persistente
Disfagia (1º sólidos, 2º líquidos) (neoplasia maligna da orofaringe, esófago)
Disfonia (neoplasia maligna da orofaringe, laringe)
Vómitos (neoplasia maligna gástrica)
Diarreia +/-Obstipação (neoplasia maligna cólon/íleo/jejuno)
Dor abdominal (cólica) (neoplasia maligna cólon/íleo/jejuno (oclusão ou suboclusão))
Esforço miccional (neoplasia maligna próstata ou bexiga)
Tosse persistente (neoplasia maligna pulmão)
Icterícia (neoplasia maligna hepática, ductos biliares ou pancreática)

Sintoma
Relacionado com metastização
Adenomegalias • Submandibulares, submentonianas e cervicais (neoplasia maligna cabeça e pescoço) • Axilares (neoplasia maligna da mama ou neoplasia da parede torácica ou membro superior) • Inguinais (neoplasia maligna da parede abdominal ou do dorso, escroto, ânus, vulva ou membro inferior) • Nódulo de *Virchow* (sinal de *Trousseau*) (nódulo cervical inferior metastático palpável, de neoplasia abdominal ou pélvica) • Podem estar presentes no linfoma e na leucemia (habitualmente associados a esplenomegalia)
Icterícia/Hepatalgia/Ascite (metastização hepática)
Tosse persistente/Pneumonia/Toracalgia (metastização pulmonar)
Dor óssea/fratura (metastização óssea)
Nódulos cutâneos (metastização cutânea)
Cefaleia, vómitos, alteração da visão, alteração estado de consciência, convulsões (metastização cerebral)

Marcadores tumorais

Os marcadores tumorais não são, em si, específicos o suficiente para permitir o estabelecimento de um diagnóstico de neoplasia maligna; mas uma vez diagnosticada uma neoplasia que esteja comprovadamente associada a níveis elevados de um marcador tumoral, este pode ser utilizado para avaliar a resposta ao tratamento.

Tabela 4. Significado dos marcadores tumorais.

Marcadores tumorais	Neoplasia maligna	Condições não neoplásicas
Hormonas		
• Gonadotropina coriónica humana (B-HCG) • Calcitonina • Catecolamina	• Doença trofoblástica gestacional, tumor gonadal de células germinativas • Neoplasia medular da tiroide • Feocromocitoma	• Gravidez
Antigénios oncofetais		
• Alfafetoproteína • Antigénio carcinoembrionário (CEA)	• Hepatocarcinoma, tumor gonadal de células germinativas • Adenocarcinoma do cólon, pâncreas, pulmão, mama, ovário	• Cirrose, hepatite • Pancreatite, hepatite, doença inflamatória intestinal, tabagismo
Enzimas		
• Fosfatase ácida prostática • Enolase específica dos neurónios • Desidrogenase láctica	• Neoplasia maligna da próstata • Neoplasia maligna do pulmão de pequenas células, neuroblastoma • Linfoma, sarcoma de Ewing	• Prostatite, hiperplasia benigna da próstata • Hepatite, anemia hemolítica, etc.
Proteínas associadas a tumores		
• Antigénio prostático específico (PSA) • Imunoglobulina monoclonal • CA-125 • CA-19.9 • CD30 • CD25	• Neoplasia maligna da próstata • Mieloma • Neoplasia maligna do ovário, alguns linfomas • Neoplasia do cólon, pâncreas e mama • Doença d, linfoma anaplásico de células grandes • Leucemia de células pilosas, leucemia/linfoma de células T do adulto	• Prostatite, HBP* • Infeção, MGUS* • Menstruação, peritonite, gravidez • Pancreatite, colite ulcerativa

* HBP – Hiperplasia benigna da próstata; MGUS – gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Tratamento

Tipos de tratamento

A abordagem do doente com tumor sólido geralmente inclui o tratamento cirúrgico primário frequentemente seguido de terapêutica sistémica com ou sem radioterapia. A terapêutica sequencial instituída, nomeadamente a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia, terapêutica hormonal ou o uso de novos fármacos como anticorpos monoclonais e inibidores de pequenas moléculas tornou o tratamento mais complexo, com necessidade de abordagem multidisciplinar, mas possibilitou a melhoria do potencial de sobrevivência ou de cura.

1. **Cirurgia**: usado para estabelecer o diagnóstico, intuito curativo ou paliativo para reduzir sintomas.
2. **Radioterapia**: usado em mais de 50% dos doentes com neoplasia.

Diversas modalidades:

a. **Tratamento definitivo**: com ou sem quimioterapia (ex: neoplasia de cabeça e pescoço, pulmão e próstata);
b. **Tratamento adjuvante**: após completar tratamento primário (ex: cancro da mama e linfomas);
c. **Tratamento neoadjuvante:** para indução da regressão tumoral antes do tratamento definitivo (ex: cancro do reto, sarcoma);
d. **Tratamento paliativo:** para melhoria dos sintomas (ex: metástases ósseas ou cerebrais, obstrução brônquica).

Mecanismo de ação: induzir morte celular pela radiação.

Toxicidade: provocada por lesão do ADN que causa apoptose celular (via p53-caspase) e a perda da capacidade reprodutiva celular (anomalias cromossómicas). Alguns tecidos e órgãos são mais sensíveis à radiação que outros.

Os respondedores precoces respondem rapidamente à radiação e apresentam toxicidade nas primeiras semanas do tratamento, com rápida melhoria (ex: mucosa gastrointestinal, medula óssea). Os respondedores tardios têm um *turnover* celular mínimo ou lento, a toxicidade surge meses ou anos após o tratamento, podendo ser permanente, dependendo da dose fracionada e do total de dose (ex.: nervos periféricos, espinal medula, rins).

3. **Quimioterapia:** fármacos com efeito sob a divisão celular (Tabela 5 e 6).

Também apresentam várias modalidades, tais como as descritas para a Radioterapia.

Tabela 5. Agentes quimioterápicos por grupo farmacológico.

Agentes alquilantes (*DNA damaging agents*)*1	**Antibióticos antitumorais** (Antraciclinas*2)	**Inibidores da topoisomerase I e II*4**
Bases nitrogenadas **Clorambucilo** Ex: leucemia linfocítica crónica, linfoma **Ciclofosfamida** Ex: leucemia, linfomas, cancro da mama, mieloma múltiplo **Ifosfamida** Ex: sarcomas, cancro pulmão, testículo, linfomas **Melfalan** Ex: mieloma múltiplo **Análogos da aziridina** **Tiotepa** Ex: cancro de bexiga, mama, ovário, linfomas, sarcomas, leucemia **Sulfonatos alquilantes** **Bussulfano** Ex: fase preparatória de transplante de células hematopoiéticas **Nitrosureias** **Carmustina** Altamente lipofílicas e atravessam a barreira hematoencefálica **Agentes alquilantes não clássicos** **Dacarbazina** Ex: melanoma maligno metastizado, doença de *Hodgkin*, sarcomas	**Doxorrubicina** Ex: cancro da mama, pulmão, gástrico, ovário, doença de *Hodgkin*, linfoma não *Hodgkin*, leucemia linfocítica aguda **Epirrubicina** Ex: cancro da mama, bexiga, gástrico, pulmão, ovário, mieloma múltiplo, cabeça e pescoço, sarcoma **Idarrubicina** Ex: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicas, cancro da mama e linfoma não *Hodgkin* **Mitoxantrona** Ex: leucemia mieloide aguda, cancro da próstata **Mitomicina C** Ex: adenocarcinoma gástrico ou pâncreas, cancro da bexiga, colorretal ou como agente radiossensibilizante **Cisplatina e derivados** **Cisplatina*3** Ex: cancro testicular, cancro gástrico, doença metastática, cancro do ovário, genitourinário, cabeça e pescoço, cancro de pulmão **Carboplatina** Menor toxicidade **Oxaliplatina** Ex: cancro colorretal como adjuvante ou na doença avançada	**I. TOPOISOMERASE I** **Irinotecano** Ex: cancro colorretal metastizado **Topotecano** Ex: cancro avançado do ovário, colo útero, pulmão pequenas células **I. TOPOISOMERASE II** **Etoposido** Ex: cancro pulmão pequenas células e tumores de células germinativas **Agentes antimicrotúbulos*5** **Vincristina** Ex: leucemias, linfomas, tumores pediátricos, cancro pulmão pequenas células e mieloma múltiplo **Vinblastina** Ex: linfomas, tumores de células germinativas, Sarcoma de Kaposi, cancro da mama **Vinorelbina** Ex: cancro pulmão não pequenas células, cancro da mama **Paclitaxel** Ex: ovário, mama, cancro do pulmão **Docetaxel** Ex: cancro mama e pulmão **Estramustina** Ex: tumor de próstata **Bendamustina** Ex: leucemia linfoide crónica (estadio Binet B ou C), linfoma não *Hodgkin*, mieloma múltiplo

*1 São os fármacos mais antigos. Exercem o seu poder citotóxico através da ligação covalente a grupos alquilo.

*2 A forma específica de atuação é pouca clara, mas o seu maior alvo é a topoisomerase II. A toxicidade é dose dependente. A aguda origina mielossupressão, mucosite ou alopecia. A cardiotoxiciade é característica e cumulativa.

*3 É um dos quimioterápicos mais utilizados na clínica. Tendo em conta o perfil de toxicidade foram desenvolvidos análogos menos tóxicos e com maior eficácia. A cisplatina liga-se diretamente ao DNA, inibindo a sua síntese. O seu efeito citotóxico é independente do ciclo celular e têm efeito sinérgico com antimetabolitos.

*4 São fármacos que interferem com a ação das enzimas topoisomerases que estão envolvidas na replicação do DNA.

*5 Atuam através da ligação à tubulina que é a proteína que se polimeriza para formar os microtúbulos. Os taxanos e epotilonas são os fármacos deste grupo.

Tabela 6. Agentes quimioterápicos por grupo farmacológico (cont.).

Antimetabolitos *1	
Antagonistas de ácido fólico	**Inibidor da timidilato sintetase**
Metotrexato Ex: cancro da mama, gastrointestinal, efeitos imunossupressores em doenças autoimunes	**Raltitrexedo** Ex: paliativo de cancro colorretal avançado, mesotelioma maligno inoperável
Pemetrexedo Ex: cancro do pulmão, mesotelioma, cancro de bexiga, mama, colorretal, gástrico, cabeça e pescoço, pâncreas, renal	**Antagonistas pirimidina**
Ifosfamida Ex: sarcomas, cancro pulmão, testículo, linfomas	**5-fluorouracilo** Ex: carcinoma basocelular, cancro da mama, colo útero, colorretal, gástrico
Melfalan Ex: mieloma múltiplo	**Capecitabina** Pró-fármaco de 5-fluorouracilo; cancro da mama e colorretal
Antagonistas da purina	**Análogos de adenosina*2**
Citarabina Ex: leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, doença de *Hodgkin*, linfoma não *Hodgkin*	**Cladribina** Ex: leucemia de células pilosas
Gemcitabina Ex: cancro da mama, pulmão, ovário, pâncreas, bexiga e mesotelioma	**Fludarabina** Ex: leucemia linfocítica crónica, linfoma não *Hodgkin*
Nelarabina Ex: leucemia/linfoma de células T e leucemia linfocítica crónica	**Pentostatina** Ex: leucemia de células pilosas
6-Mercaptopurina Ex: tratamento e manutenção de leucemia linfocítica aguda	**Clofarabina** Ex: leucemia linfocítica aguda
	Hidroxiureia Ex: síndromes mieloproliferativas, agente radiossensibilizante, anemia de células falciformes, hiperleucocitose na leucemia

*1 Interferem com a síntese e metabolismo do DNA e RNA.
*2 Ativos na macroglobulinemia de *Waldenström*, linfoma não *Hodgkin* baixo grau, leucemia linfocítica crónica

4. **Transplante de células hematopoiéticas:** terapêutica potencialmente curativa para várias neoplasias hematológicas, erros inatos do metabolismo, imunodeficiência congénita e hemoglobinopatias.
5. **Hormonoterapia:** remover ou reduzir os níveis circulantes de hormonas promotoras do crescimento tumoral ou bloquear a ligação das hormonas aos seus recetores nas células tumorais, de forma a promover regressão tumoral
   - **Tumores hormono-dependentes**:
     - **Hormonas sexuais:** mama, próstata, endométrio
     - **Hormonas peptídicas**: tiroide, neuroendócrino, carcinoide
     - **Outros:** rim, meningioma.
6. **Terapêutica molecular dirigida:** inibem vias específicas de sinalização celular, recetores de superfície celular e processos intracelulares. São mais eficazes quando combinados com quimioterapia.

Tabela 7. Tipos de hormonoterapia.

Tipos de hormonoterapia
Ablação de glândulas endócrinas
• Orquidectomia, adrenalectomia, ooforectomia, hipofisectomia
Agonistas hormonais
• Agonistas de hormona libertadora de gonadotrofina (origina castração química) Ex: Buserrelina, Goserrelina, Leuprorrelina, Triptorrelina
Inibição das enzimas produtoras de esteroides
• Triazóis (Anastrozol, Letrozol, Vorozol) - inibem a síntese de estrogénio; uso em tratamento de neoplasia da mama
Antagonistas das hormonas esteroides
• Tamoxifeno, Fulvestrant, Tormifeno - antagonista de estrogénio (uso em tumores com recetores de estrogénios mama)
• Antagonistas de progesterona (cancro da mama e endométrio)
• Flutamida, Bicalutamida, Ciproterona, Enzalutamida - antagonistas de androgénios (cancro da próstata)

Tabela 8. Terapêutica molecular dirigida, por grupo farmacológico.

Inibidores de pequenas moléculas	Anticorpos monoclonais	Agentes conjugados
Imatinib, desatinib, nilotinib (Inibidores de BCR-ABL cinase) Ex: leucemia mieloide crónica **Erlotinib, lapatinib** (Inibidores de EGFR - atuam nos recetores HER2, HER3, HER4 e EGFR) Ex: cancro da mama, cancro pulmão não pequenas células **Sorafenib, sunitinib** (Inibidores da VEGFR) Ex: carcinoma hepatocelular, carcinoma células renais **Temsirolimus** (Inibidores m-TOR) Ex: carcinoma de células renais	**Alemtuzumab, obinutuzumab, ofatumumab** Ex: leucemia linfocítica crónica **Bevacizumab** Ex: cancro de cólon metastizado, cancro pulmão não pequenas células metastizado, carcinoma de células renais **Cetuximab, Nivolumab** Ex: cancro do cólon metastizado, cabeça e pescoço **Panitumumab** Ex: cancro do cólon metastizado **Rituximab** Ex: neoplasias células B **Trastuzumab** Ex: cancro da mama HER2 positivo **Ipilimumab** Ex: melanoma metastizado **Necitumumab** Ex: cancro do pulmão não pequenas células metastizado	(Anticorpo ou proteína ligada a uma toxina ou radioisótopo) **Ibritumomab** Ex: linfomas de células B, nomeadamente linfoma folicular **Tositumomab** Ex: linfomas de células B, nomeadamente linfoma folicular **Denileucina diftitox** Ex: associação de IL2 e toxina diftérica; linfoma de célula T cutâneo
Agentes de demetilação	**Inibidores da histona deacetilase**	**Inibidores de proteossoma**
Azacitidina Ex: síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda **Decitabina** Ex: síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda	**Vorinostat** Ex: linfoma de células T cutâneo	**Bortezomib** Ex: mieloma múltiplo, linfoma do manto

7. **Terapêutica genética e imunoterapia:** afeta a homeostasia do microambiente tumoral.

A terapêutica genética incluiu a correção de erros genéticos, terapêutica de genes supressores tumorais, terapêutica "*anti-sense*", genes suicidas, terapêutica dirigida ao microambiente tumoral (ex: antiangiogénese) e imunomodulação (ex: lenalidomida, talidomida, pomalidumida).

A imunoterapia inclui a terapêutica não específica (interferon gama, IL-2) e terapêutica específica (vacinas peptídicas, preparados lisados de células tumorais, vacinas de DNA, vacinação de células dendríticas).

Efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia

Tabela 9. Efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia por aparelhos.

Efeitos adversos	Quimioterapia	Radioterapia	Tratamento
Sintomas gerais	Fadiga	Fadiga	Repouso
	Anorexia	–––	Fazer pequenas refeições e várias vezes ao dia; alimentos/ suplementos hipercalóricos
	Dor	–––	Cirurgias dirigidas; não opioides e opioides
	Perda de peso	–––	Apoio nutricional
	Febre	–––	**ver neutropenia febril
Gastrointestinais	Mucosite	Mucosite (aguda)	Lavagem bicarbonato/lidocaína tópica/sucralfato
	Candidíase	–––	Nistatina/itraconzol/fluconazol
	Náuseas e vómitos	–––	Metoclopramida/Ondansetrom
	Diarreia	–––	Se *C. difficile* – metronidazol/vancomicina/fidaxomicina Se s/*C. difficile* - loperamida
	Obstipação	–––	Alimentação. Exercício. Lactulose/Sorbitol/Docusato/Bisacodilo

Efeitos adversos	Quimioterapia	Radioterapia	Tratamento
Hematológicos	Citopenias	Citopenias (aguda)	EPO* se Hb <11 g/dl
Sexuais	Diminuição da libido	–––	Apoio psicológico
	Infertilidade	Infertilidade	Colheita prévia de ovócitos/espermatozoides
Endócrino/ Metabólicos	–––	Hipotiroidismo (tardio)	Levotiroxina
	–––	D. hipofisária (tardia)	Reposição hormonal
	Menopausa precoce	–––	Controlo de sintomas
Uro/nefrológicos	Hematúria e sintomas urinários	–––	Hidratação, algaliação (quando indicado), analgésicos, antiespasmódicos, opioides
	Cistite hemorrágica química	Cistite rádica	Prevenção: hidratação, mesna ev. Tratamento (depende da gravidade): AINEs, anticolinérgicos, antiespasmódico, sumo de arando. Ácido tranexâmico, instilação de nitrato de prata, instilação alumínio 1%, oxigénio hiperbárico, embolização, cirurgia
Neuropsicológicos	Alterações de humor Alterações memória Confusão mental	–––	Antidepressivos, apoio psicológico/psiquiátrico
	Convulsões	–––	Antiepiléticos
	Neuropatia	–––	Pregabalina, Lamotrigina, Duloxetina, Venlafaxina, Capsaícina, TENS*, Vitamina B6
Cutâneos	*Rash*	Descamação (aguda)	Prevenção: protetor solar, emolientes, corticoide tópico, evitar soluções alcoólicas Tratamento (depende da gravidade): corticoide, antibiótico, antihistamínico, analgésicos. Considerar apoio de Dermatologista
		Dermatite induzida por radiação	Lavagem, uso de hidratantes, corticoide
	Prurido	–––	Hidratação, antihistamínicos
	Alopecia	–––	Prevenção: proteção do cabelo, arrefecimento couro cabeludo Apoio psicológico Uso de peruca
	Toxicidade ungueal	–––	Evitar trauma e químicos Sabão de acetato de alumínio, soluções de vinagre e antisético Creme com corticoide e antisético
	Fotossensibilidade	–––	Protetor solar, reduzir exposição solar
Cardíacos	Insuficiência cardíaca Arritmias Angina Isquemia miocárdica	–––	Identificar fatores de risco, tratar comorbilidades Evicção ou alteração do esquema de quimioterapia Tratamento dirigido
	–––	Pericardite aguda/ crónica Derrame pericárdico Disfunção valvular	Prevenção: dose mínima necessária com a menor exposição cardíaca possível

Efeitos adversos	Quimioterapia	Radioterapia	Tratamento
Pulmonares	Pneumonite intersticial	–––	Prednisolona (30 a 60 mg/dia) 2-3 semanas
	Fibrose pulmonar	–––	Tratamento de suporte
	Derrame pleural	–––	Toracocentese. Toracoscopia Tratamento da causa Pleurodose
	Dispneia	–––	Opioides. Oxigenoterapia
	Tosse	–––	Tratamento da causa. Opioides
Outros	Ototoxicidade	–––	Hipoacusia neurossensorial, Cataratas, Síndrome de Sjögren induzida por RT (tardio) Neoplasias secundárias (tardio)

*TENS: *transcutaneous electrical nerve stimulation*; EPO: eritropoietina

Rastreios oncológicos

O Conselho da União Europeia (2003/878/CE), o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas (PNDO) de 2012-2015 e as Normas da Direção Geral de Saúde (DGS) baseadas nas Recomendações Europeias de 2003, são consensuais sobre a utilidade de programas de rastreio do cancro para três patologias oncológicas: cancro da mama, cancro do colo do útero, e cancro do cólon e reto.

Nestas patologias é possível demonstrar que a instituição do rastreio conduz a uma redução das taxas de mortalidade da ordem dos 80%, 30% e 20% respetivamente.

Tabela 10. Rastreios oncológicos.

Rastreios oncológicos organizados	
Cancro de Mama	50-69 anos com mamografia de 2 em 2 anos 40-49 anos e >70 anos: evidência insuficiente
Cancro Colo Útero	3 em 3 anos (após 2 exames anuais consecutivos negativos) através de citologia cervicovaginal PNDO 2015: não antes dos 20 anos e não depois dos 30 e até aos 60 anos DGS norma 018/2012: idade de rastreio 25-64 anos
Cancro do Cólon e Reto	50-69 anos com pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) a cada 1 a 2 anos (PNDO 2015) Se PSOF positiva -> realizar colonoscopia total DGS 003/2014: sugere PSOF anual
Cancro da Próstata	Controverso – não recomendado universalmente O rastreio oportunístico deve ser realizado a homens de risco elevado (história familiar e etnia), entre os 45-50 anos, com a determinação anual do PSA, com ou sem toque retal

Emergências oncológicas

Definição: condição clínica resultante de alteração metabólica, neurológica, cardiovascular, respiratória, hematológica e/ou infecciosa causada pela neoplasia maligna ou seu tratamento, que requer intervenção imediata para prevenir a morte ou perda de qualidade de vida.

Tabela 11. Emergências oncológicas.

Emergência oncológica	Definição	Sinais e sintomas	Tratamento
Metabólicas			
1. **Hipercalcemia (+ comum)** (associada ao mieloma e neoplasia do pulmão, mama, cabeça/pescoço, esofágico; metástases ósseas)	Ca sérico >11 mg/dl	Letargia, confusão, náuseas/vómitos, poliúria, obstipação, disritmias Hiponatrémia, hipocaliémia, hipofosfatémia Elevação creatinina e ureia	Hidratação EV, corticoides, terapêutica anti-cancerígena Diuréticos de ansa Bifosfonatos Aumentar mobilidade física Diálise
2. **Síndrome de lise tumoral** (associada ao linfoma/leucemia ou tumor de grandes dimensões. Devida à lise provocada pela quimioterapia)	K+ >5 mEq/L PO4- >10 mEq/L Ca <4,5 mg/dl Ác. Úrico >10 mg/dl	Fraqueza, náuseas, diarreia, oligúria, anúria, parestesias, tetanismo, convulsões	Hidratação, diurese, bicarbonato se sódio Alopurinol oral

Emergência oncológica	Definição	Sinais e sintomas	Tratamento
3. **SIADH*** (associado à neoplasia pulmonar pequenas células, neoplasia pancreática/ prostática/ cerebral/ infusões de citoxano, cisplatina)	Na+ < 130 mEq/L	Sede, confusão, letargia, hiporeflexia, oligúria, convulsões, hipotensão, câimbras	Controlar a causa Restrição hídrica a 500-1000 cc/dia Infusão de NaCl hipertónico Declomicina
Neurológicas			
1. **Compressão medular** (invasão tumoral vertebral)	Obstrução parcial ou completa da medula	Lombalgia, fraqueza muscular, alteração da sensibilidade, marcha instável, disfunção vesical	Dexametasona EV Radioterapia (RT) Cirurgia (Cx) Quimioterapia adjuvante de RT ou Cx
2. **Metástases cerebrais com hipertensão intracraniana** (neoplasia pulmão, mama e melanoma são os mais comuns)	Edema cerebral e expansão tumoral causam hipertensão intracraniana	Focais ou generalizados Náuseas, vómitos, cefaleia, convulsão	Corticoides, anti-epilépticos Radioterapia Cirurgia
Cardiovasculares			
1. **Derrame pericárdico maligno** (metastização, invasão local, neoplasia primária, resultado de quimioterapia)	Presença de líquido pericárdico em excesso de etiologia maligna	Dispneia, tosse, dor torácica, disfagia, soluços, taquicardia, pulso paradoxal, TVJ	Pericardiocentese Quimioterapia Janela pericárdica
2. **Síndrome da veia cava superior** (associada a neoplasia pulmão, mediastínica metastática, linfoma, neoplasia da mama, cateter venoso)	Compressão/Obstrução da V. Cava Superior (↓ retorno venoso, débito cardíaco, ↑ congestão venosa e edema)	Tosse, dispneia, disfagia, edema/alteração da cor do membro superior, cabeça e pescoço; circulação venosa colateral, coma, convulsões, hipotensão	Quimioterapia e/ou radioterapia *Stent* Diuréticos Corticoides
Respiratória			
1. **Obstrução da via aérea** (tumores localmente avançados da árvore traqueobrônquica mediastínicos ou de lesões metastáticas mediastínicas ou vias aéreas *major*)		Dispneia, hemoptise e tosse Estridor, espirro ou diminuição dos sons respiratórios	Broncoscopia rígida c/ colocação de *stent*/laser Radioterapia Quimioterapia
Hematológicas			
1. **Hiperviscosidade por disproteinemia** (gamopatias monoclonais: macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiplo e leucemias agudas)	Aumento da viscosidade do sangue e acarreta efeitos adversos na perfusão dos tecidos	Neurológicos (cefaleias, confusão, vertigens, ataxia ou parestesias), visuais e hemorrágicas Insuficiência cardíaca, necrose tubular aguda, edema pulmonar	Plasmaferese Tratar a causa
2. **Hiperleucocitose**			
3. **Coagulação Intravascular Disseminada** (associada a doença/falência hepática, infeção, reação transfusional; neoplasia ovário, pâncreas, pulmão, mama, próstata; trauma, complicações obstétricas)	Ativação inapropriada, acelerada e sistémica da coagulação ↑ APTT, TP prolongados Trombocitopenia ↓ Fibrinogénio ↑ d-dímeros	Hemorragia não controlável (mucosas, dispneia, hemoptises, taquipneia)	Tratar a causa Plasmaferese HBPM Suporte hemodinâmico
Infecciosas			
1. **Neutropenia febril** (leucemia, linfoma, neoplasia maligna sólida)	T >38,3ºC ou >38ºC por mais de 1 hora + Neutrófilos <1000/ul	Febre	Cefipima/Ceftazidima/ carbapenem/Pip-Tazo ou Aminoglicosídeos + 1 dos acima
2. **Sépsis/Sépsis grave/Choque séptico**	Resposta inapropriada a estímulo infeccioso	SIRS	Antibiótico Tratamento de suporte

*SIADH: síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética. × CID: coagulação vascular disseminada

Agradecimentos: Marta Silva, Assistente Graduada de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Médio Ave, Mestre em Oncologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Abordagem das Neutropenias Febris

Ricardo Fernandes (CHVNGE)

Introdução

A neutropenia febril constitui-se como uma **emergência hematológica**, traduzindo na grande maioria das vezes infeção, pelo que a abordagem diagnóstica e a instituição de terapêutica antibiótica devem ser o mais precoces possível.[1] A mortalidade ronda os 2 a 21%. Os doentes portadores desta condição clínica, tanto pelo tratamento quimioterápico dirigido aos distúrbios linfoproliferativos, como aumento do número de transplantes traduzem-se como um grupo muito particular, uma vez que existe supressão do sistema imune (com afeção nas linhagens mieloide e linfoide) e lesão da grande maioria das barreiras mucocutâneas levando a um risco acrescido de infecção grave por agentes bacterianos, fúngicos ou ambos.

Conceitos básicos

Febre

- Temperatura oral ≥38,3ºC, sem causas ambientais (temperatura da sala, por exemplo).
- Temperatura ≥38ºC, durante 1 hora.

Neutropenia

- Neutrófilos <500/mm^3.
- Neutrófilos <1000/mm^3, com previsível diminuição para 500/mm^3 em 48h.
- Quanto à **documentação de foco**, podem-se encontrar 3 tipos de síndromes neutropénicas (de acordo com IIHS - "Internacional Immunocompromised Host Society").
  - **Infeção**
    - Documentada microbiologicamente – neutropenia febril + clínica de infeção e agente documentado.
    - Documentada clinicamente – neutropenia febril + foco, mas sem isolamento de agente.
  - **Febre sem foco** – sem foco ou sem agente microbiano isolado.
- Quanto à **resposta à terapêutica** podem-se classificar as neutropenias em:
  - **Febre neutropénica defervescente** – febre em doente neutropénico que cede após o início de antibioterapia, com reconstituição mieloide.
  - **Febre neutropénica persistente –** febre em doente neutropénico que não cede a pelo menos 5 dias de antibioterapia de largo espectro em doentes de alto risco OU pelo menos 2 dias em doentes de baixo risco.
  - **Febre neutropénica recrudescente -** episódio de febre que recorre após resposta inicial à antibioterapia de largo espectro.
- **Síndrome de reconstituição mieloide –** síndrome que traduz febre + novo foco inflamatório ou progressão de um foco pré-existente em relação temporal com a recuperação da neutropenia. Porque pode surgir em contexto de febre neutropénica persistente, deve ser avaliada a probabilidade de sobreinfeção (atendendo aos resultados microbiológicos e espectro dos antibióticos).

1. "Manual do Curso Sépsis e Infecção Grave para Médicos", Reanima®, 2011, Pfizer

Estratificação de risco

A diminuição dos neutrófilos para <1000/mm^3 aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de infeções graves. São tão mais graves, quanto menor o número de neutrófilos.

Baixo risco

- Neutropenia com recuperação provavelmente rápida
  - Neutrófilos >100/mm^3.
  - Neutropenia com menos de 7 dias de evolução e com resolução expectável em menos de 10 dias.
  - Evidência precoce de recuperação medular.
  - Doença de base em remissão.
- Temperatura máxima <39ºC (>80% nos tumores líquidos e 10-50% nos tumores sólidos).
- Estabilidade hemodinâmica.
- Sem alterações neurológicas.
- Sem disfunção renal ou hepática.
- Ausência de foco infeccioso – pneumonia, infeção associada a cateter venoso central (CVC).
- Ausência de sintomatologia gastrointestinal – diarreia, vómitos ou dor abdominal.

Alto risco

- Neutrófilos <100/mm^3, com 7 ou mais dias de evolução.
- Quebra da integridade da mucosa oral e/ou do trato gastrointestinal.
- Deficiência concomitante das imunidades celular e humoral.

Abordagem clínica

Como em todas as situações, mas essencialmente nestas a anamnese e a semiologia têm papéis preponderantes.

Anamnese

- Tipo e duração de mielossupressão.
- Outros tratamentos associados com a doença de base.
- Tratamentos antibióticos atuais ou passados, tanto em regime de profilaxia como terapêutico.
- Infeções prévias (bacterianas, fúngicas e parasitárias).

Semiologia

Deve ser tão sistemático (preferencialmente "head-to-toe"), detalhado e minucioso quanto possível, dado que o foco muitas vezes não é facilmente detetável. Assim existem áreas que devem ser avaliadas com atenção:

- Cavidade oral (mucosites);
- Pulmões;
- Região perianal;
- Pele e tecidos moles (não esquecendo os locais de colocação dos cateteres, sejam eles periféricos ou centrais e mesmo os locais de punção);
- Fundo ocular.

Atenção que neste grupo, a febre isolada pode ser o único sinal. Os sinais e sintomas típicos de inflamação (distermia, taquicardia, taquipneia/hiperventilação, leucopenia ou leucocitose) podem estar ausentes, pelo que não é de estranhar a ausência de infiltrados na telerradiografia de tórax, pleiocitose ausente na meningite, entre outros. Apesar disso, nunca é demais lembrar que a identificação precoce de sépsis tem impacto em termos de prognóstico nestes doentes.

São focos mais frequentes

- Orofaringe, dentes e gengivas.
- Trato respiratório inferior.
- Seios perinasais.
- Pele e tecidos moles.
- Trato gastrointestinal.
- Catéter venoso central.
- Locais de biópsia de medula óssea.
- Genitais e região perianal.

Tabela 1. Exame físico no doente neutropénico.

Aparelho/sistema	Sinal ou sintoma
Aparelho respiratório	Crepitações, roncos, taquipneia, dispneia
Seios perinasais	Dor à palpação dos seios, celulite periorbitária, ulceração nasal, lacrimejo unilateral
Boca	Ulceração, aftas, vesículas
Esófago	Dor retroesternal, odinofagia, disfagia
Abdómen	Sinais de irritação peritoneal ou hipersensibilidade
Locais de inserção de cateter	Eritemas, áreas dolorosas, flutuações e exsudados
Pele e tecidos moles	Eritema, *rash*, celulite, úlceras, furúnculos, vesículas, paroníquia, mucosite, celulite dentária ou peritonsilar, fissuras perianais e doença pilonidal
Região perianal	Eritema, dor e doença hemorroidária com hipersensibilidade – evitar toque retal! Avaliar existência de diarreia

Apesar da multiplicidade de causas possíveis, até que se prove o contrário toda a febre em doente neutropénico é infecciosa. O quadro que se segue mostra as principais causas de neutropenia.

Tabela 2. Causas de neutropenia.

Mecanismos	Exemplos
Aumento da destruição	• Autoimunidade induzida por fármacos • Doenças do colagénio • Isoimunização • Hiperesplenismo
Diminuição da produção (podem ser congénitas ou adquiridas)	• Neutropenia crónica benigna • Neutropenia constitucional • Síndrome de Kostmann • Anemia de Fanconi • Síndrome de Schwachman • Síndrome de Chediak-Higashi • Neutropenia cíclica benigna • Deficiência de vitamina B12 • Linfoma/Leucemia • Anemia Aplásica • Síndromes mielodisplásicas • Pós-infecciosa
Ambas	• Radioterapia

Analítico/imagiológico/microbiológico

- Hemograma com diferencial, bioquímica (função renal, hepática, ionograma, LDH, ácido úrico,…).
- Exames de imagens realizados durante os tratamentos quimioterápicos e/ou durante o *follow-up*.
- Isolamentos microbiológicos (fezes, urina, aspirados ou biópsias de pele, esputo ou líquido cefalorraquiadiano [se suspeita de meningite – febre, cefaleias, rigidez da nuca e alteração do estado de consciência], antibiogramas e teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA).

Abordagem microbiológica

O espectro de agentes é superior aos da população geral. E, ao contrário do que seria de pensar, a grande maioria (cerca de 80%), resulta da infeção de agentes comensais.

O tipo de agente envolvido vai depender de alguns fatores:

- Mielossupressão – tipo, duração e grau;
- Terapêuticas concomitantes realizadas;
- Epidemiologia do local (unidade de cuidados intensivos, unidade de neutropénicos,...);
- Local onde a infeção surgiu.

Os agentes mais frequentes são as bactérias (para graus de imunossupressão mais ligeiros, sendos mais precoces) e os fungos (em doentes mais imunodeprimidos, geralmente associados a vírus). Estes são geralmente responsáveis por sobreinfeções em doentes com esquemas de antibioterapia de largo espectro prévio, porém podem ser agentes causais de infeções primárias.

Pelo aumento da instrumentação endovascular e colocação de dispostivos por essa via, observou-se uma alteração no que trata dos agentes bacterianos envolvidos. Atualmente são mais frequentes os Gram positivos que os Gram negativos, contudo e porém a evolução nestes últimos é mais rápida e por isso mais precária. Para além disso, foi observado um aumento das resistências (geralmente em agentes colonizadores). É destacar:

- **Gram positivos** – *Enterococcus* resistente à vancomicina (administrar linezolide ou daptomicina), *Streptococcus pneumoniae* resistente ao ceftriaxone e penicilina, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (administrar vancomicina, linezolide ou daptomicina);
- **Gram negativos multirresistentes** – *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Citrobacter, Acinetobacter e Stenotrophomonas spp* às quinolonas, com produção de betalactamases de largo espectro (ESBL) e mediada por plasmídeos (tipo AmpC – administrar carbapenemos) e ainda carbapenemases [KPC] (administrar colistina ou tigeciclina).

Estas podem ser reduzidas se se limitarem as profilaxias, usar terapêutica dirigida quando aplicável, descontinuar terapêuticas desnecessárias com culturais negativos (como é o caso da vancomicina) e através da criação de programas de monitorização de antibioterapia.

Tabela 3. Agentes envolvidos na neutropenia febril.

Agentes	Exemplos	
Bactérias Gram Positivas	Mais frequentes	• Estafilococos coagulase negativo • Estafilococos *aureus* • Espécies de Estreptococos (*viridans*, *pneumoniae*, *pyogenes*) • Espécies de Enterococos
	Mais raros	• *Bacillus spp* • *Listeria Monocytogenes* • *Stomatococcus spp* • *Corynebacterium jeikeium*
Bactérias Gram Negativas	Mais frequentes	• Enterobacteriáceas *(Escherichia coli)* • *Salmonella, Proteus, Shigella, Yersinia)* • Pseudomonas aeruginosa
	Mais raros	• *Proteus spp* • *Haemophilus spp* • *Serratia spp* • *Neisseria meningitidis* • *Capnocytophaga canimorsus* • *Legionella spp* • *Moraxella spp*
Outras Bactérias	–––	• *Clostridium difficile* • Anaeróbios • Micobactérias
Fungos	–––	• Espécies de Candida *(albicans* e não *albicans – krusei, parapsilosis, tropicalis, lusitaniae,…)* • Espécies de *Aspergillus* • *Outros – Cryptococcus spp, Histoplasma capsulatum, coccidioides spp, Mucorales, Pneumocystis jiroveccii*

Agentes	Exemplos	
Vírus		• Herpes simplex vírus 1, 2; *Varicella-zoster* vírus, Citomegalovírus, *Epstein-Barr* vírus, vírus herpes humano 6, enterovírus, vírus sincicial respiratório, vírus *influenzae* e *parainfluenzae*
Parasitas		• *Babesia spp, Plasmodium spp, Toxoplasma spp, Strongyloides stercoralis, Nocardia spp*

Adaptado de *Uptodate – Bow, Eric; Wingard, John R; "Overview of neutropenic fever syndrome"; Feb 2013*

De notar que as prevalências e tipos de agentes (Gram positivos VS Gram negativos) vão variando de centro para centro, pelo que é importante o clínico conhecer o mapa de agentes com as respetivas resistências.

Abordagem terapêutica

Príncípios gerais

A abordagem terapêutica deve ser o mais agressiva, quanto maior o risco do doente. A sua eficácia depende de um diagnóstico etiológico precoce. Deve ser iniciada tão precocemente possível, idealmente na primeira hora após o aparecimento da neutropenia febril (já com colheita de rastreio séptico), ajustada às funções renal e hepática e ao peso.

A colheita de produtos (hemoculturas, uroculturas, aspirado traqueal,…) deve ser feita, sem nunca atrasar a instituição de antibioterapia idealmente, numa primeira fase de tão largo espectro como possível, uma vez que os resultados da microbiologia só estarão, em princípio, disponíveis 48 a 72 horas após a sua colheita.

Deve-se ter em atenção

- A alergias.
- À antibioterapia prévia (uma vez que é responsável pela alteração da população microbiota endémica).
- Risco de infeção por agentes oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, vírus citomegálico, micobactérias do complexo *avium*, fungos, entre outros).
- Risco de compromisso das defesas naturais.
- Agentes com resistências:
  - *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* – Fluoroquinolonas;
  - Enterobacteriáceas – Carbapenemos;
  - *Staphylococcus aureus* – Meticilina;
  - *Enterococcus* - Vancomicina.

Devem ser colhidas

- Pelo menos 2 hemoculturas periféricas (aerobiose), colhidas de 2 sítios distintos.
- Uma hemocultura de CVC, colocado há mais de 48 horas.
- Outro produto de um foco sugestivo de infeção ativa.

O recurso a exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico de outras entidades clínicas de difícil diagnóstico de outra maneira como a aspergilose pulmonar.

Scores de gravidade

A avaliação do risco, deve ser feita tendo em conta:

- Estado clínico do doente;
- Evolução da neutropenia;
- Estado e controlo da doença de base (oncológica);
- Outras comorbilidades presentes (Diabetes *mellitus*, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica [DPOC], entre outras,…).

A avaliação de risco é feita com 2 grandes objetivos:

- Introduzir tratamentos menos agressivos para o doente, adequados ao seu risco;
- Priorizar o tratamento destes doentes em regime de ambulatório, com fármacos de administração oral.

O *score* MASCC ***(Multinational Association of Supportive Care in Cancer)***, foi apresentado pela ESMO ***(European Society for Medical Oncology)*** e apresenta-se da seguinte maneira:

Tabela 4. *Score* MASCC.

Característica	*Score* atribuído
Idade <60 anos	2
Febre com início no ambulatório	3
Estadio da doença - sintomas moderados	3
Ausência de desidratação	3
Tumor sólido ou sem infeção fúngica prévia	4
Ausência de DPOC	4
Ausência de hipotensão	5
Estadio da doença - sintomas ausentes ou ligeiros	5

Este *score* encontra-se disponível para dispositivos portáteis (telemóveis e tablets), através do aplicativo Qxcalculate®.

Os doentes são divididos em dois grupos de acordo com a soma dos itens quantificados neste *score*. Assim, se *score* <21 são de ALTO RISCO e os restantes de BAIXO RISCO, independentemente do valor de neutrófilos.

Baixo risco

Se a febre é a única manifestação e se a via oral está patente recorre-se a esquemas de β-lactâmico (amoxicilina + clavulanato) e associação com quinolona – (ciprofloxacina), em ambulatório (sempre com uma vigilância apertada), com recuperação rápida. Em cerca de 80% dos casos esta estratégia é eficaz.

Alto risco

A antibioterapia, geralmente por via endovenosa, em doentes de alto risco (tumores líquidos > sólidos) **pode ser iniciada como:**

- **Profilaxia**
  - **Primária –** se o fármaco é administrado para prevenir infeção em doentes de alto risco;
  - **Secundária –** se são administradas doses profiláticas do antimicrobiano para prevenir infeções recorrentes.
- **Terapêutica empírica –** início de terapêutica aquando do início da febre, antes que diagnóstico microbiológico definitivo seja realizado.
- **Terapêutica dirigida** – início da terapêutica baseado em documentação microbiológica ou infeção subclínica, impedindo doença invasiva.

É fundamental

- Monitorização rigorosa dos sinais vitais (Pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória, temperatura e dor).
- Avaliação da patência de via oral (existe mucosite?).
- Monitorização dos eletrólitos (porque podem estar comprometidos por febre, vómitos, diarreia,…).
- Estabilização hemodinâmica (avaliar diurese).
- Otimização da distribuição do oxigénio aos tecidos (oxigénio, fluídos, vasopressores, correção de hemoglobina).
- Controlo do foco infeccioso:
  - **Medicamente,** com antibióticos de largo espectro, preferencialmente bactericidas (monoterapia *VS* terapêutica combinada) – carbapenemos OU ureidopenicilinas ± aminoglicosídeo.
    - **É IMPORTANTE** conhecer a flora hospitalar, padrão de resistências e exposição prévia a antimicrobianos
    - A profilaxia com quinolonas não faz sentido em doentes de baixo risco, porque levam a aumento dos custos, dos efeitos adversos, suscetibilidade para sobreinfeção (por exemplo pelo *C. difficile*) e aumento do risco de resistências
    - O **β-lactâmico** é tão eficaz em monoterapia como associado com aminoglicosídeo, **EXCETO**
      - **a.** Se neutropenia febril e sépsis grave ou choque séptico;
      - **b.** Se infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ou bacilo Gram negativo multirresistente (até os resultados do antibiograma estarem disponíveis). O aminoglicosídeo deve ser suspenso se o agente foi suscetível ao β-lactâmico, sendo a resposta ao último o principal preditor de sucesso terapêutico e por conseguinte de prognóstico.

- A **Vancomicina** não apresenta evidência científica suficiente para a sua inclusão no esquema inicial ou manutenção empírica após 48 a 96 horas de febre persistente, **EXCETO** se:
  - **a.** Sépsis Grave ou Choque Séptico;
  - **b.** Evidência Clínica de infeção de pele ou tecidos moles;
  - **c.** Infeção do Cateter Venoso Central;
  - **d.** Hemoculturas com agente Gram positivo, por identificar;
  - **e.** Unidades (intensivos, intermédios,…) com alta incidência de bactérias Gram positivas, multirresistentes.
- **Alternativas à Vancomicina:**
  - **a.** O **linezolide** pode ser uma alternativa à vancomicina, porém não é de descurar o efeito mielossupressor a partir das 2 semanas de tratamento;
  - **b.** A **daptomicina** também pode ser uma alternativa, contudo não é indicada para infeções respiratórias porque é inibida pelo surfactante e, por isso, não atinge concentrações altas o suficiente nesse sistema.
- **Suspensão da Vancomicina** – pode ser feita após 2 a 3 dias, se sem evidência de infeção por Gram +.
- A terapêutica antibiótica, após apirexia de 3 a 5 dias, deve ser ajustada aos resultados microbiológicos.
- Deve manter-se antibioterapia por 7 ou mais dias ou até à resolução da infeção se o doente estiver clinicamente bem. O valor de neutrófilos idealmente deve ser superior a 500/mm^3.
- **A antibioterapia pode ser:**
  - **a.** **SUSPENSA**, se apirexia sustentada (5 a 7 dias), mesmo que neutropénico ou valores idealmente superiores a 500/mm^3 e se neutropenia prolongada sem recuperação hematológica ao fim de 2 semanas e sem foco infeccioso.
  - **b.** **MANTIDA**, se neutrófilos <100/mm^3, evidência de mucosite, disfunção cardiocirculatória ou evidência de foco infeccioso.

Tabela 5. Antibioterapia por grupos, posologias e vias de administração.

Classe	Antibiótico	Dose	Intervalo	Via de administração
β-lactâmico	**Aminopenicilinas** Amoxicilina + ácido clavulânico	(500+125) 625 mg	8 em 8 horas	Via oral
	Cefalosporinas Cefepima Ceftazidima	2 g	8 em 8 horas	Via endovenosa
	Ureidopenicilinas Piperacilina + Tazobactam	4,5 g	6 em 6 horas	Via endovenosa
	Carbapenemos Imipenem + cilastina Meropenem	500 mg/1 g 1 g	8 em 8 horas 8 em 8 horas	Via endovenosa
Quinolonas	Ciprofloxacina	750 mg 400 mg	12 em 12 horas 12 em 12 horas	Via oral Via endovenosa
	Levofloxacina	750 mg	24 em 24 horas	Via oral
Lincosaminas	Clindamicina	300 mg	6 em 6 horas	Via oral
Aminoglicosídeos	Gentamicina Tobramicina Amicacina	5 a 7 mg/Kg peso 2 mg/Kg peso 15 mg/Kg peso	8 em 8 horas 8 em 8 horas 24 em 24 horas	Via endovenosa
Glicopeptídeos	Vancomicina	15-20 mg/Kg peso	12 em 12 horas (com doseamentos frequentes – ajustar à função renal)	Via endovenosa
Lipopeptídeo	Daptomicina	6 mg/Kg peso	24 em 24 horas	Via endovenosa
Nitroimidazole	Metronidazole	500 mg	8 em 8 horas	Via endovenosa
Oxazolidinonas	Linezolide	600 mg	12 em 12 horas	Via oral/via endovenosa
Polimixinas	Colistina	2,5 mg/Kg peso	12 em 12 horas	Via endovenosa
Glicilciclinas	Tigeciclina	**Dose de carga:** 100 mg **Dose de manutenção:** 50 mg	24 em 24 horas 12 em 12 horas	Via endovenosa
Sulfonamidas	Sulfametoxazol + Trimetropim	**3,75 mg/Kg peso** **960 mg**	12 em 12 horas 6 em 6 horas	Via endovenosa Via oral

- Algumas estirpes exigem um aumento do tempo de terapêutica. Contudo, se ao fim das 72-96h a febre persiste, sem isolamento de agente, há que rever o doente a nível clínico, imagiológico e microbiológico, levantando algumas hipóteses de falência de terapêutica:
  - **a.** Infeção de etiologia não bacteriana;
  - **b.** Bactéria resistente;
  - **c.** Sobreinfeção;
  - **d.** Antibiótico em dose subterapêutica;
  - **e.** Infeção em locais de difícil acesso (ex: abcessos);
  - **f.** Febre não infecciosa – rever fármacos em curso.
- Como visto no esquema anterior deve-se considerar a introdução de antifúngicos se pirexia após 5 a 7 dias de tratamento antibiótico. A sua introdução deve ter em conta:
  - **a.** Utilização prévia;
  - **b.** Presunção do diagnóstico;
  - **c.** Agente implicado (*aspergillus*, *Candida abicans VS Candida* não *albicans*);
  - **d.** Toxicidade.

Gráfico 1. Algoritmo de abordagem do doente com neutropenia febril por dias de antibioterapia.

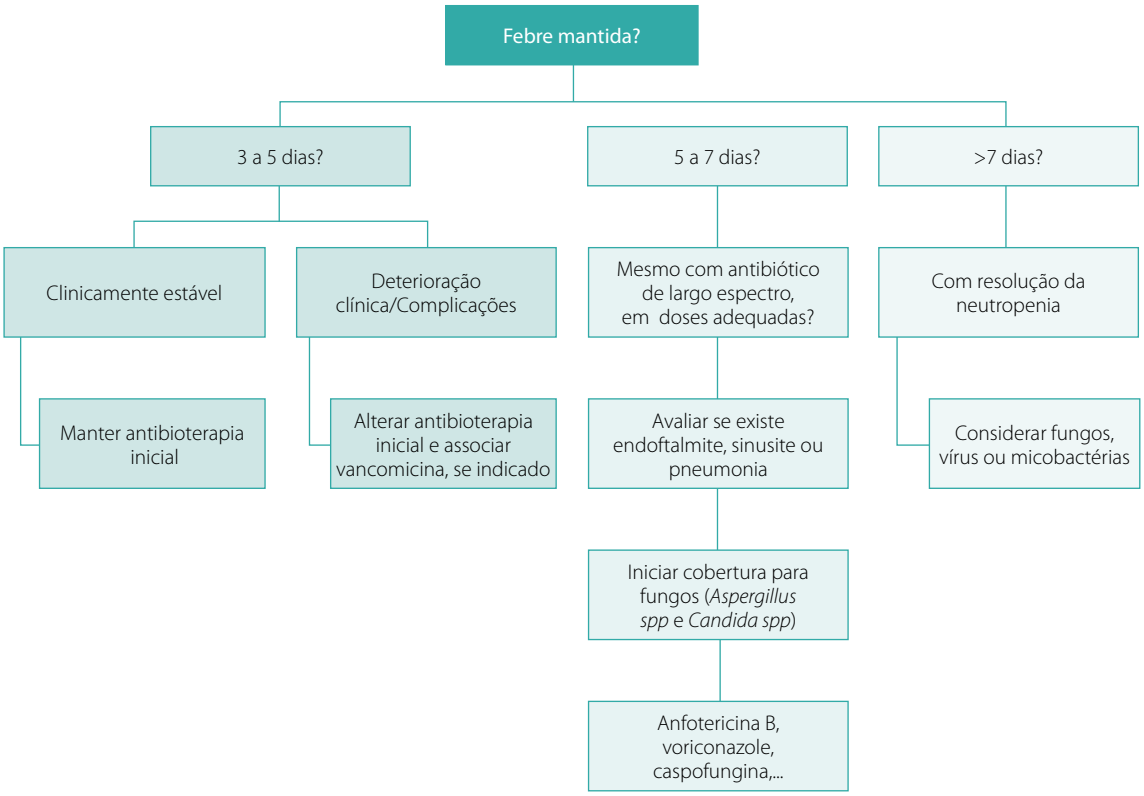
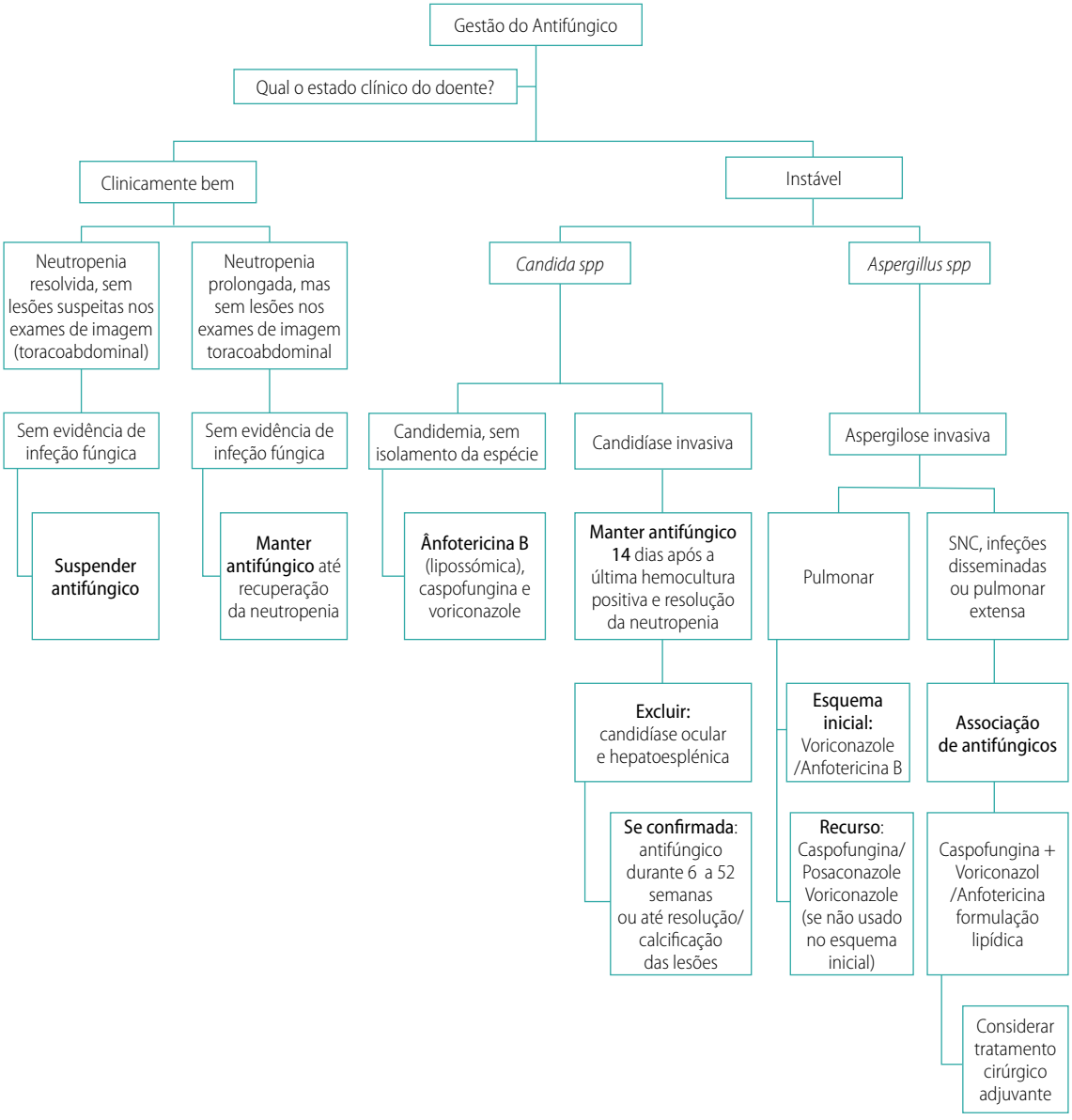


Gráfico 2. Antifúngicos indicados na neutropenia febril e posologia.

Classe	Antibiótico	Dose	Intervalo	Via de administração
Antifúngico	**Equinocandinas**			
	Caspofungina	***Dose de carga:*** 70 mg ***Dose de manutenção:*** 50 mg	24 em 24 horas	Via endovenosa
	Micafungina	100-150 mg		
	Anfotericina B Formulação complexo lipídico Lipossómica	5 mg/Kg peso 3 a 5 mg/Kg peso		
	Anidulafungina	***Dose de carga:*** 200 mg ***Dose de manutenção:*** 100 mg		
	Derivados triazólicos			
	Voriconazole	**Dose de carga:** 6 mg/Kg peso	12 em 12 horas	Via endovenosa
		Dose de manutenção: 4 mg/Kg de peso 200 mg (7 dias)		
	Posaconazole	400 mg (≥8 dias) 200 mg (1os 2 dias)	6 em 6 horas 12 em 12 horas	Via oral
	Itraconazole	200 mg (3-9 dias) 400 mg	24 em 24 horas	Via endovenosa Via oral

- **Uma ressalva em relação ao fluconazole. Este não deve ser utilizado empiricamente, se:**
  - **a.** Utilização prévia em esquema de profilaxia;
  - **b.** Sinusite;
  - **c.** Evidência radiológica de pneumonia;
  - **d.** Unidades onde existe elevada incidência de *Aspergillus* e de *Candida* não *albicans* (dada a ausência de atividade para estes).
- **Profilaxias NÃO SÃO recomendadas:**
  - A inclusão inicial empírica de antivíricos no doente neutropénico sem evidência tanto clínica, como laboratorial de infeção vírica não é recomendada (a menos que a serologia para o herpes simplex seja positiva em doentes sob transplante alogénico ou quimioterapia de indução – aí deve ser iniciada profilaxia com aciclovir 400 a 800 mg 2x dia, por via oral), acontecendo o mesmo com os antifúngicos (ver acima);
  - Apesar de frequentes no trato gastrointestinal, a profilaxia inicial para os anaeróbios não é recomendada;
  - Os fatores de estimulação de cólonias (CSF), vulgarmente conhecido como filgastrim®, não recomendados por rotina. Contudo podem estar indicados em caso de neutropenia grave e prolongada com sépsis grave ou choque (pneumonia, sinusite ou celulite) OU com infeção fúngica com atingimento sistémico;
- **Imunizações:**
  - Devem ser feitas antes do tratamento com quimioterápicos, cerca de 2 semanas ou 7 dias após o último tratamento (principalmente anti-influenza).
- **Cirurgicamente,** com drenagens, desbridamentos, remoção de corpos estranhos
  - **Cateteres de longa duração devem ser removidos quando:**
    - **a.** Existe infeção do trajeto subcutâneo;
    - **b.** Infeção recorrente;
    - **c.** Embolização séptica;
    - **d.** Ausência de resposta em 48-72 horas;
    - **e.** Sépsis/Choque séptico;
    - **f.** **Infeção a micobactérias atípicas**;
    - **g.** **Candidémia**;
    - **h.** Bacteriémia a ***S. aureus***, *Bacillus spp*, ***Pseudomonas aeruginosa***, *Stenotrophomonas maltophila, Corynebacterium jeikeium, Acinetobacter spp* ou *Enterococcus* resistente à vancomicina.

Gráfico 3. Algoritmo de gestão do doente com neutropenia febril sob antifúngico.



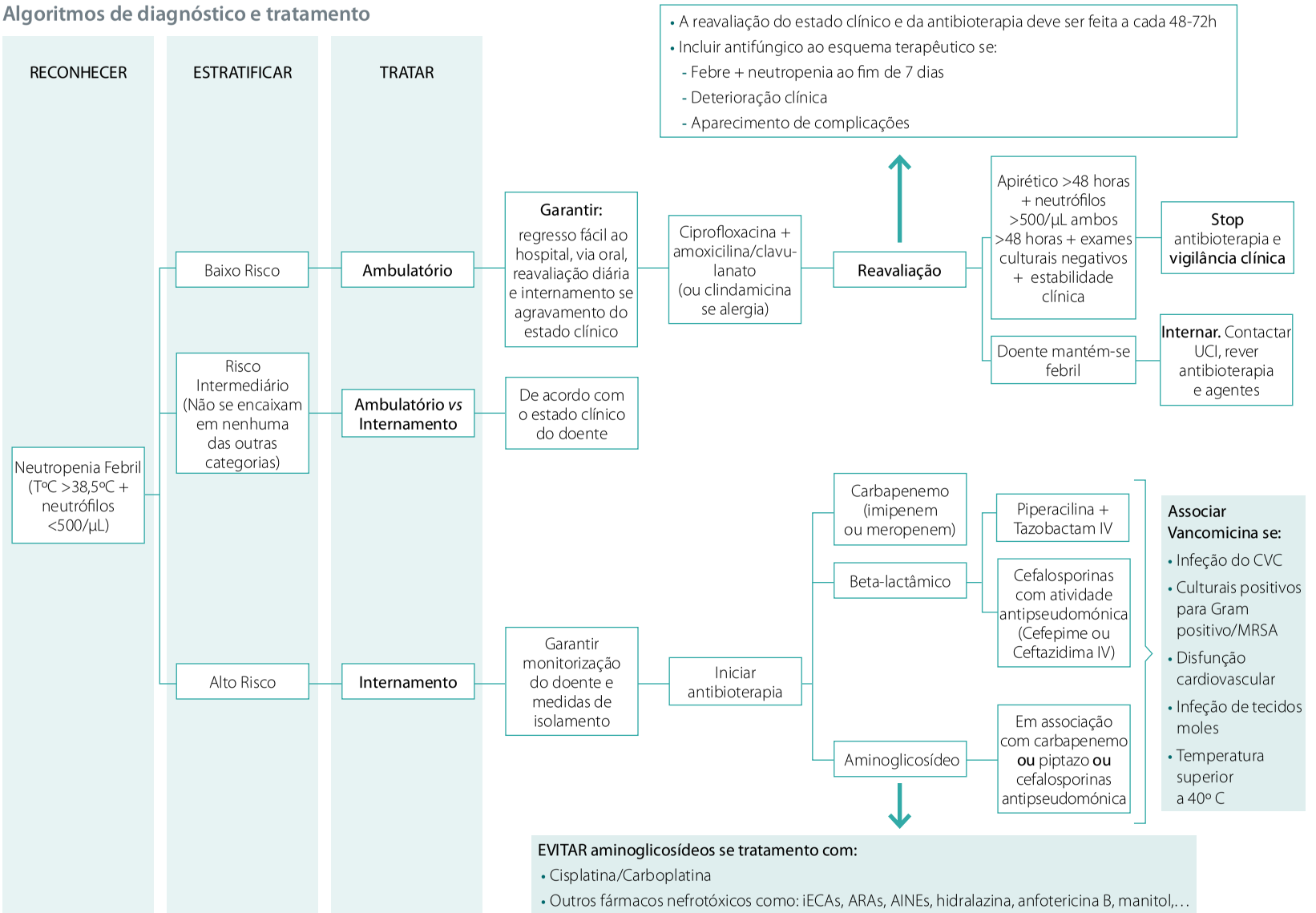
Prognóstico

São indicadores de mau prognóstico as disfunções de órgão:

- Insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica;
- Insuficiência/Lesão renal com necessidade de técnica de substituição;
- Disfunção cardiocirculatória com necessidade de suporte aminérgico/vasopressores.

Contudo, a referenciação precoce destes doentes, se alto risco, à unidade de cuidados intensivos pode levar à melhoria do prognóstico.

Algoritmos de diagnóstico e tratamento



GERIATRIA

Avaliação Geriátrica Global

Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN)

Definição

Avaliação geriátrica global permite aprofundar e detetar o estado do idoso e os seus problemas.

O objetivo da Avaliação Geriátrica Global (AGG) é conhecer com mais precisão o estado do idoso e os seus problemas, possibilitando uma resposta mais completa e adequada dos profissionais e, consequentemente, uma melhor qualidade de vida para o idoso.

A quem aplicar

A Avaliação geriátrica global deve ser aplicada nos:

- Idosos >75 anos;
- Idosos >65 anos em situações de risco: Pluripatologia e Polifarmácia, Doença crónica, Diminuição funcional, Falta de apoio social ou Institucionalização.

Quando

Programada:

- Na primeira avaliação;
- Periódica (Anual ou Bi-anual).

Em situações de risco: Perda/luto; Alterações do modo de vida; Doença grave; Institucionalização.

Avaliação

AGG é uma avaliação multidisciplinar, pressupõe uma equipa constituída por um conjunto de profissionais, que incluirá necessariamente: Médico, Enfermeiro, Técnico de Serviço Social, Fisioterapeuta.

- **Clínica:** Exame clínico; exames complementares de diagnóstico.
- **Física:** Capacidade física; marcha e equilíbrio; estado de nutrição.
- **Mental:** Cognitiva; afetiva.
- **Funcional:** Autonomia (atividades vida diária); independência (atividades instrumentais da vida diária).
- **Social:** Família; *habitat*; recursos económicos; rede social.

Apresentam-se de seguida escalas simples e de fácil aplicação que permitem classificar os doentes de acordo com a sua situação clínica, focando avaliação mental e funcional. Devem ser selecionadas e utilizadas as escalas:

Escala de Barthel

Função explorada: **Atividades Básicas da Vida Diária**
Quem responde: **Idoso/Cuidador**
Tempo: **5 min**

1. Alimentação
10 Independente
5 Precisa de alguma ajuda (por exemplo para cortar os alimentos)
0 Dependente
2. Transferência
15 Independente
10 Precisa de alguma ajuda
5 Necessita de ajuda de outra pessoa, mas não consegue sentar-se
0 Dependente, não tem equilíbrio sentado
3. Toalete
5 Independente a fazer a barba, lavar a cara, lavar os dentes
0 Dependente, necessita de alguma ajuda
4. Utilização do WC
10 Independente
5 Precisa de alguma ajuda
0 Dependente
5. Banho
5 Toma banho só (entra e sai do duche ou banheira sem ajuda)
0 Dependente, necessita de alguma ajuda
6. Mobilidade
15 Caminha 50 metros, sem ajuda ou supervisão (pode usar ortóteses)
10 Caminha menos de 50 metros, com pouca ajuda
5 Independente, em cadeira de rodas, pelo menos 50 metros, incluindo esquinas
0 Imóvel
7. Subir e descer escadas
10 Independente, com ou sem ajudas técnicas
5 Precisa de ajuda
0 Dependente
8. Vestir
10 Independente
5 Com ajuda
0 Impossível
9. Controlo intestinal
10 Controla perfeitamente, sem acidentes, podendo fazer uso de supositório ou similar
5 Acidente ocasional
0 Incontinente ou precisa de uso de clisteres
10. Controlo urinário
10 Controla perfeitamente, mesmo algaliado desde que seja capaz de manejar a algália sozinho
5 Acidente ocasional (máximo uma vez por semana)
0 Incontinente, ou algaliado, sendo incapaz de manejar a algália sozinho
0-20 Dependência total; **21-60** Dependência grave; **61-90** Dependência moderada; **91-99** Dependência leve; **100** Independência.

Escala de Katz

Função explorada: **Atividades Básicas da Vida Diária**

Quem responde: **Idoso/Cuidador**

Tempo: **5 min**

Banho	**1 Independente** (necessita de ajuda apenas para lavar uma parte do corpo, p. ex. costas ou extremidades) **0 Dependente** (necessita de ajuda para lavar mais que uma parte do corpo; necessita de ajuda para entrar e sair da banheira; não se lava sozinho)
Vestir	**1 Independente** (escolhe a roupa adequada, veste-a e aperta-a; exclui atar os sapatos) **0 Dependente** (precisa de ajuda para se vestir; não é capaz de se vestir)
Utilização da sanita	**1 Independente** (não necessita de ajuda para entrar e sair do WC; usa a sanita, limpa-se e veste-se adequadamente; pode usar urinol pela noite) **0 Dependente** (usa urinol ou arrastadeira ou necessita de ajuda para aceder e utilizar a sanita)
Transferência (cama/cadeira)	**1 Independente** (não necessita de ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira; pode usar ajudas técnicas, p. ex. bengala) **0 Dependente** (necessita de alguma ajuda para se deitar ou levantar da cama/cadeira; está acamado)
Continência (vesical/fecal)	**1 Independente** (controlo completo da micção e defecação) **0 Dependente** (incontinência total ou parcial vesical e/ou fecal; utilização de enemas, algália, urinol ou arrastadeira)
Alimentação	**1 Independente** (leva a comida do prato à boca sem ajuda; exclui cortar a carne) **0 Dependente** (necessita de ajuda para comer; não come em absoluto ou necessita de nutrição entérica/parentérica)
0 Dependência total; **1-2** Dependência grave; **3-4** Dependência moderada; **5** Dependência leve; **6** Independência.	

Escala de Lawton

Função explorada: **Atividades Instrumentais da Vida Diária**

Quem responde: **Idoso/Cuidador**

Tempo: **5 min**

Utilização do telefone	**1** Utiliza o telefone por iniciativa própria **1** É capaz de marcar bem alguns números familiares **1** É capaz de pedir para telefonar, mas não é capaz de marcar **0** Não é capaz de usar o telefone
Fazer compras	**1** Realiza todas as compras necessárias independentemente **0** Realiza independentemente pequenas compras **0** Necessita de ir acompanhado para fazer qualquer compra **0** É totalmente incapaz de comprar
Preparação das refeições	**1** Organiza, prepara e serve as refeições sozinho e adequadamente **0** Prepara adequadamente as refeições se se fornecem os alimentos **0** Prepara, aquece e serve as refeições, mas não segue uma dieta adequada **0** Necessita que lhe preparem e sirvam as refeições
Tarefas domésticas	**1** Mantém a casa sozinho ou com ajuda ocasional (trabalhos pesados) **1** Realiza tarefas ligeiras, como lavar pratos ou fazer a cama **1** Realiza tarefas ligeiras, mas não pode manter um nível adequado de limpeza **0** Necessita de ajuda em todas as tarefas domésticas **0** Não participa em nenhuma tarefa doméstica
Lavagem da roupa	**1** Lava sozinho toda a sua roupa **1** Lava sozinho pequenas peças de roupa **0** A lavagem da roupa tem de ser feita por terceiros
Utilização de meios de transporte	**1** Viaja sozinho em transporte público ou conduz o seu próprio carro **1** É capaz de apanhar um táxi, mas não usa outro transporte **1** Viaja em transportes públicos quando vai acompanhado **0** Só utiliza o táxi ou o automóvel com ajuda de terceiros **0** Não viaja

Manejo da medicação	**1** É capaz de tomar a medicação à hora e dose corretas **0** Toma a medicação se a dose é preparada previamente **0** Não é capaz de administrar a sua medicação
Responsabilidade de assuntos financeiros	**1** Encarrega-se de assuntos financeiros sozinho **1** Realiza as compras diárias, mas necessita de ajuda em grandes compras e no banco **0** Incapaz de manusear o dinheiro
Homem	**0** Dependência total; **1** Dependência grave; **2-3** Dependência moderada; **4** Dependência ligeira; **5** Independência.
Mulher	**0-1** Dependência total; **2-3** Dependência grave; **4-5** Dependência moderada; **6-7** Dependência ligeira; **8** Independência.

Classificação Funcional da Marcha de Holden

Função explorada: **Marcha**

Quem responde: **Idoso/Cuidador**

Tempo: **3-5 min**

Categoria	Descrição
0. Marcha ineficaz	O idoso não é capaz de caminhar, caminha apenas em barras paralelas ou requer ajuda física ou supervisão de mais que uma pessoa para andar de forma segura
1. Marcha dependente Nível II	O idoso necessita de grande ajuda de uma pessoa para andar e evitar quedas. Esta ajuda é constante, sendo necessária para suportar o peso do corpo ou para manter o equilíbrio ou a coordenação
2. Marcha dependente Nível I	O idoso requer ajuda mínima de uma pessoa para não cair na marcha em superfície plana. A ajuda consiste em toques suaves, contínuos ou intermitentes, para ajudar a manter o equilíbrio e a coordenação
3. Marcha dependente com supervisão	O idoso é capaz de andar de forma independente em superfícies planas sem ajuda, mas para a sua segurança requer supervisão de uma pessoa
4. Marcha independente (superfície plana)	O idoso é capaz de andar de forma independente em superfícies planas, mas requer supervisão ou ajuda física para superar escadas, superfícies inclinadas ou terrenos não planos
5. Marcha independente	O idoso é capaz de andar independentemente em superfícies planas, inclinadas ou escadas

NOTA: Assinalar o tipo de ajuda necessária: **1** bengala ou muleta, **2** bengalas ou muletas, andarilho

Time-up and go

Função explorada: **Mobilidade e equilíbrio**

Quem responde: **Idoso**

Tempo: **5 min**

Indicar ao doente que se levante de uma cadeira (costas apoiadas), caminhe 3 metros, vire, volte até à cadeira e sente-se novamente.

A cronometragem é iniciada após o sinal de partida e parada quando o idoso se colocar novamente na posição inicial, sentado com as costas apoiadas na cadeira.

	Tempo
Normal, sem risco de queda	**<11 seg**
Independência parcial/Baixo risco de queda	**11-20 seg**
Défice de mobilidade/Risco de queda	**>20 seg**

Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage – versão curta

Função explorada: **Estado Afetivo**

Quem responde: **Idoso**

Tempo: **6 min**

		Sim	Não
1	Está satisfeito com a sua vida?	0	1
2	Abandonou muitos dos seus interesses e atividades?	1	0
3	Sente que a sua vida está vazia?	1	0
4	Sente-se frequentemente aborrecido?	1	0
5	Na maior parte do tempo está de bom humor?	0	1
6	Tem medo de que algo de mal lhe aconteça?	1	0
7	Sente-se feliz na maior parte do tempo?	0	1
8	Sente-se frequemente abandonado/desamparado?	1	0

		Sim	Não
9	Prefere ficar em casa, a sair e fazer coisas novas?	1	0
10	Sente que tem mais problemas de memória do que os outros da sua idade?	1	0
11	Atualmente, acha que é maravilhoso estar vivo?	0	1
12	Sente-se inútil?	1	0
13	Sente-se cheio de energia?	0	1
14	Sente-se sem esperança?	1	0
15	Acha que as outras pessoas estão melhores que o Sr./Sra.?	1	0
0-5 Sem depressão; **6-10** Depressão ligeira; **11-15** Depressão grave			

Mini-Nutritional Assessment

Avaliação: **Ao estado nutricional**

Quem responde: **Idoso/Cuidador**

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé NutritionInstitute

Apelido: Nome:

Sexo: Idade: Peso, kg: Altura, cm: Data:

Responda à secção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção "triagem".
Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem

A Nos últimos três meses houve diminuição da ingesta alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?
0 = diminuição grave da ingesta
1 = diminuição moderada da ingesta
2 = sem diminuição da ingesta ☐

B Perda de peso nos últimos 3 meses
0 = superior a três quilos
1 = não sabe informar
2 = entre um e três quilos
3 = sem perda de peso ☐

C Mobilidade
0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
2 = normal ☐

D Passou por algum *stress* psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?
0 = sim 2 = não ☐

E Problemas neuropsicológicos
0 = demência ou depressão graves
1 = demência ligeira
2 = sem problemas psicológicos ☐

F Índice de Massa Corporal = peso em kg / (estatura em m)²
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) ☐☐
12-14 pontos: estado nutricional normal
8-11 pontos: sob risco de desnutrição
0-7 pontos: desnutrido
Para uma avaliação mas detalhada,continue com as perguntas G-R

Avaliação global

G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital)
1 = sim 0 = não ☐

H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?
0 = sim 1 = não ☐

I Lesões de pele ou escaras?
0 = sim 1 = não ☐

J Quantas refeições faz por dia?
0 = uma refeição
1 = duas refeições
2 = três refeições ☐

K O doente consome:
- pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)? sim ☐ não ☐
- duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? sim ☐ não ☐
- carne, peixe ou aves todos os dias? sim ☐ não ☐

0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim»
0.5 = duas respostas «sim»
1.0 = três respostas «sim» ☐,☐

L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos horticolas?
0 = não 1 = sim ☐

M Quantos copos de liquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia?
0.0 = menos de três copos
0.5 = três a cinco copos
1.0 = mais de cinco copos ☐,☐

N Modo de se alimentar
0 = não é capaz de se alimentar sozinho
1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade ☐

O O doente acredita ter algum problema nutricional?
0 = acredita estar desnutrido
1 = não sabe dizer
2 = acredita não ter um problema nutricional ☐

P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde?
0.0 = pior
0.5 = não sabe
1.0 = igual
2.0 = melhor ☐,☐

Q Perimetro braquial (PB) em cm
0.0 = PB < 21
0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22
1.0 = PB > 22 ☐,☐

R Perimetro da perna (PP) em cm
0 = PP < 31
1 = PP ≥ 31 ☐

Avaliação global (máximo 16 pontos) ☐☐,☐
Pontuação da triagem ☐☐,☐
Pontuação total (máximo 30 pontos) ☐☐,☐

Avaliação do Estado Nutricional

de 24 a 30 pontos ☐	estado nutricional normal
de 17 a 23,5 pontos ☐	sob risco de desnutrição
menos de 17 pontos ☐	desnutrido

References
1. Vellas B, Villars H, Abellan G, *et al.* Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:456-465.
2. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront.* 2001; 56A: M366-377
3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:466-487.

Tempo: **Triagem 5 min; Avaliação global 10 min**

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Função explorada: **Estado Cognitivo**

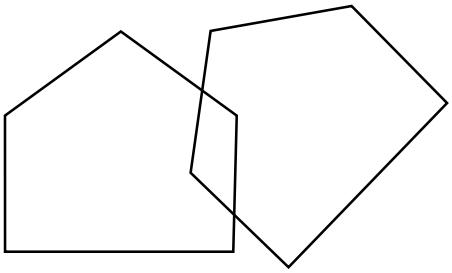
Quem responde: **Idoso**

Tempo: **5-10 min**

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correta)	
Em que ano estamos?	
Em que mês estamos?	
Em que dia do mês estamos?	
Em que dia da semana estamos?	
Em que estação do ano estamos?	
NOTA	
Em que país estamos?	
Em que distrito vive?	
Em que terra vive?	
Em que casa estamos?	
Em que andar estamos?	
NOTA	
2. Retenção (1 ponto por cada palavra corretamente repetida)	
"Vou dizer três palavras: queria que as repetisse, mas só depois de eu dizer todas: procure ficar a sabê-las de cor"	
Pêra	
Gato	
Bola	
NOTA	
3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correta. Se der uma errada, mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como corretas. Para ao fim de 5 respostas)	
"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar"	
27_24_21_18_15	
NOTA	
4. Evocação (1 ponto por cada resposta correta)	
"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar"	
Pêra	
Gato	
Bola	
NOTA	
5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correta)	
a. "Como se chama isto? Mostrar os objetos"	
Relógio	
Lápis	
NOTA	
b. "Repita a frase que eu vou dizer"	
"O rato roeu a rolha"	
NOTA	
c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos	
Pega com a mão direita	
Dobra ao meio	
Coloca onde deve	
NOTA	
d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "Feche os olhos", sendo analfabeto lê-se a frase	
Fechou os olhos	
NOTA	
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação	
Frase:	
NOTA	

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correta)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersetados. Não valorizar tremor ou rotação



NOTA

	Pontos
Analfabetos	≤15
1 a 11 anos de escolaridade	≤22
Escolaridade superior a 11 anos	≤27

Principais Síndromes Geriátricas

Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN)

1. Iatrogenia

Definição

- Qualquer manifestação clínica resultante de um procedimento médico ou intervenção terapêutica, que não é consequência natural da doença do doente.
- Alteração patológica provocada no doente por tratamento de qualquer tipo.

Avaliação

A. Etiologia

Tipos de iatrogenia

- **Terapêutica**
  - Reação adversa medicamentosa:
    - Medicamentos potencialmente inapropriados – critérios Beers e STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)
    - Duplicação da medicação
  - Complicações pós-cirurgia ou intervenção (ex: AVC após Endarterectomia; EAM após substância valvular; Pneumotórax na colocação de catéter venoso central)
  - Ausência de prescrição de medicamentos [critérios START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*)]
- **Diagnósticas**
  - Desnutrição associada a restrição alimentar para realização de ECD
  - Desadequação da dieta oferecida em ambiente hospitalar
  - Anemia relacionada com realização excessiva de análises de sangue
- **Associadas a infeções nosocomiais**
  - Consequência de:
    - Internamentos prolongados
    - Uso antibioterapia de largo espectro
    - Transmissão de bactérias entre pacientes
    - Utilização de dispositivos por tempo prolongado (ex: algália)
- **Relacionadas às alterações ambientais**
  - Cerca de 1/3 dos doentes hospitalizados tem *delirium*
  - Contenção física promove a ocorrência de *delirium*
  - Imobilidade/acamamento → hipotensão postural, úlceras de pressão, trombose venosa, obstipação
  - Risco de queda associada à roupa e calçado desadequado facultado durante o internamento hospitalar

B. História clínica

Avaliar antecedentes médicos e história medicamentosa prévia.

Revisão crítica da medicação habitual, revendo caixas de medicamentos e/ou listagem de medicamentos.

C. Exame físico

Exame físico global.

Pesquisa de hipotensão ortostática (diminuição 20 mmHg da PAS 2 min após transferência posição deitado para ortostatismo).

D. Avaliação

Avaliação geriátrica global.

Tratamento e prevenção

- Análise racional de risco-benefício da realização de procedimentos e administração de fármacos.
- Atender às prioridades de acordo com a situação clínica lembrando que nem todas as doenças necessitam de terapêutica farmacológica.
- **Seleção de medicação**
  - Fármaco económico
  - Bem tolerado
  - Toma única
  - Forma e cor original da cápsula
  - Nome e características em letra grande.
- *Start low and go slow* – iniciar dose mínima do medicamento e subir lentamente a dose.
- Rever periodicamente a medicação, tentando simplificar a terapêutica sempre que possível nomeadamente com o recurso a fármacos de toma única diária.
- Evitar uso de medicamentos potencialmente inapropriados.
- Fornecer ao doente um plano escrito da terapêutica a efetuar, com referências ao horário e doses das tomas.

Seguimento

Monitorizar o aparecimento de reações adversas medicamentosas ao introduzir novos medicamentos.

2. Imobilidade

Definição

Conjunto de sinais e sintomas consequentes da imobilização prolongada e da supressão das atividades quotidianas. Quadro multifatorial, potencialmente reversível e prevenível, que tem impato a nível físico, metabólico e psíquico.

Avaliação

A. Etiologia

Fatores predisponentes intrínsecos

- **Doenças musculoesqueléticas** – osteoartrose, fratura colo fémur, osteoporose, artrite, polimialgia reumática.
- **Doenças neurológicas** – acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, síndrome demencial avançada.
- **Doenças cardiopulmonares** – doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia isquémica.
- **Doenças endócrina**s – diabetes *mellitus*, hipotiroidismo.
- **Défice sensorial** – cegueira, surdez.
- **Causas psicológicas** – síndrome pós-queda.

Fatores predisponentes extrínsecos

- **Fatores iatrogénicos** – prescrição de repouso, medidas de restrição física, fármacos (neurolépticos, benzodiazepinas, antihipertensores).
- **Fatores ambientais** – hospitalização, barreiras arquitetónicas.
- **Fatores sociais** – isolamento social, famílias "super-protetoras".

B. História clínica

Avaliar a história médica recente, nomeadamente hospitalização e hábitos medicamentosos, apoio social e familiar. Pesquisar fatores predisponentes que podem levar a síndrome de imobilidade.

C. Exame físico

Exame físico global, focando causas predisponentes e consequências da síndrome de imobilidade (ex: hipotensão ortostática, complicações tromboembólicas, atrofia muscular, anquilose, dessaturação, atelectasias, pneumonia, obstipação, anorexia, incontinência urinária, ulceras de pressão).

D. Avaliação

- Avaliação geriátrica global.
- Observar realização de alterações posturais/transferência cama-cadeira-ortostatismo.
- Avaliação marcha e equilíbrio
  - Teste *timed up and go* (levantar-se de uma cadeira, sem ajuda dos braços, andar uma distância de três metros, dar a volta e retornar; normal <10-20 seg);
  - Teste Tinneti (avaliação detalhada da mobilidade e equilíbrio estático e dinâmico).
- Exames específicos dirigidos à(s) etiologia(s) da síndrome de imobilidade.

Tratamento e prevenção

- Diminuir ou evitar causas predisponentes (1 semana de imobilização corresponderá a 1 mês de reeducação).
- Estimular a atividade física – marcha, caminhadas, ciclismo, natação, taichi, dança.
- Remover barreiras arquitetónicas (ex: retirar móveis do caminho, espaço amplo para passagem de auxiliar de marcha, iluminação adequada, retirar fios ou obstáculos no solo).
- Realizar decúbito alternado com proteção das zonas de pressão.
- Assegurar adequado controlo álgico, nutricional e hidratação.
- Tratamento de causas predisponentes.
- Programa de reabilitação física individualizado.
- Recurso a auxiliares da marcha.

Seguimento

Monitorizar evolução da mobilidade e consequências da síndrome de imobilidade.

3. Instabilidade/quedas

Definição

Instabilidade e quedas ocorre quando o centro de gravide do corpo se desloca para fora da base de suporte e o esforço de restauração do equilíbrio não existe ou é insuficiente.

Avaliação

A. Etiologia

Frequentemente multifatorial.

Fatores de risco intrínsecos

- **Alterações fisiológicas** - oculares, vestibulares, propriocetivas, musculoesqueléticas.
- **Alterações patológicas**
  - **Doença cardiovascular** – disritmia, valvulopatia, cardiopatia isquémica, hipotensão ortostática, hipersensibilidade do seio carotídeo;
  - **Doença articular degenerativa** – dor, instabilidade articular, posições articulares viciosas;
  - **Deterioração cognitiva** (alteração da capacidade de perceção visuoespacial, compreensão e orientação geográfica);
  - **Intercorrências agudas** - ex: infeções, incontinência.

Fatores de risco extrínsecos

- Solo irregular, deslizante, com desníveis, com tapetes.
- Calçado inadequado, não fechado e sem apoio firme do pé.
- Iluminação insuficiente ou excessiva.
- Cadeiras sem apoio de braços; ausência de corrimão em escadas, no duche/sanita.
- **Fatores iatrogénicos** – benzodiazepinas, antidepressivos, diuréticos, antiarrítmicos, digoxina.

B. História clínica

- Avaliar os antecedentes médicos e história medicamentosa prévia.
- Pesquisar fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, compreender as circunstâncias da queda.
- Pesquisar consequências psicológicas da queda (Síndrome pós-queda).

C. Exame físico

Exame físico global, focando

- Sistema cardiovascular (arritmia, hipotensão ortostática).
- Sistema neurológico (défices focais, parkinsonismo; deterioração cognitiva)
  - Avaliação do equilíbrio: Teste de Romberg; Marcha pé-ante-pé; Apoio unipodal.
- Locomotor (atrofia muscular, diminuição da força muscular).
- Órgãos dos sentidos (avaliação grosseira da acuidade visual, fundoscopia e otoscopia).
- Pesquisar a presença de consequências físicas da queda (ex: contusões, fraturas, traumatismos cranioencefálicos, torácicos e abdominais; se queda prolongada – hipotermia, desidratação, rabdomiólise, infeções).

D. Avaliação

- Avaliação geriátrica global
  - Nível depedência para as atividades básicas e instrumentais relaciona-se com risco de quedas.
- Escala de Tinetti (avaliação da marcha e equilíbrio).
- *Teste timed up and go.*
- Alcance funcional (mantendo base de sustentação fixa, mede-se distância alcançada pelo braço anteriormente; normal >10 cm).

Tratamento e prevenção

- Avaliação e correção de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos.
- Promover atividade física.
- Revisão periódica da adequação de óculos e aparelhos auditivos.
- Utilização de auxiliares da marcha.
- Promoção de ambiente seguro e utilização de calçado adequado.
- Tratamento das complicações físicas (ex: cirurgia fratura colo fémur) e psicológicas das quedas.
- Treino de reabilitação da marcha e equilíbrio
  - Ensinar a levantar-se após queda (rodar o corpo até ficar em decúbito ventral, apoiar os joelhos e ficar na posição de 4 apoios, de seguida apoiar-se num móvel próximo até conseguir ortostatismo).

Seguimento

- Monitorizar evolução do quadro clínico, novas quedas ou complicações de eventos prévios.

4. Incontinência urinária e fecal

4.1 Incontinência urinária (IU)

Definição

- Perda involuntária de urina constituindo um problema higiénico ou social.

Avaliação

A. Etiologia

Classificação	Descrição	Mecanismos
IU de *Stress*	Perda de pequena quantidade (5-10 mL) com a tosse, riso ou esforço	Fraqueza do músculo intrínseco uretral (p. ex, pós-cirurgia); fraqueza do pavimento pélvico
IU de Urgência	Perda de grande quantidade de urina, com incapacidade de atrasar a micção	Hiperreflexia do detrusor (p. ex., causas centrais como AVC, hidrocefalia de pressão normal); instabilidade do detrusor (p. ex., causas locais como vaginite atrógica, neoplasia da bexiga)
Mista-Funcional	Combinação das duas anteriores	Mobilidade; barreiras do ambiente (p. ex., grades nas camas); cognição (p. ex., incapacidade de reconhecer necessidade de usar o WC)
UI com Volume Residual Aumentado	Perda de urina devido a bexiga hiperdistendida levando a IU de *stress* ou por outros efeitos da retenção urinária sobre a bexiga e função esfincteriana contribuindo para IU de urgência	Obstrução anatómica (p. ex., HBP); bexiga não contrátil (neuropatia diabética); efeito de fármacos

B. História clínica

- Deverá ser direcionada, valorizando a gravidade, duração e perda de qualidade de vida, assim como sintomas sugestivos que indiciam o tipo de IU e qualquer causa modificável. Excluir causas transitórias:

DIAPPERS: causas transitórias de IU
D*elirium*
I*nfection*
A*trophic vaginitis*
P*harmaceuticals*
P*sychological*
E*xcessive urine output*
R*educed mobility or retention*
S*tool impactation*

C. Exame físico

- Avaliação abdominal e pélvica.
- Exame neurológico.

D. Avaliação

- Urina residual pós-miccional (PVR) deve ser determinado por cateterização uretral ou ecografia. Valores superiores a 200 ml são considerados clinicamente significativos.
- Avaliação mais aprofundada inclui testes urodinâmicos e neurofisiológicos.

Tratamento e prevenção

Tratamento não farmacológico
Tratar fatores modificáveis que contribuem para a incontinência urinária • Condições médicas - ITUs, Obstipação, Diabetes *mellitus*, Limitação na marcha, Obesidade, DPOC, ICC, Insuf. Venosa, Apneia do Sono. - Condições neurológicas e psiquiátricas: AVC, D. Parkinson, Hidrocefalia de Pressão Normal, Demência. • Medicação - Diuréticos: ponderar suspensão ou passar diuréticos de ansa para o final do dia. - IECA (tosse): trocar para ARA II. - Anticolinérgicos, opiáceos, sedativos e hipnóticos: suspender ou diminuir a dose. • Dieta - Cafeína: suspender ou diminuir ingestão. • Elementos do meio envolvente - Limitação no acesso a instalações sanitárias.
Estratégias comportamentais • Exercícios musculares do pavimento pélvico (ou exercícios de Kegel) - Contrair e relaxar a musculatura do pavimento pélvico durante 2s, com 15 repetições, 3x por dia. • Estratégias de controlo vesical - Regime miccional/treino da bexiga. - Calendário/diário miccional.

Tratamento farmacológico		
IU de Urgência		
Mirabegrom	50 mg/dia	
Anticolinérgico	(Ex: cloreto tróspio)	Elevado risco de efeitos secundários
Estrogénio (mulheres) (para UI de Esforço)		
• Creme: aplicação tópica vaginal, 1x dia durante 2 semanas; depois, 2x por semana • Anel de estradiol, substituído a cada 90 dias • Estradiol comprimido (cp) vaginal: 1 cp vaginal/dia, durante 2 semanas; depois, 1 cp 2 vezes por semana		Atenção no uso de estrogénio vaginal em mulheres com antecedentes de cancro da mama. Contraindicados em mulheres com história de cancro do útero
Antagonistas alfa-adrenérgicos (homens) (para HBP)		
Seletivos:		A hipotensão ortostática é menos provável com o uso de antagonistas α-adrenérgicos seletivos
Alfuzosina	10 mg/dia, via oral	
Silodosina	4-8 mg/dia, via oral	
Tansulosina	0,4-0,8 mg/dia, via oral	
Inibidores 5 alfa-redutase (homens) (para HBP)		
Dutasterina	0,5 mg/dia, via oral	Efeitos colaterais incluem diminuição da libido e ginecomastia
Finasterida	5 mg/dia, via oral	

4.2 Incontinência fecal (IF)

Definição

• Perda involuntária de fezes (inclui incontinência para gases).

Avaliação

A. Etiologia

Etiologia	Exemplos
Esfíncter	Cirurgia anorretal, cancro retal ou anal, parto vaginal, malformações anorretais
Fezes	Diarreia: abuso de laxantes, DII, diarreia infecciosa, enterite rádica, síndrome do intestino curto Obstipação: medicamentos ou alimentos obstipantes, demência
Neurológico	DM, neuropatia do pudendo, lesões da medula espinhal, esclerose múltipla, doenças congénitas (meningocelo, mielomeningocelo), distúrbios SNC (AVC, trauma, infeção, tumores)
Reto	Prolapso retal, neoplasias retais, fístulas anais, proctite rádica, agenesia retal, malformações anorretais

B. História Clínica

- Data de início e fatores precipitantes.
- Duração e gravidade.
- Consistência das fezes e urgência/ História de impactação fecal.
- Comorbilidades/ cirurgias prévias/ incontinência urinária/ lesões vertebrais.
- História obstétrica: fórceps, ventosas, apresentação do feto.
- Fármacos, cafeína, dieta.

C. Exame físico

- Deve ser detalhado e dirigido a todos os sistemas pois a incontinência pode ser secundária a doenças sistémicas ou neurológicas.
- **Especial atenção:** inspeção do períneo, exame neurológico (sensibilidade perianal e os reflexos cutâneos anais), toque retal, protoscopia e rectossigmoidoscopia.

D. Avaliação

- Ecografia endoanal.
- Manometria anorretal.
- EMG.
- Potenciais motores evocados.
- Latência motora terminal do nervo pudendo.
- RMN.

Tratamento e prevenção

- Recomendações dietéticas: dieta equilibrada de líquidos e fluídos; reduzir cafeína; evitar alimentos potenciadores de diarreia.
- Exercício físico.
- **Fármacos:** loperamida.
- Fisioterapia do pavimento pélvico.
- Técnicas de *biofeedback*.
- Opções cirúrgicas (quando as restantes medidas não são suficientes).

Seguimento

- Monitorizar resposta ao tratamento e evolução do quadro clínico.

5. Alterações cognitivas

Definição

Défice Cognitivo Ligeiro (DCL)

- Estado clínico no qual o doente está cognitivamente afetado no domínio da memória mas não preenche critérios de demência.

Demência

- Síndrome clínica causada por uma disfunção cerebral multifocal ou difusa em que há perda prolongada de funções intelectuais previamente adquiridas e que condiciona incapacidade para as atividades de vida diária, excluindo-se síndrome confusional aguda.

Alterações cognitivas primárias

Demência de Alzheimer

- Demência mais frequente (45-60%).

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
Predomínio do défice de memória Desorientação espacio-temporal, Linguagem vazia Desleixo Alterações da personalidade Depressão	Afasia Apraxia Agnósia Défice executivo Indiferença Agitação psicomotora	Doença terminal Deterioração cognitiva global Parkinsonismo, reflexos arcaicos Incontinência de esfíncteres Disfunção autonómica

Demências vasculares

- 2ª causa de demência (30% >65 anos).
- Início agudo/subagudo.
- Evolução em degraus e flutuante (paralela a AVCs).

Demências secundárias

- Hidrocefalia de pressão normal.
- Compressão do parênquima encefálico
  - Hematomas subdurais;
  - Lesão neoplásica.
- Desmielinizantes.
- Traumáticas.
- Infecciosas.
- Endocrinometabólicas.
- Disfunção tiroideia.
- Défices nutricionais – Vitamina B12 e ácido fólico.
- Tóxicas/medicamentosas
  - Polifarmácia.
- Associadas a doenças do tecido conjuntivo.
- Associadas a doenças psiquiátricas.

Avaliação

A. Etiologia

Dependente do tipo de demência.

B. História clínica

- Tempo e forma de evolução.
- Comorbilidades médicas.
- Funções sensoriais – audição e visão.
- História farmacológica
  - Opiáceos, Benzodiazepinas, Antiepilépticos, Antipsicóticos, Antidepressivos, Antiparkinsónicos, Antihistamínicos, Betabloqueantes, Anticolinérgicos, corticoide.
- Compromisso funcional – Atividades da Vida Diária (AVD).
- Visão do familiar/cuidador.
- Comparação com a situação prévia.

C. Exame físico

Exame neurológico

- Sinais focais.
- Atividade motora anormal
  - Alterações da marcha (hidrocefalia normotensiva);
  - Tremor, bradicinesia, rigidez (doença de Parkinson).
- Reflexos arcaicos (demências frontais, fases avançadas).
- Desfrontalização (demências frontais, fases avancadas).

D. Avaliação

Escalas de rastreio da função cognitiva

- *Mini mental state examination* (MMSE).
- **Teste do relógio de Shulmman:**
  - "Desenhe um relógio e desenhe-o grande porque tem de pôr todos os números e marcar as 11 horas e 10 minutos."

Análises

- Hemograma, Bioquímica completa, Função tiroideia, Vitamina B12, Ácido fólico, Serologias VIH, Sífilis, Borrelia.

Neuroimagiologia

- Estrutural
  - **TC** – exclusão de lesão estrutural.
  - **RMN** – atrofia do lobo temporal interno e do hipocampo.

Tratamento e prevenção

- Identificar causas "reversíveis": hipotiroidismo, anemia, défice vitamínico.
- Retirar fármacos com interferência na função cognitiva.
- Controlar fatores de risco cardiovascular (demência vascular).
- Deteção (suspeita) e tratamento precoce da ansiedade e depressão reativa.
- **Terapêutica farmacológica dirigida**
  - Antidemenciais (nenhum estudo positivo no DCL)
    - Inibidores da acetilcolinesterase
      - Donepezilo
      - Rivastigmina
      - Galantamina;
  - Antagonista dos recetores NMDA (sistema glutaminérgico)
    - Memantina;
- **Terapêutica não farmacológica**
  - Estimulação cognitiva;
  - Atividades ocupacionais.

Seguimento

- Dependente de etiologia e evolução clínica.

6. Desnutrição e sarcopenia

Definição

Desnutrição: estado resultante de ingesta alimentar insuficiente, anorexia, aumento do gasto energético, perda de massa muscular e perda de peso.

Sarcopénia: perda constante e involuntária de massa muscular durante o envelhecimento traduzindo-se em incapacidade física, diminuição da qualidade de vida e, em última instância, à morte.

Avaliação

A. Etiologia

Fatores	Implicações
Fisiológicos	Alteração dos órgãos dos sentidos Xerostomia, alterações na dentição e na força da mastigação Diminuição da produção de ácido clorídrico Alterações na mobilidade
Socioeconómicos	Défice de educação nutricional, isolamento social, viuvez, pobreza
Neuropsicológicos	Depressão, alterações cognitivas
Efeitos de doenças crónicas	Neoplasias, infeções, traumatismos, inflamação, ICC, ou insuf. renal, DM II, DPOC, má absorção
Polimedicação	Iatrogenia medicamentosa

B. História clínica

Deve incluir a história da doença atual, antecedentes, história familiar, medicação e contexto socioeconómico.

Avaliar ingestão inadequada, problemas de absorção, perdas aumentadas e maior necessidade de nutrientes.

C. Exame físico

A avaliação da perda de massa gorda e/ou magra, retenção hídrica, sinais evidentes de carência macro e micronutrientes e % de perda de peso não intencional.

D. Avaliação

Ferramentas de avaliação na desnutrição

- Avaliação laboratorial: Albumina, Contagem Total de Linfócitos, Transferrina.
- Mini-Nutritional Assessment.
- Perímetro da perna (<31 cm é indicador de risco nutricional).
- *Time up and go.*

Tratamento e prevenção

- **Medidas dietéticas:** aconselha-se uma ingestão diária de proteínas.
- **Medidas farmacológicas**: suplementação com Vitamina D (se défice) – Colecalciferol 800 UI/L.
- **Exercício físico**: treino de resistência, treino aeróbio, treino de equilíbrio e treino de flexibilidade.

7. Síndrome de fragilidade

Definição

- Estado multidimensional (físico, psicológico e social) de diminuição da reserva homeostática do organismo subjacente ao envelhecimento, caracterizado por aumento da vulnerabilidade a eventos de *stress*, culminando em maior suscetibilidade a doenças e a presença de síndromes geradoras de incapacidade e dependência.

Avaliação

A. Etiologia

A etiologia é multifatorial e geradora de ciclo vicioso que exponencia o risco de fragilidade, como mostra a figura seguinte.

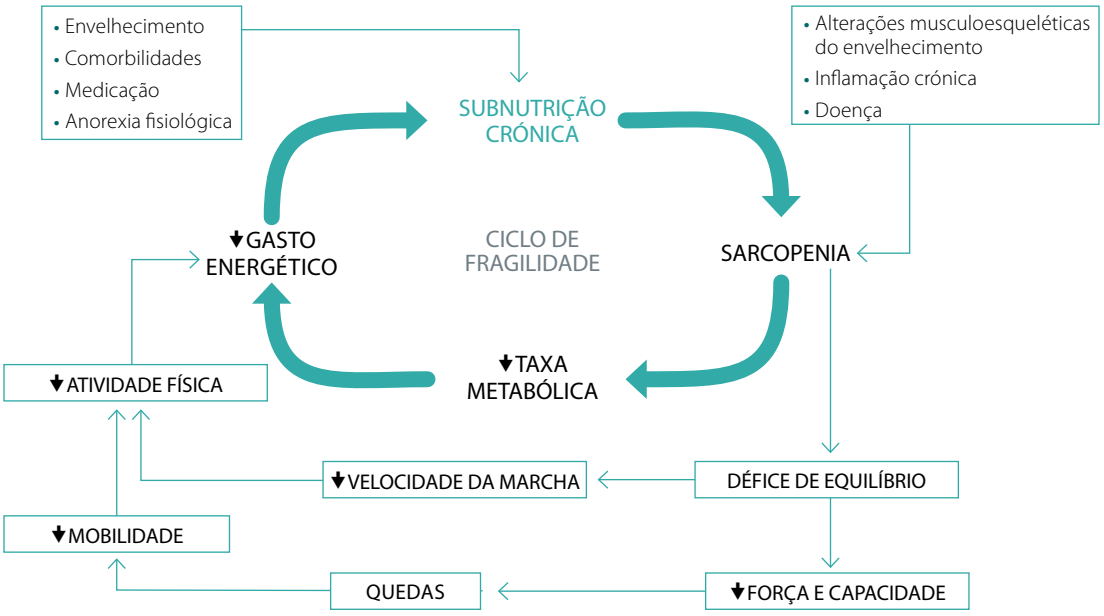


Figura 1. O ciclo da síndrome de fragilidade (Adaptado de *Fried LP, et al. L Gerontol 2001).*

B. História clínica

Incidir sobre fatores desencadeantes e evolução temporal do quadro clínico.

C. Exame físico

Categorizar estado de fragilidade do doente e avaliar consequências eventuais (ex.: quedas, detrimento cognitivo, incontinência, perda ponderal e desnutrição).

Tabela 3. Escala clínica de fragilidade. Adaptado de *K. Rockwood et al, 2004.*

1. ROBUSTO Ativo, vigoroso, muito motivado, forte; Atividade física regular; Apto para a idade.
2. BEM/SAUDÁVEL Sem sintomas de doenças ativas; Menos apto que na categoria anterior; Atividade física ocasional ou sazonal.
3. CONTROLADO Comorbilidades controladas; Sintomas das doenças controladas; Sem atividade física para além da marcha habitual.
4. VULNERÁVEL Sintomas se doença não controlados; Independente nas AVDs; Alteração da marcha (marcha lenta); Limitação funcional de acordo com os sintomas da doença; Cansaço durante o dia.

5. FRAGILIDADE LEVE

Dependente em grau reduzido nas AVDs (transporte, finanças, lides da casa que requerem mais esforço, ir às compras e preparação de refeições); Supervisão na toma de medicação; Supervisão da marcha no exterior.

6. FRAGILIDADE MODERADA

Dependente em grau moderado nas AVDs; Apoio e supervisão na marcha/subir e descer escadas dentro de casa ou necessidade de auxiliar na marcha; necessidade de ajuda e supervisão durante a noite.

7. FRAGILIDADE SEVERA

Dependente em grau elevado em todas as AVDs; Dependente do cuidador por causa física ou cognitiva; Estável e sem risco de morrer nos próximos 6 meses.

8. FRAGILIDADE MUITO SEVERA

Dependente em grau elevado em todas as AVDs; Próximo do fim de vida; Pode não recuperar de doença *minor*.

9. FRAGILIDADE TERMINAL

Próximo do fim de vida; Expectativa de vida inferior a 6 meses; Sem outra evidência de fragilidade.

FRAGILIDADE EM DOENTES COM DEMÊNCIA

O nível de fragilidade corresponde ao nível de demência. **Na demência ligeira** os sintomas incluem esquecimento de detalhes de eventos recentes, mas lembrando o evento em si, repetição da mesma questão/história e isolamento social. **Na demência moderada**, a memória recente está comprometida, embora aparentemente consiga relembrar bem os seus eventos passados. Consegue realizar o cuidado pessoal autonomamente. **Na demência grave**, não consegue realizar o cuidado pessoal sem ajuda.

D. Avaliação

1. Avaliação Geriátrica Global.
2. *Time up and go test*.
3. **Polifarmácia** (fragilidade está associada à toma de ≥5 fármacos).

Tratamento e prevenção

A. Prevenção primária

- **Exercício físico:** treino de resistência e equilíbrio, alongamentos, caminhadas, etc. (benefício demonstrado com exercícios de 30-60 min, 3 vezes por semana).
- **Alterações do estilo de vida:** cessação tabágica e etanólica, medidas anti-sedentarismo, evicção do isolamento social, etc.
- **Otimização nutricional:** adoção de dieta diversificada, identificação de défices nutricionais e respetiva suplementação.
- **Estímulo de capacidades cognitivas.**
- **Prevenção de quedas e suas complicações:** tratamento de osteoporose, uso de auxiliares de marcha, suplementação com vitamina D (se défice - Colecalciferol 800 UI/L), etc.
- **Vacinação:** vacinação contra Vírus Influenza e pneumonia pneumocócica.

B. Prevenção secundária

- **Prevenção e controlo de patologias médicas associadas a fragilidade.**
- **Revisão medicamentosa, com aplicação de critérios STOPP/START e Critérios de Beers.**
- **Identificação da presença de complicações comuns da Síndrome de Fragilidade** (quedas, detrimento cognitivo, incontinência, perda ponderal e desnutrição, polifarmácia, inatividade física, problemas visuais e auditivos, isolamento social e solidão)**, identificando eventuais causas reversíveis e elaborando planos dirigidos a cada complicação específica.**

C. Prevenção terciária

- Pretende a manutenção da qualidade de vida, consistindo na reabilitação e tratamento da dor.

Seguimento

- Monitorizar resposta aos tratamentos implementos e evolução do quadro clínico.

Critérios de Beers

Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN)

Os critérios de Beers consistem numa lista que abrange medicamentos, ou classes de medicamentos, que deviam ser evitados pelo doente idoso, independentemente do seu diagnóstico, da dose e da frequência de utilização da medicação. Na sua última atualização, que teve a colaboração da *American Geriatrics Society* (2019), face à edição de 2015 foram feitas cerca de 70 alterações das quais se destacam a remoção de 25 medicamentos ou classes de medicamentos (cuja análise detalhada pode ser feita através da leitura da totalidade do documento). Devem ser aplicados a indivíduos com 65 ou mais anos, em ambientes de cuidados agudos, ambulatório e instituições. Não são válidos para cenários de cuidados paliativos, esta lista encontra-se dividida em três categorias:

- **Medicamentos ou classes de medicamentos potencialmente inapropriadas que devem ser evitados em idosos**;
- **Medicamentos ou classes de medicamentos potencialmente inapropriadas em idosos e que são de evitar no idoso com certas doenças e síndromes**;
- **Medicamentos ou classes de medicamentos a utilizar com precaução em idosos.**

Os critérios de Beers podem ser consultados em *"American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults"*; J Am Geriatr Soc 67:674– 694, 2019. **https://doi.org/10.1111/jgs.15767.**

Critérios STOPP/START

Mariana Alves, André Rodrigues, Sara Sarmento (CHLN)

Os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate prescriptions*) consistem em 65 critérios que ajudam os investigadores e profissionais de saúde a identificar prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados. Os critérios START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) consistem em 22 critérios que ajudam a identificar potenciais omissões nas prescrições. Estes dois critérios têm que ser usados conjuntamente, uma vez que ambos permitem detetar os erros mais comuns durante a prescrição de medicamentos no idoso.

Critérios STOPP

A. Sistema cardiovascular

1. Uso prolongado de Digoxina, com dose >125 µg/dia, em doentes com função renal debilitada (aumenta risco de toxicidade);
2. Uso de diuréticos da ansa para o tratamento de edemas periféricos quando não existem sinais clínicos de insuficiência cardíaca;
3. Prescrição de diuréticos, em monoterapia, como tratamento de primeira linha para a hipertensão;
4. Uso de tiazidas em pessoas com historial de gota (pode exacerbar a gota);
5. Uso de bloqueadora beta não seletiva em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (risco de broncospasmo);
6. Uso de bloqueadores beta combinados com verapamilo;
7. Uso de diltiazem ou verapamilo na insuficiência cardíaca de grau III ou IV da NYHA (*New York Heart Association*) (risco de agravamento de insuficiência cardíaca);
8. Uso de bloqueadores dos canais de cálcio em doentes com obstipação crónica (pode exacerbar a obstipação);
9. Uso combinado de aspirina e varfarina sem o uso de antagonistas dos recetores H2 da histamina (ARH) ou inibidores da bomba de protões (alto risco de hemorragia gastrointestinal);
10. Uso de dipiridamol, como monoterapia, na prevenção secundária de doenças cardiovascular (sem evidência de eficácia);
11. Uso de AAS (ácido acetilsalicílico) em pessoas com historial de úlcera péptica, sem uso de inibidor de bomba de protões ou ARH (risco de hemorragia);
12. Dose de AAS >150 mg/dia (aumento do risco de hemorragias);
13. Uso de AAS em pessoas sem antecedentes de cardiopatia isquémica, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica ou com antecedentes de obstrução arterial;
14. Uso de AAS para tratar tonturas de origem idiopática em casos de doenças cerebrovascular;
15. Uso de varfarina, por mais de 6 meses, em casos de um primeiro episódio de trombose venosa profunda sem complicações (não existem benefícios no uso do mesmo);
16. Uso de varfarina, por mais de 12 meses, em casos de uma primeira embolia pulmonar sem complicações (não existem benefícios no uso do mesmo);
17. Uso de clopidogrel, AAS, dipiridamol ou varfarina concomitantemente com uma doença hemorrágica (alto risco de hemorragia).

B. Sistema nervoso central e fármacos psicotrópicos

1. Uso de anticolinérgicos (ATC) em pessoas com demência (risco de declínio da função cognitiva);
2. Uso de ATC em pessoas com glaucoma (possível exacerbação do glaucoma);
3. Uso de ATC em pessoas com anomalias cardíacas (efeitos pró-arrítmicos);
4. Uso de ATC em pessoas com obstipação (provável aumento da obstipação);
5. Uso de ATC concomitantemente com um fármaco opiáceo ou antagonista do cálcio (risco de obstipação grave);
6. Uso de ATC em pessoas com prostatismo ou com antecedentes de retenção urinária (risco de retenção urinária);
7. Uso prolongado (>1 mês) de benzodiazepinas (BZD) de semi-vida longa (como flurazepam, nitrazepam, clorazepato) ou BZD com metabolitos ativos (diazepam) (risco de sedação prolongada, confusão e/ou transtornos do equilíbrio);
8. Uso prolongado (>1 mês) de neurolépticos como hipnóticos de ação prolongada (risco de confusão, hipotensão e/ou queda);
9. Uso prolongada de neurolépticos (> 1 mês) em parkinsonismo (provável agravamento dos sintomas extrapiramidais);
10. Uso de fenotiazinas em pessoas com epilepsia (diminuição do limiar convulsivo do doente epilético);
11. Anticolinérgicos para tratar os efeitos secundários extrapiramidais (risco de toxicidade anticolinérgica);
12. Uso de ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina) em pessoas com historial de hiponatrémia clinicamente significativa (Hiponatrémia não iatrogénica abaixo de 130 mmol/l, nos dois meses anteriores);
13. Uso prolongado (>1 semana) de anti-histamínicos de primeira geração (ação sedativa), ou seja, difenidramina, prometazina, entre outros (risco sedação e de efeitos adversos anticolinérgicos).

C. Sistema gastrointestinal

1. Uso de difenoxilato, loperamida, opiáceos, entre outros, para o tratamento da diarreia idiopática (risco de atraso no diagnóstico, agravamento da obstrução intestinal, entre outros);
2. Uso de difenoxilato, loperamida, opiáceos para o tratamento de gastroenterite grave acompanhada de diarreia sanguinolenta ou febre elevada (risco de prolongação da infeção);
3. Uso de metoclopramida ou proclorperazina em pessoas com parkinsonismo (risco do agravamento do parkinsonismo);
4. Uso de inibidores de bomba de protões (IBP) para tratamento de úlcera péptica em dosagem terapêutica completa >8 semanas;
5. Uso de fármacos anticolinérgicos e antiespasmódicos em obstipação crónica (risco de agravamento da obstrução).

D. Sistema respiratório

1. Uso de teofilina, em monoterapia, para o tratamento de DPOC;
2. Uso de corticosteroides sistémicos em vez da inalação destes, para o tratamento da DPOC moderada a grave (exposição desnecessária aos efeitos secundários dos corticosteroides sistémicos);
3. Uso de brometo de ipratrópio em pessoas com glaucoma (pode agravar o glaucoma).

E. Sistema musculosquelético

1. Uso de AINEs em indivíduos com antecedentes de úlcera péptica ou hemorragia digestiva, exceto quando existe o uso simultâneo de antihistamínicos, IBP ou misoprostol (risco de ressurgimento da úlcera péptica);
2. Uso de AINEs em pessoas com hipertensão moderada a grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: ≥180/110 mmHg) (risco de agravamento da hipertensão);
3. Uso de AINEs em casos de insuficiência cardíaca (risco de agravamento da mesma);
4. Uso prolongado de AINEs (>3 meses) para o alívio da dor articular em casos de artroses (em substituição, os analgésicos simples são preferíveis uma vez que são igualmente eficazes no alívio da dor);
5. Uso, em simultâneo, de varfarina e AINEs (risco de hemorragia digestiva);
6. Uso de AINEs em casos de insuficiência renal crónica (IR) (risco de deterioração da função renal);
7. Uso prolongado de corticosteroides (>3 meses), em monoterapia, para o tratamento de artrite reumatoide ou artrose (risco de efeitos secundários sistémicos graves associados a esta terapia);
8. Uso de AINEs ou colchicina de forma prolongada para o tratamento crónico da gota, em vez da utilização de alopurinol, quando não existe contraindicação para o seu uso (o alopurinol é um fármaco profilático de primeira linha no tratamento da gota).

F. Sistema urinário

1. Uso de fármacos antimuscarínicos para a bexiga em indivíduos com demência (aumento do risco de confusão e agitação);
2. Uso de antimuscarínicos para a bexiga em pessoas com glaucoma crónico (risco de exacerbação do glaucoma);
3. Uso de antimuscarínicos para a bexiga em pessoas com obstipação crónica (risco de agravamento da mesma);
4. Uso de antimuscarínicos para a bexiga em casos de prostatismo crónico (risco de retenção urinária);
5. Uso de fármacos bloqueadores alfa em homens com incontinência urinária frequente - ≥1 episódios de incontinência por dia - (risco de agravamento da incontinência urinária).

G. Sistema endócrino

1. Uso de glibenclamida ou clorpropamida em indivíduos com diabetes tipo II (risco de hipoglicémia prolongada);
2. Uso de bloqueadores beta em casos de diabetes *mellitus* com episódios frequentes de hipoglicemia – um ou mais episódios por mês (risco de dissimulação dos sintomas hipoglicemia);
3. Uso de estrogénios em indivíduos com historial de cancro da mama ou tromboembolismo venoso (aumento do risco de recorrência).

H. Fármacos com efeitos adversos em pessoas com elevado risco de queda

1. Uso de BZD (a ação sedativa pode reduzir a sensibilidade e diminuir o equilíbrio);
2. Uso de neurolépticos (podem provocar dispraxia, parkinsonismo);
3. Uso de anti-histamínicos de primeira geração (a ação sedante pode reduzir a sensibilidade);
4. Uso de vasodilatadores que provocam hipotensão em pessoas com hipotensão postural persistente (risco de quedas);
5. Uso de opiáceos de longa duração de ação em indivíduos com alto risco de queda (risco de sonolência, hipotensão postural ou tonturas).

I. Fármacos analgésicos

1. Uso de opioides potentes com longa duração de ação (como morfina ou fentanilo) como tratamento de primeira linha para dor leve a moderada;
2. Uso de opiáceos, por um período superior a 2 semanas, em pessoas com obstipação crónica sem uso simultâneo de laxantes (risco de obstipação grave);
3. Uso de opiáceos de longa duração de ação em indivíduos com demência, exceto quando estão indicadas em cuidados paliativos.

J. Classes de fármacos duplicados

Qualquer prescrição médica que inclua dois fármacos da mesma classe como, por exemplo, opiáceos, AINEs, diuréticos da ansa, IECAs, entre outros (deve otimizar-se a monoterapia dentro de uma classe de fármacos antes de se considerar uma troca por outra classe de fármaco). Excluem-se as prescrições duplicadas de fármacos necessários como, por exemplo, agonistas β-2 de curta e longa duração de ação para o tratamento de DPOC e asma ou a utilização de opiáceos para atenuar a dor eruptiva em doentes oncológicos.

Critérios START

A. Sistema cardiovascular

1. Uso de varfarina em casos de fibrilhação auricular crónica;
2. Uso de AAS na presença de fibrilhação auricular crónica, quando a varfarina está contraindicada;
3. Uso de AAS e clopidogrel em idosos com antecedentes de doença aterosclerótica coronária, cerebral ou arterial periférica;
4. Tratamento hipertensivo quando a pressão arterial sistólica é superior a 160 mmHg;
5. Uso de estatinas em pessoas com antecedentes de doença aterosclerótica coronária, cerebral ou arterial periférica, quando a situação funcional do doente seja de independência para as atividades básicas diárias e esperança de vida superior a 5 anos;
6. Uso de IECA em casos de insuficiência cardíaca crónica;
7. Uso de IECA após um enfarte agudo do miocárdio;
8. Uso bloqueadora beta em casos de angina do peito crónica estável.

B. Sistema respiratório

1. Uso de agonista beta-2 ou anticolinérgico (inalação) para o tratamento de asma ou DPOC leve a moderada;
2. Uso de corticosteroides (inalação) no tratamento de asma ou DPOC modera a grave, quando a FEV1 (volume expiratório forçado no 1o segundo) é inferior a 50%;
3. Uso de oxigenoterapia domiciliar contínua em casos de insuficiência respiratória tipo 1 (pO_2 < 8,0 kPa [60 mmHg], pCO_2 < 6,5 kPa [49 mmHg]) ou tipo 2 (pO_2 < 8,0 kPa [60 mmHg], pCO_2 > 6,5 kPa [49 mmHg]).

C. Sistema nervoso central

1. Uso de levodopa em indivíduos que apresentem doença de Parkinson idiopática com comprometimento funcional e consequente incapacidade;
2. Uso de antidepressivos em idosos que apresentem sintomas depressivos moderados a grave, durante pelo menos três meses.

D. Sistema gastrointestinal

1. Uso de IBP em casos de refluxo gastroesofágica grave ou estenose péptica que necessite dilatação;
2. Uso de suplementos de fibra em casos de diverticulite sintomática crónica associada a obstrução.

E. Sistema musculosquelético

1. Uso de fármacos antirreumáticos em casos de artrite reumatoide ativa moderada a grave, com duração superior a 12 semanas;
2. Uso de fármacos contendo bifosfonatos em doentes que tomam corticosteroides orais em terapêutica de manutenção;
3. Uso de suplemento de cálcio e vitamina D em indivíduos com osteoporose (evidência radiográfica, fratura por fragilidade óssea ou cifose dorsal adquirida).

F. Sistema endócrino

1. Uso de metformina em casos de diabetes *mellitus* tipo 2 com síndrome metabólica (na ausência de insuficiência renal);
2. Uso IECA ou ARA II (antagonistas dos recetores da angiotensina II) em casos de diabetes com nefropatia;
3. Uso de antiagregantes plaquetários em indivíduos com diabetes *mellitus*, no caso de coexistir um ou mais fatores de risco vascular (hipertensão, hipercolesterolemia, consumo de tabaco, entre outros);
4. Uso de estatinas em casos de diabetes *mellitus*, no caso de coexistirem um ou mais fatores de risco vascular.

NUTRIÇÃO

Rastreio e Avaliação Nutricional

Ricardo Marinho (CHUP)*, Ana Pessoa* (CHMA)

Rastreio nutricional

É um processo simples e rápido que permite detetar doentes desnutridos ou em risco de desnutrição. O rastreio deve ser efetuado por rotina na primeira consulta e deverá ser repetido regularmente, em intervalos de tempo dependentes do risco avaliado inicialmente.

A maior parte das ferramentas validadas avaliam 4 pontos essenciais: perda de peso recente, aporte alimentar recente, Índice de Massa Corporal (IMC) atual e gravidade da doença aguda/crónica.

Existem várias ferramentas disponíveis:

- *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) - ***http://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/portuguese/must-toolkit.pdf***;
- *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002);
- *Mini Nutritional Assessment* (MNA) secção de triagem- ***http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_portuguese.pdf*** ;
- *Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form* - (PG-SGA *SF)* - ***http://pt-global.org/.***

Independentemente da ferramenta utilizada, os doentes identificados como estando em risco nutricional devem ser sujeitos a uma avaliação nutricional.

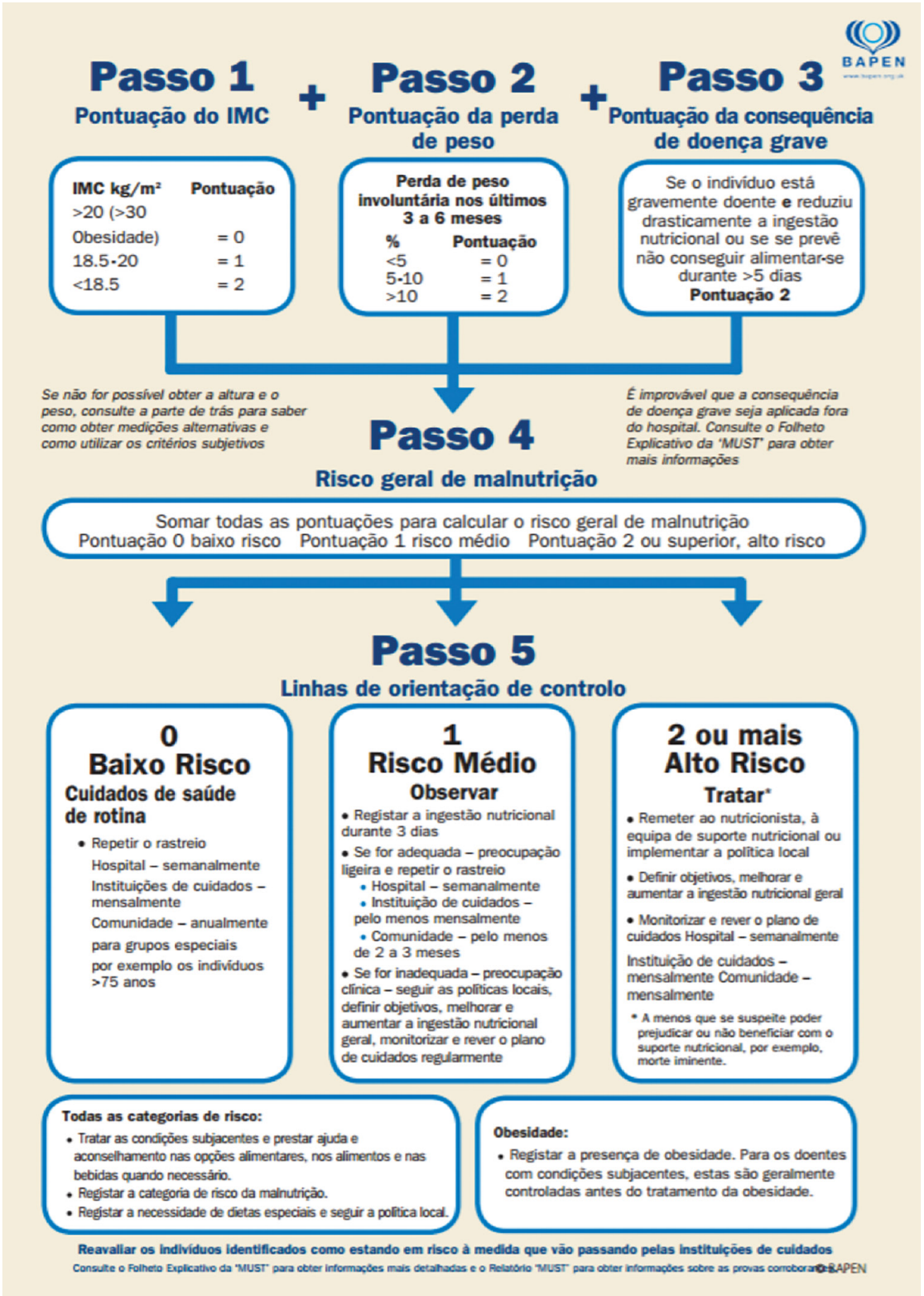
Avaliação nutricional

É um processo diagnóstico, que permite caraterizar o grau de desnutrição e o risco de complicações associadas. É um processo mais complexo que o rastreio nutricional. Deve ser o caminho seguinte a tomar quando se deteta um doente desnutrido ou em risco de desnutrição. A avaliação e posterior abordagem deve ser feita pelo Nutricionista.

A avaliação nutricional envolve uma história e exame físico metódico, com avaliação de fatores que levaram à desnutrição, perda de peso, apetite, sintomas gastrointestinais, febre, medicação habitual, história da dieta, avaliação funcional, gasto energético, disfunção física e mental, força muscular, testes laboratoriais (como avaliação de níveis de proteínas, iões, vitaminas) e balanço hídrico.

Existem ferramentas que, além de fazerem o rastreio nutricional inicial, permitem posteriormente fazer avaliação nutricional, e são o PG-SGA e o MNA (Avaliação Global).

Destas ferramentas uma das mais completas é o *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA). Esta demonstrou ser uma preditora independente de sobrevida em diversos estudos. Esta inclui quatro componentes preenchidos pelo doente relativos ao peso, ingestão alimentar, sintomas com impacto nutricional e capacidade funcional. Além destas componentes, também engloba tópicos relativos a comorbilidades que aumentem necessidades energéticas e faz um exame físico simples focado no estado nutricional do doente (vídeos exemplificativos no site). As categorias de avaliação global fornecem uma avaliação geral do estado nutricional, classificando os doentes como bem nutridos, moderadamente desnutridos ou em risco de desnutrição, ou gravemente desnutrido. A pontuação total é a base da triagem para intervenção multidisciplicar e prescrição de recomendações nutricionais.


BAPEN
Passo 1
Pontuação do IMC
+
Passo 2
Pontuação da perda de peso
+
Passo 3
Pontuação da consequência de doença grave
IMC kg/m² Pontuação
>20 (>30 Obesidade) = 0
18.5-20 = 1
<18.5 = 2
Perda de peso involuntária nos últimos 3 a 6 meses
% Pontuação
<5 = 0
5-10 = 1
>10 = 2
Se o indivíduo está gravemente doente e reduziu drasticamente a ingestão nutricional ou se se prevê não conseguir alimentar-se durante >5 dias
Pontuação 2
Se não for possível obter a altura e o peso, consulte a parte de trás para saber como obter medições alternativas e como utilizar os critérios subjetivos
É improvável que a consequência de doença grave seja aplicada fora do hospital. Consulte o Folheto Explicativo da 'MUST' para obter mais informações
Passo 4
Risco geral de malnutrição
Somar todas as pontuações para calcular o risco geral de malnutrição
Pontuação 0 baixo risco Pontuação 1 risco médio Pontuação 2 ou superior, alto risco
Passo 5
Linhas de orientação de controlo
0
Baixo Risco
Cuidados de saúde de rotina
• Repetir o rastreio
Hospital – semanalmente
Instituições de cuidados – mensalmente
Comunidade – anualmente
para grupos especiais
por exemplo os indivíduos >75 anos
1
Risco Médio
Observar
• Registar a ingestão nutricional durante 3 dias
• Se for adequada – preocupação ligeira e repetir o rastreio
• Hospital – semanalmente
• Instituição de cuidados – pelo menos mensalmente
• Comunidade – pelo menos de 2 a 3 meses
• Se for inadequada – preocupação clínica – seguir as políticas locais, definir objetivos, melhorar e aumentar a ingestão nutricional geral, monitorizar e rever o plano de cuidados regularmente
2 ou mais
Alto Risco
Tratar*
• Remeter ao nutricionista, à equipa de suporte nutricional ou implementar a política local
• Definir objetivos, melhorar e aumentar a ingestão nutricional geral
• Monitorizar e rever o plano de cuidados Hospital – semanalmente
Instituição de cuidados – mensalmente Comunidade – mensalmente
* A menos que se suspeite poder prejudicar ou não beneficiar com o suporte nutricional, por exemplo, morte iminente.
Todas as categorias de risco:
• Tratar as condições subjacentes e prestar ajuda e aconselhamento nas opções alimentares, nos alimentos e nas bebidas quando necessário.
• Registar a categoria de risco da malnutrição.
• Registar a necessidade de dietas especiais e seguir a política local.
Obesidade:
• Registar a presença de obesidade. Para os doentes com condições subjacentes, estas são geralmente controladas antes do tratamento da obesidade.
Reavaliar os indivíduos identificados como estando em risco à medida que vão passando pelas instituições de cuidados
Consulte o Folheto Explicativo da "MUST" para obter informações mais detalhadas e o Relatório "MUST" para obter informações sobre as provas corroborantes
BAPEN

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Table 1: Initial screening		Yes	No
1	Is BMI <20,5?		
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?		
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?		
4	Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy)		

Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.
No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screening at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

Table 2: Final screening			
Impaired nutritional status		**Severity of disease (≈ increase in requirements)**	
Absent **Score 0**	Normal nutritional status	Absent **Score 0**	Normal nutritional requirements
Mild **Score 1**	Wt loss >5% in 3 mths or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week.	Mild **Score 1**	Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*. *Chronic hemodialysis, diabetes, oncology.*
Moderate **Score 2**	Wt loss >5% in 2 mths or BMI 18.5 - 20.5 + impaired general condition or Food intake 25-50% of normal requirement in preceding week	Moderate **Score 2**	Major abdominal surgery* Stroke* *Severe pneumonia, hematologic malignancy.*
Severe **Score 3**	Wt loss >5% in 1 mth (>15% in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe **Score 3**	Head injury* Bone marrow transplantation* *Intensive care patients (APACHE>10).*
Score:	+	**Score:**	**= Total score:**
Age	if ≥ 70 years: add 1 to total score above		**= age-adjusted total score:**

Score ≥3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated

Score < 3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

NRS-2002 is based on an interpretation of available randomized clinical trials.
* indicates that a trial directly supports the categorization of patients with that diagnosis. Diagnoses shown in *italics* are based on the prototypes given below.

Nutritional risk is defined by the present **nutritional status** and risk of impairment of present status, due to **increased requirements** caused by stress metabolism of the clinical condition.

A nutritional care plan is indicated in all patients who are
1) severely undernourished (score =3),
2) severely ill (score = 3),
3) moderately undernourished + mildly ill (score 2 +1), or
4) mildly undernourished + moderately ill (score 1 + 2).

Prototypes for severity of disease
Score = 1: a patient with chronic disease, admitted to hospital due to complications. The patient is weak but out of bed regularly. Protein requirement is increased, but can be covered by oral diet or supplements in most cases.
Score = 2: a patient confined to bed due to illness, e.g. following major abdominal surgery. Protein requirement is substantially increased, but can be covered, although artificial feeding is required in many cases.
Score = 3: a patient in intensive care with assisted ventilation etc. Protein requirement is increased and cannot be covered even by artificial feeding. Protein breakdown and nitrogen loss can be significantly attenuated.

Mini Nutritional Assessment
MNA®

Nestlé Nutrition Institute

Apelido: Nome:

Sexo: Idade: Peso, kg: Altura, cm: Data:

Responda à secção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção "triagem".
Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem

A Nos últimos três meses houve diminuição da ingesta alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?
0 = diminuição grave da ingesta
1 = diminuição moderada da ingesta
2 = sem diminuição da ingesta ☐

B Perda de peso nos últimos 3 meses
0 = superior a três quilos
1 = não sabe informar
2 = entre um e três quilos
3 = sem perda de peso ☐

C Mobilidade
0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
2 = normal ☐

D Passou por algum *stress* psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?
0 = sim 2 = não ☐

E Problemas neuropsicológicos
0 = demência ou depressão graves
1 = demência ligeira
2 = sem problemas psicológicos ☐

F Índice de Massa Corporal = peso em kg / (estatura em m)^2
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) ☐☐
12-14 pontos: estado nutricional normal
8-11 pontos: sob risco de desnutrição
0-7 pontos: desnutrido
Para uma avaliação mas detalhada, continue com as perguntas G-R

Avaliação global

G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital)
1 = sim 0 = não ☐

H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?
0 = sim 1 = não ☐

I Lesões de pele ou escaras?
0 = sim 1 = não ☐

J Quantas refeições faz por dia?
0 = uma refeição
1 = duas refeições
2 = três refeições ☐

K O doente consome:
- pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)? sim ☐ não ☐
- duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? sim ☐ não ☐
- carne, peixe ou aves todos os dias? sim ☐ não ☐

0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim»
0.5 = duas respostas «sim»
1.0 = três respostas «sim» ☐.☐

L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas?
0 = não 1 = sim ☐

M Quantos copos de líquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia?
0.0 = menos de três copos
0.5 = três a cinco copos
1.0 = mais de cinco copos ☐.☐

N Modo de se alimentar
0 = não é capaz de se alimentar sozinho
1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade ☐

O O doente acredita ter algum problema nutricional?
0 = acredita estar desnutrido
1 = não sabe dizer
2 = acredita não ter um problema nutricional ☐

P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde?
0.0 = pior
0.5 = não sabe
1.0 = igual
2.0 = melhor ☐.☐

Q Perímetro braquial (PB) em cm
0.0 = PB < 21
0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22
1.0 = PB > 22 ☐.☐

R Perímetro da perna (PP) em cm
0 = PP < 31
1 = PP ≥ 31 ☐

Avaliação global (máximo 16 pontos) ☐☐.☐
Pontuação da triagem ☐☐.☐
Pontuação total (máximo 30 pontos) ☐☐.☐

Avaliação do Estado Nutricional

de 24 a 30 pontos	☐	estado nutricional normal
de 17 a 23,5 pontos	☐	sob risco de desnutrição
menos de 17 pontos	☐	desnutrido

References
1. Vellas B, Villars H, Abellan G, *et al.* Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:456-465.
2. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront.* 2001; 56A: M366-377
3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:466-487.

® Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

Para maiores informações: www.mna-elderly.com

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment
[Avaliação Global Subjetiva – Preenchida Pelo Doente]
PG-SGA

História: As caixas 1-4 foram feitas para serem preenchidas pelo doente.
[As caixas 1-4 constituem a versão PG-SGA *Short Form*]

Identificação do doente:

1. Peso:

Resumo do meu peso atual e recente:

Atualmente peso cerca de _____kg

A minha altura é _____cm

Há 1 mês pesava cerca de _____kg

Há 6 meses pesava cerca de _____kg

Durante as duas últimas semanas o meu peso:

☐ diminuiu (1) ☐ ficou igual (0) ☐ aumentou (0)

Caixa 1 ☐
Indicar somatório (Ver folha de trabalho 1)

2. Ingestão alimentar: No **último mês**, comparando com o habitual, eu classificaria a minha alimentação como:

☐ igual (0)

☐ mais que o habitual (0)

☐ menos que o habitual (1)

Eu agora como:

☐ *comida normal* mas em menor quantidade (1)

☐ poucos alimentos sólidos (2)

☐ apenas alimentos líquidos (3)

☐ apenas suplementos nutricionais (3)

☐ muito pouca quantidade de qualquer alimento (4)

☐ apenas alimentação por sonda ou pela veia (0)

Caixa 2 ☐
Indicar valor mais alto

3. Sintomas: Durante as duas últimas semanas, tenho tido problemas que me impediram de comer o suficiente (**assinalar todos os aplicáveis**):

☐ não tive problemas em comer (0)

☐ não tive apetite, não me apeteceu comer (3)

☐ náuseas (enjoos) (1)

☐ obstipação (prisão de ventre) (1)

☐ feridas na boca (2)

☐ alimentos têm agora um sabor estranho ou não têm sabor (1)

☐ dificuldades em engolir (2)

☐ dor; onde? (3) _____

☐ outros*: (1) _____

*ex. depressão, problemas dentários ou financeiros, etc.

☐ vómitos (3)

☐ diarreia (3)

☐ boca seca (1)

☐ os cheiros incomodam-me (1)

☐ sinto-me cheio depressa (1)

☐ cansaço (fadiga) (1)

Caixa 3 ☐
Indicar somatório

4. Atividades e capacidade funcional:

Relativamente ao mês passado, eu classificaria a minha atividade como:

☐ normal sem limitações e sou capaz de fazer a minha vida diária (0)

☐ não estou normal, mas sou capaz de fazer grande parte das minhas atividades diárias habituais (1)

☐ não me sinto capaz de realizar a maioria das minhas atividades e fico na cama ou sentado menos de metade do dia (2)

☐ sou capaz de realizar poucas atividades e passo a maior parte do dia na cama ou sentado (3)

☐ passo a maior parte do tempo na cama (3)

Caixa 4 ☐
Indicar valor mais alto

O restante questionário será preenchido pelo seu nutricionista, médico ou enfermeiro. Obrigado.

Somatório das caixas 1 a 4 ☐ **A**

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v03.22.15
Portugal 15-003 v07.17.15
***Email*: faithotterymdphd@aol.com ou info@pt-global.org**

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)
Avaliação Global Subjetiva – Preenchida Pelo Doente

Somatório das caixas 1 a 4 (Ver página 1) ☐ A

Folha de Trabalho 1 - Pontuação da perda de peso

Para determinar a pontuação usar o valor do peso de há 1 mês, se disponível. Usar o valor de há 6 meses apenas quando não existe o de há 1 mês. Usar os pontos abaixo para pontuar a variação de peso e adicionar 1 ponto extra se o doente tiver perdido peso durante as duas últimas semanas. Registar a pontuação total na caixa 1 da PG-SGA.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
≥ 10%	4	≥ 20%
5 - 9,9%	3	10 - 19,9%
3 - 4,9%	2	6 - 9,9%
2 - 2,9%	1	2 - 5,9%
0 - 1,9%	0	0 - 1,9%

$$\frac{\text{P anterior} - \text{P atual}}{\text{P anterior}} \times 100$$

Pontuação da Folha de Trabalho 1 ☐

Folha de Trabalho 2 – Patologias e a sua relação com as necessidades nutricionais

Todos os diagnósticos relevantes (especificar) _____

Estadiamento da doença primária (assinale se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____

A pontuação é calculada adicionando um ponto por cada uma das seguintes condições clínicas que o doente apresente:

☐ Cancro ☐ SIDA ☐ Caquexia Cardíaca ou Pulmonar ☐ Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fístula
☐ Existência de traumatismo ☐ Idade superior a 65 anos ☐ Insuficiência Renal Crónica

Pontuação da Folha de Trabalho 2 ☐ B

Folha de Trabalho 3 - Necessidades metabólicas

A pontuação para o *stress* metabólico é determinada por um número de variáveis que estão associadas ao aumento das necessidades proteicas e calóricas. Nota: A pontuação desta folha de trabalho resulta de um somatório dos pontos relativos à febre ou à duração da febre (o valor mais elevado destas duas variáveis) e relativos aos corticosteroides, de forma a que um doente que tem de febre 38,8ºC (3 pontos) há menos de 72 horas (1 ponto) e está em tratamento com 10mg de prednisona (2 pontos) totalizaria 5 pontos.

	Sem *Stress* (0 pts)	Baixo *Stress* (1 pt)	*Stress* Moderado (2 pts)	*Stress* Elevado (3 pts)
Febre	Sem febre	>37,2 e <38,3ºC	≥38,3 e <38,8ºC	≥38,8ºC
Duração da febre	Sem febre	<72 horas	72 horas	>72 horas
Corticosteroides	Sem corticoterapia	Dose baixa (<10mg equival. prednisona/dia)	Dose moderada (≥10 a <30mg equival. prednisona/dia)	Dose elevada (≥30mg equival. prednisona/dia)

Pontuação da Folha de Trabalho 3 ☐ C

Folha de Trabalho 4 - Exame físico

O exame físico inclui uma avaliação subjetiva de 3 aspetos da composição corporal: músculo, gordura e fluídos. Uma vez que é subjetivo, cada item deste exame é cotado pelo grau de défice. Embora subjetivo, o impacto do défice muscular é superior ao da gordura. Definição das categorias: 0 = sem défice, 1+ = défice ligeiro, 2+ = défice moderado, 3+ = défice grave. A pontuação do défice destes três aspetos não é somatória mas é usada para determinar clinicamente o grau global de défice (ou de edema).

Estado do compartimento muscular:	Sem défice	Défice ligeiro	Défice mod.	Défice grave
Região temporal (músculos temporais)	0	1+	2+	3+
Clavículas (peitorais e deltóides)	0	1+	2+	3+
Ombros (deltóides)	0	1+	2+	3+
Músculos interósseos	0	1+	2+	3+
Omoplata (*latíssimus dorsi*, trapézio, deltóide)	0	1+	2+	3+
Coxa (quadricípedes)	0	1+	2+	3+
Gémeos (*gastrocnemius*)	0	1+	2+	3+
Classificação do estado muscular global	**0**	**1+**	**2+**	**3+**
Reservas de gordura:				
Gordura periorbitária	0	1+	2+	3+
Prega tricipital	0	1+	2+	3+
Gordura adjacente às costelas inferiores	0	1+	2+	3+
Classificação do défice global de gordura	**0**	**1+**	**2+**	**3+**

Estado de fluídos:	Sem edema	Edema ligeiro	Edema mod.	Edema grave
Edema do tornozelo	0	1+	2+	3+
Edema do sacro	0	1+	2+	3+
Ascite	0	1+	2+	3+
Classificação do estado de fluídos global	**0**	**1+**	**2+**	**3+**

O impacto do défice muscular prevalece sobre o da gordura e o edema.

A pontuação do exame físico é determinada pela classificação subjetiva global do défice corporal.
Sem défice = 0 pontos
Défice ligeiro = 1 ponto
Défice moderado = 2 pontos
Défice grave = 3 pontos

Pontuação da Folha de Trabalho 4 ☐ D

Folha de Trabalho 5 - Categorias de avaliação global da PG-SGA

A Avaliação Global é subjetiva e pretende refletir uma apreciação qualitativa das Caixas 1-4 e da Folha de Trabalho 4 (Exame Físico). Assinale em cada item e, conforme os resultados obtidos, selecione o Estádio (A, B ou C).

	☐ Estádio A **Bem nutrido**	☐ Estádio B **Moderadamente desnutrido OU em risco de desnutrição**	☐ Estádio C **Gravemente desnutrido**
Peso	Sem perda de peso OU aumento recente de peso (sem edema)	≤5% perda de peso em 1 mês (ou ≤10% em 6 meses) OU perda de peso progressiva	>5% perda de peso em 1 mês (ou >10% em 6 meses) OU perda de peso progressiva
Ingestão alimentar	Sem défice OU melhoria recente significativa	Diminuição clara da ingestão	Diminuição grave da ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhuns OU melhoria recente significativa permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas com impacto nutricional (caixa 3)	Presença de sintomas com impacto nutricional (caixa 3)
Capacidade funcional	Sem défice OU melhoria recente significativa	Défice funcional moderado OU deterioração recente	Défice funcional grave OU deterioração recente significativa
Exame físico	Sem défice OU défice crónico mas com melhoria clínica recente	Evidência de depleção ligeira ou moderada de massa muscular e/ou tónus muscular à palpação e/ou gordura subcutânea	Sinais claros de desnutrição (ex. depleção grave de massa muscular, gordura e possível edema)

AVALIAÇÃO GLOBAL
Estádio A, B ou C ☐
Ver Folha de Trabalho 5

PONTUAÇÃO TOTAL DA PG-SGA
(Pontuação numérica total de A + B + C + D) ☐
Ver Recomendações de triagem nutricional

Recomendações de triagem nutricional:

A pontuação total da PG-SGA é usada para determinar a intervenção nutricional individualizada incluindo o aconselhamento ao doente e família, o controlo de sintomas (incluindo intervenções farmacológicas) e a seleção da intervenção nutricional apropriada (através de alimentos, suplementos nutricionais, nutrição entérica ou parentérica).

A 1ª linha de intervenção nutricional corresponde a um controlo ótimo de sintomas.

Triagem de acordo com a pontuação total da PG-SGA:

0 – 1 Não é necessário intervenção nutricional de momento. Reavaliar regularmente e por rotina durante o tratamento;
2 – 3 Aconselhamento ao doente e família por um nutricionista, enfermeiro ou outros clínicos, com intervenção farmacológica, tal como indicado na caixa 3 (Sintomas) e por resultados laboratoriais, conforme apropriado;
4 – 8 Requer intervenção nutricional por nutricionista em conjunto com o enfermeiro ou médico conforme indicado na caixa 3 (Sintomas);
≥ 9 Indica uma necessidade crítica para um melhor controlo dos sintomas e/ou intervenção nutricional.

Assinatura do clínico: _____ Data ___/___/_____

Avaliação Global Subjetiva – Preenchida pelo Doente (PG-SGA). Traduzido, adaptado e validado para população portuguesa de *Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment* PG-SGA (©FD Ottery, 2005, 2006, 2015) Portugal 15-003 v07.17.15, com permissão e colaboração de Dr. Faith Ottery, MD, PhD. *Email*: info@pt-global.org

Doença Crónica Associada à Adiposidade

Ricardo Marinho (CHUP), *Ana Pessoa* (CHMA)

Definição

Em Dezembro de 2016 a AACE/ACE (*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*) introduziu um novo termo para Obesidade que redefine o termo de diagnóstico médico para a obesidade, desta forma dando ênfase apenas aos efeitos patofisiológicos do excesso de peso. O termo "adiposidade" define as anormalidades na massa, distribuição e/ou função do tecido adiposo, enquanto a expressão "doença crónica" destaca complicações associadas como hipertensão, diabetes e apneia do sono, que aumentam a morbilidade e mortalidade. O principal objetivo terapêutico passa a ser uma melhoria das complicações associadas ao excesso de tecido adiposo e não a redução do peso.

A tabela subsequente mostra uma relação entre classificação de excesso de peso/obesidade e risco de comorbidades.

Tabela 1. Classificação de Excesso de Peso e Obesidade de acordo com Indice de Massa Corporal (IMC) e Perimetro Abdominal e associação com Comorbidades.

Classificação	IMC		Perímetro Abdominal	
	IMC (Kg/m^2)	Risco de comorbidades	Perímetro Abdominal e Risco de Comorbidades	
			♂ <102 cm ♀ <88 cm	♂ >102 cm ♀ >88 cm
Baixo Peso	<18,5	Baixo, mas outros perigos	–––	–––
Peso ideal	18,5 - 24,9	Médio	–––	–––
Excesso de Peso	25 - 29,9	Aumentado	Aumentado	Alto
Obesidade grau 1	30 - 34,9	Moderado	Alto	Muito alto
Obesidade grau 2	35 - 39,9	Severo	Muito alto	Muito alto
Obesidade grau 3	≥40	Muito severo	Extremamente alto	Extremamente alto

Em todos os doentes deverá ser realizado um cálculo de índice de massa corporal (IMC) anual, sendo que valores superiores a 25 deverão promover o início de estudo relativo a excesso de peso e obesidade. Quanto a avaliação do risco de comorbilidades relacionado com adiposidade, o perímetro abdominal devera ser medido em todos os doentes com IMC <35 kg/m^2.

Rastreio a efetuar

Todos os doentes com excesso de peso, obesidade, ou que apresentem aumento progressivo de peso deverão efetuar os seguintes rastreios anuais:

1. **Pré-diabetes e Diabetes *mellitus* Tipo 2** – perímetro abdominal, glicemia em jejum, HbA1c, tensão arterial e perfil lipídico incluindo triglicerídeos e cHDL;
2. **Dislipidemia** – perfil lipídico com triglicerídeos, cHDL, cLDL calculcado, colesterol total e colesterol não-HDL;
3. **HTA** – medicação de tensão arterial;
4. **Esteatohepatite não alcoólica** – perfil hepático e se alteração deverá ser realizada avaliação imagiológica;
5. **Síndrome do ovário poliquístico** – todas as mulheres na pré-menopausa deverão ser avaliadas através de história clínica e exame físico;
6. **Infertilidade feminina** – deverá ser feito aconselhamento a todas as mulheres relativamente ao risco aumentado de infertilidade e redução de eficácia de técnicas de reprodução medicamente assistidas na obesidade.

7. **Hipogonadismo masculino** – todos os homens deverão ser avaliados através de historia clínica e exame físico, e se necessários níveis de testosterona;
8. **Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono** – avaliação com história clínica e exame objetivo, e se necessário estudo polissonográfico;
9. **Síndrome de hiperreatividade brônquica** – avaliação com história clínica e exame objetivo, e se necessário espirometria;
10. **Incontinência urinária de esforço** – avaliação com história clínica;
11. **Doença refluxo gastroesofágico** – avaliação com história clínica, e endoscopia se houver falência com tratamento médico;
12. **Depressão** - avaliação com história clínica.

Alvo terapêutico

Tabela 2. Alvo terapêutico conforme comorbidade e objetivos.

Componente antropométrica	Componente clínica	Intervenção/alvo terapêutico em termos de perda de peso	Objetivos terapêuticos
Prevenção Primária			
IMC <25 35 kg/m²	Inidivíduos em risco de desenvolver obesidade devido a hábitos nefastos para a saúde e devido a contexto social	IMC anual Plano alimentar Aumentar atividade física	• Reduzir incidência de obesidade
Prevenção Secundária			
Excesso de Peso			
IMC 25 - 29,9 35 kg/m²	Sem complicações	Prevenir aumento progressivo de peso Perder peso	• Prevenir progressão para obesidade • Prevenir desenvolvimento de complicações
Obesidade			
IMC >30 35 kg/m²	Sem complicações	Perda de peso	• Prevenir desenvolvimento de complicações
Prevenção Terciária			
Excesso de Peso ou Obesidade			
IMC >25	Síndrome metabólica	10%	Prevenção de DM tipo 2
	Pré-diabetes	10%	Prevenção de DM tipo 2
	DM tipo 2	5-15%	• Redução da HbA1c • Redução do uso de ADO • Remissão da DM (principalmente se de curta duração)
	Dislipidemia	5-15%	• Redução de TG • Aumento cHDL • Redução de colesterol não HDL
	Hipertensão	5-15%	• Redução da TA sistólica e diastólica • Redução de medicação anti-hipertensora
	Doença hepática Esteatose Esteatohepatite	 5% ou mais 10-40%	 • Redução de lípidos intrahepáticos • Redução da inflamação e da fibrose
	Síndrome do ovário poliquístico	5-15%	• Ovulação • Regulação dos ciclos menstruais • Redução do hirsutismo • Melhoria da resistência periférica de insulina • Redução dos níveis de andrógenos
	Infertilidade feminina	10% ou mais	• Ovulação • Gravidez
	Hipogonadismo masculino	5-10%	• Aumento da testosterona sérica

Componente antropométrica	Componente clínica	Intervenção/alvo terapêutico em termos de perda de peso	Objetivos terapêuticos
IMC >25	Síndrome de apneia obstrutiva do sono	7-11%	• Melhoria da sintomatologia • Redução do índice de apneia/hipopneia
	Síndrome de hiperreatividade brônquica	7% ou mais	• Melhoria da sintomatologia Melhoria do FEV1
	Osteoartrite	>10% ou 5-10% se associado a exercício	• Melhoria da função • Melhoria da sintomatologia
	Incontinência urinária de esforço	5-10%	• Redução da frequência dos episódios de incontinência
	Doença do refluxo gastroesofágico	10% ou mais	• Redução da sintomatologia ou da sua gravidade
	Depressão	Incerta	• Redução da sintomatologia • Redução dos *scores* de depressão

IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes *mellitus*; ADO: Antidiabéticos orais; TG: Triglicerídeos; PA: Pressão Arterial.

Tratamento

Um plano intervencional desenhado para a perda de peso deverá consistir num plano alimentar saudável, atividade física e intervenções comportamentais.

Tabela 3. Componentes de Plano Intervencional - DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension).

Plano de intervenção		
Plano Alimentar	Atividade Física	Comportamentos
• Défice de 500-750 Kcal por dia • Dieta individualizada no gosto pessoal e preferências culturais • Planos alimentares poderão incluir: dieta mediterrânica, DASH, pobre em glícidos, pobre em gordura, volumétrica, alto-valor proteico ou vegetariana • Substitutos de refeição	• Exercício físico aeróbio progressivo até >150 min/semana realizado em 3-5 dias por semana • Exercícios de resistência muscular, set único de repetições envolvendo os maiores grupos musculares, 2-3x por semana • Reduzir sedentarismo • Individualizar treinos conforme preferências e limitações físicas	**Um plano individual de intervenção poderá incluir:** • Monitorização pessoal • Estabelecer objetivos • Educação • Estratégias para resolver conflitos • Controlo de desejos • Redução de *stress* • Avaliação psicológica • Reestruturação cognitiva • Entrevistas motivacionais • Apoio social estruturado

Plano alimentar

- A redução da ingestão calórica deverá ser o principal componente.
- Em alguns doentes, modificar a composição de macronutrientes poderá otimizar adesão terapêutica, hábitos alimentares, perda de peso, redução de fatores de risco e outcomes clínicos.

Tabela 4. Efeitos de cada tipo de dieta.

Tipo de Dieta	Efeitos
Baixo índice glicémico	• Melhoria da função endotelial • Redução da variabilidade glicémica • Efeitos no gasto energético • Redução do diâmetro adipocitário • Sem efeito adicional na perda de peso
Pobre em hidratos de carbono	• Melhoria do perfil glicémico e lipídico • Melhoria de outros fatores de risco vascular • Melhoria da função renal • Sem efeito adicional na perda de peso

Tipo de Dieta	Efeitos
Hiperproteica	• Efeito mais prolongado no perímetro abdominal e % de massa gorda • Melhoria de fatores de risco cardiometabólicos • Redução do diâmetro adipocitário • Proteínas animais (mas não vegetais) estão relacionadas com aumento dos parâmetros inflamatórios • Redução da perda de massa magra • Sem efeito adicional na perda de peso
Moderada em hidratos de carbono e proteína	• Melhoria da composição corporal, perfil lipídico e resposta de insulina pós-prandial
Pobre em lípidos	• Efeito benéfico no perfil lipídico • Melhoria da função renal • Sem efeito adicional na perda de peso
Rica em lípidos	• Em lactação: se hipocalórica com maior perda de peso em comparação com dieta pobre em hidratos de carbono
Mediterrânea	• Redução do risco de alguns cancros • A suplementação com Azeite Virgem não tem efeito a nível do peso • Redução do risco cardio-metabólico e da síndrome metabólica • Redução dos marcadores inflamatórios • Regressão da esteatose hepática e melhoria da sensibilidade a insulina • Melhoria da função renal • Sem efeito adicional na perda de peso

Resumo

Diagnóstico e tratamento médico da obesidade

Diagnóstico		Estadio de complicações e tratamento	
Valores antropométricos	Componente clínica	Estadio da doença	Terapêutica sugerida
<25 kg/m²		Peso Normal	Estilo de vida saudável
25-29,9 kg/m²	**Avaliar a presença ou ausência de complicações relacionadas com tecido adiposo e o seu grau de severidade:** • Síndrome metabólica • Pré-diabetes • DM tipo 2 • Hipertensão arterial • Dislipidemia • Doença cardiovascular • Esteatohepatite não alcoólica • Síndrome do ovário poliquístico • Infertilidade feminina • Hipogonadismo masculino • SAOS • Asma/ broncoreatividade • Osteoartrite • Incontinência urinária de esforço • Doença de refluxo gastroesofágico • Depressão	Excesso de Peso (sem complicações)	• Alteração do estilo de vida: plano nutricional com restrição calórica, exercício físico, alteração de comportamentos
>30 kg/m²		Obesidade estadio 0 (sem complicações)	• Alteração do estilo de vida • Terapêutica medicamentosa (se alteração do estilo de vida insuficiente e IMC >27 Kg/m²)
>25 kg/m²		Obesidade estadio 1 (1 ou mais complicações ligeiras a moderadas)	• Alteração do estilo de vida • Terapêutica medicamentosa (se alteração do estilo de vida insuficiente e IMC >27 Kg/m²)
>25 kg/m²		Obesidade estadio 2 (pelo menos 1 complicação severa)	• Alteração do estilo de vida • Terapêutica medicamentosa (se alteração do estilo de vida insuficiente e IMC >27 Kg/m²) • Ponderar cirurgia barátrica (se IMC >35 Kg/m²)

Suplementação Oral

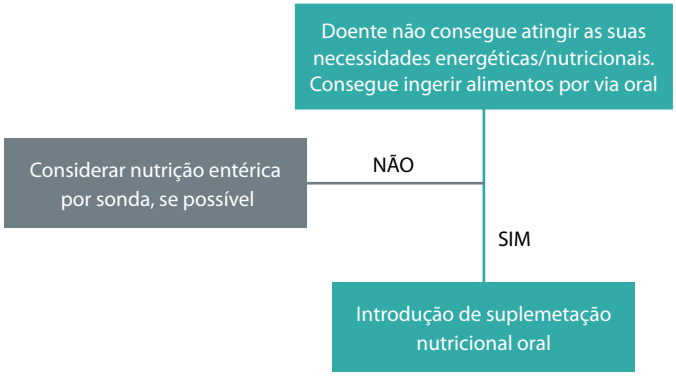
Ricardo Marinho (CHUP), *Ana Pessoa* (CHMA)

Como iniciar suplementação nutricional oral

O estado nutricional de um doente pode ser influenciado por diferentes patologias cuja sintomatologia (nomeadamente ageusia/disgeusia, anorexia, disfagia, má dentição/dificuldade de mastigação, náuseas ou xerostomia) pode resultar em alterações da sua ingestão e/ou das suas necessidades nutricionais.

O suporte nutricional tem como objetivo aumentar o aporte/ingestão de macro e/ou micronutrientes. Este pode ser feito através de suplementação nutricional oral, quando o doente não atinge as suas necessidades energéticas/nutricionais através da alimentação habitual mas mantém capacidade de ingerir alimentos via oral (Figura 1). A utilização da suplementação traduz-se em melhorias no estado nutricional, no prognóstico clínico do doente e na redução dos custos associados à desnutrição.

Figura 1. Árvore de decisão para a introdução de suporte nutricional entérico.



Existem diferentes produtos disponíveis no mercado. Na escolha do suplemento oral é importante ter em conta diversos fatores:

- A textura/fluidez do suplemento
  1. **Líquidos (género iogurte líquido)** – mais comummente utilizados;
  2. **Sólidos (género pudim/sobremesa)** – aconselhados para doentes que apresentem disfagia ou risco de aspiração;
  3. **Em pó**, que podem ser adicionados à alimentação culinária do doente.

- O grau de fornecimento de energia e macronutrientes
  1. **Completos** – fornecem o aporte nutricional necessário ao doente e podem ser utilizados como fonte única de nutrição ou complemento à ingestão habitual;
  2. **Incompletos** – apenas podem ser utilizados como fonte complementar de nutrição, por exemplo suplementos fornecedores de um único macronutriente (como é o caso dos suplementos em pó).

- A proporção de macronutrientes
  1. **Ricos em proteína (hiperproteicos)** – indicados para doentes com feridas, doentes no pós-operatório, oncológicos e idosos;
  2. **Ricos em fibra** – indicados para doentes obstipados e doentes com diabetes;
  3. **Hipercalóricos de baixo volume** – podem ajudar no cumprimento da terapêutica e ser melhor tolerados por doentes que não tolerem grandes volumes;
  4. **Suplementos modulares proteicos** – suplementos incompletos que fornecedores de proteína;
  5. **Suplementos modulares energéticos** – suplementos nutricionais incompletos que fornecedores de hidratos de carbono.
- As patologias do doente (ver Tabela 1).
- **A osmolaridade do suplemento – tem impacto na tolerância digestiva ao suplemento (quanto menor osmolaridade, maior tolerância).**

Como começar suplementação oral

- A suplementação oral deve ser iniciada após avaliação do estado nutricional do doente e após avaliação cuidada e tentativa de correção de causas que levem à diminuição da ingestão alimentar (nomeadamente incentivar ingestão alimentar, ajudar nas compras, confeção e durante as refeições, fortificar alimentação – ver capítulo Suporte Nutricional em Situações Específicas).
- **Se após estas medidas, se mantiver dificuldade em atingir necessidades nutricionais:**
  - Selecionar o tipo de suplemento mais adequado, de acordo o seu estado nutricional, as patologias do doente, capacidade de deglutição e preferências pessoais (ver Tabela 1 e capítulo Suporte Nutricional em Situações Específicas);
  - Iniciar com um suplemento por dia, monitorizando a aceitabilidade, o estado nutricional e potenciais efeitos secundários;
  - No caso de ingestão alimentar < 75% das necessidades nutricionais, recomenda-se a introdução de dois suplementos por dia e o seguimento em Consulta de Nutrição;
  - Os suplementos devem ser tomados entre refeições e/ou à ceia (desde que o doente não se deite imediatamente após consumo);
  - **Controlar eventuais efeitos secundários**
    - Pode ocorrer: diarreia, distensão abdominal, vómitos, obstipação;
    - Soluções possíveis: fracionar a toma de suplemento ao longo do dia, administrar suplemento à temperatura ambiente, trocar para suplemento com baixa osmolaridade e/ou com fibra solúvel e/ou sem lactose, rever terapêutica medicamentosa concomitante do doente.

Note-se que os suplementos podem ser dispendiosos, pelo que é necessário ter em atenção a capacidade económica do doente.

Caso o doente indique não ter possibilidades económicas para adquirir os suplementos poderá sugerir-se o consumo de:

- **Suplementos nutricionais hiperproteicos em pó (suplementos completos), exemplos**
  - **Fortimel® Powder** – Dose inicial recomendada: 2 colheres de sopa/de medida (disponibilizada em certas marcas) por refeição principal (pequeno-almoço, almoço e jantar), dissolvidas no leite, sopa ou prato de consistência tipo puré;
  - **Meritene® pó** – Posologia: bebida solúvel disponível em saquetas para dissolver em 200 ml de água, leite ou bebidas não lácteas (bebida de soja, arroz, aveia…), disponível em diversos sabores. Poderá iniciar com 1 saqueta por dia ao pequeno-almoço ou lanche. Inicialmente poderá dividir a saqueta em duas frações para melhorar aceitabilidade;
  - **Calshake® pó** – Posologia: bebida solúvel disponível em saquetas para dissolver em 240 ml de leite ou bebidas não lácteas (bebida de soja, arroz, aveia…), disponível em diversos sabores. Realizar 1 saqueta por dia ao pequeno-almoço ou lanche. Inicialmente poderá dividir a saqueta em duas frações para melhorar aceitabilidade.
- **Ou suplementos nutricionais modulares (suplementos incompletos)**
  - **Modular proteico** – indicado para doentes com reduzida ingestão proteica, sarcopenia, anorexia, desnutrição, perda de peso involuntária ou *stress* metabólico, exemplos: Protifar® ou Resource® Instant Protein;
  - **Modular energético (hidratos de carbono)** – indicado para doentes com necessidades energéticas aumentadas, anorexia e desnutrição, exemplos: Fantomalt® ou Resource® Dextrine Maltose;
  - **Dose inicial recomendada:** 2 colheres de sopa/de medida (disponibilizada em certas marcas) por refeição principal (pequeno-almoço, almoço e jantar), dissolvidas no leite, sopa ou prato de consistência tipo puré.

Os suplementos nutricionais orais não devem ser utilizados como substitutos de refeições, mas como complemento à ingestão alimentar diária.

Tabela 1. Suplementos nutricionais orais completos disponíveis no mercado português.

Nome comercial	Indicação	Vol (mL)	Kcal	Prot (g)	Líp (g)	Glíc (g)	Fibra(g)	F. Insol	Mosm/L	Laboratório
HIPER PROTEICOS										
Cubitan® (Zn, Arginina, Anti-Ox)	Úlceras Pressão, Cirurgia	200	248	18	7	29	<1	0	500	Nutricia®
Rersource® Protein	PP, Falta de apetite, Sem resíduos	200	250	18,8	7	28	0	0	400-550	NestleHealthScience®
HIPER PROTEICO-CALÓRICOS										
Fortimel®	PP, Falta de apetite, Geriatria	200	300	18	10,4	33,4	0	0	440	Nutricia®
Fresubin® Protein Energy Drink	Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	300	20	13,4	24,8	1 (se choc)		380-390	Fresenius®
Fresubin® 2 Kcal/ fibre Drink*	Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	400	20	15,6	45	3 (se "fibra")	0,48	495-650	Fresenius®
Fortimel® Compact Protein*	Oncologia, Sup. Baixo Vol.	125	300	18	11,8	30,5	0	0	570	Nutricia®
Resource® HP/HC	PP, Falta de apetite, Oncologia	200	320	20	12,4	32	0	0	480	NestleHealthScience®
Fresubin® thickened	Disfagia, Desnutrição	200	300	20	13,4	24,4	0,96-1,42			
Fortimel® Creme	Disfagia	125	201	12,4	6,3	23,8	<0,6	-	600	Nutricia®
Resource® Creme	PP, Falta de apetite, Disfagia	125	213	12,5	9,2	20	0	-		NestleHealthScience®
Fresubin® 2kcal Creme*	Disfagia, Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	125	250	12,5	9,8	28	0,4	0	não aplic	Fresenius®
Fresubin® YOCreme	Disfagia, Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	125	187	9,3	5,8	24,3	0	0		Fresenius®
Nutilis® Fruit	Disfagia	150	206	10,2	6	25,5	3,9	1,05	900	Nutricia®
COM EPA										
Supportan® Drink*	Oncologia	200	300	20	13,4	24,8	3	0	385/435	Fresenius®
Forticare®*	Oncologia	125	204	11	6,6	23,9	2,63	0,5	730	Nutricia®
DIABETES, FIBRA SOLÚVEL										
Resource® Diabet	Diabetes	200	200	14	5,6	21,6	4	0	300/325	NestleHealthScience®
Fresubin® DB Drink (MUFA)	Diabetes	200	300	15	14	26,2	4	0,16	350/390	Fresenius®
Diasip®	Diabetes	200	208	9,8	7,6	23,4	4	0,6	365	Nutricia®
HIPERCALÓRICOS										
Resource® Energy	PP, Falta de apetite, Sem resíduos	200	303	11,2	10	42	vestígios	-	380	NestleHealthScience®
Fortimel® Energy*	PP, Falta de apetite, Sem resíduos	200	300	11,8	11,6	36,8	0	0	455	Nutricia®
Fortimel® Compact	PP, Falta de apetite, Sup. Baixo Vol.	125	300	12	11,6	37,1	-1	-	790	Nutricia®
Fresubin® Energy Drink	Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	300	11,2	11,6	37,6	0	-	355-405	Fresenius ®

Nome comercial	Indicação	Vol (mL)	Kcal	Prot (g)	Líp (g)	Glíc (g)	Fibra(g)	F. Insol	Mosm/L	Laboratório
HIPERCALÓRICOS										
Fresubin® Energy Fibre Drink	Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	300	11,2	11,6	37,6	4	-	390-440	Fresenius®
Fresubin® Jucy Drink	Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	300	8	0	67	0	0	680	Fresenius®
Resource® 2.0	Falta de apetite, Oncologia	200	400	18	17,4	42,8	0	0	520	NestleHealthScience®
Fresubin® Original Drink	Desnutrição, Sínd. Intestino Curto, Gastrectomia, Diálise	200	200	7,6	6,8	27,6	0	0	330	Fresenius®
ESPECIAIS										
Survimed® OPD DRINK (oligomérica)*	Má-absorção	100	100	4,65	2,8	14,1	0	0	410	Fresenius®
GELIFICADO										
Resource® Água Gelificada	Disfagia	125	3,5	0	0	0,25	0			NestleHealthScience®
Nutilis® Aqua	Disfagia	125	7,5	0	0	1,25	0,9	0	40	Nutricia®

PP: Perda de peso. * Sem lactose

Suporte Nutricional em Situações Específicas

Ricardo Marinho (CHUP), *Ana Pessoa* (CHMA)

Doente idoso

A desnutrição está relacionada com aumento da morbimortalidade, imunosupressão, osteoporose, fragilidade, úlceras de pressão, depressão e diminuição da qualidade de vida, pelo que é importante uma abordagem precoce.

Abordagem

1. Fazer rastreio nutricional (se idoso em risco de desnutrição, referenciar a Nutricionista)
   a. *Mini-Nutritional Assessment Short Form* ***(http://www.mna-elderly.com/forms/mini/mna_mini_portuguese.pdf)*** ou outro método de rastreio.
   b. **Avaliar:** índice de massa corporal (IMC), perda de peso involuntária (grave se >10% em 6 meses ou >5% em 1 mês), apetite, existência de patologia/sintomatologia que condicione o aporte nutricional.
   c. **IMC ideal nos doentes idosos:** 25-30 kg/m^2 (desnutrição se IMC <22 kg/m^2).
2. Estabelecer as necessidades nutricionais do idoso
   a. **Energia:** aporte recomendado de ~30-35 kcal/kg/dia (mulheres: mínimo ~1500 kcal/dia; homens: ~1700 kcal/dia). Em doentes desnutridos, a alimentação deve fornecer pelo menos 400 kcal/dia extra em relação à dieta habitual para permitir a melhoria do estado nutricional.
   b. **Proteína:** 1,0-1,2 g/kg/dia, distribuídos em 25-30 g de proteína/refeição (contendo ~2,5-2,8 g de leucina). Idosos com patologia aguda/crónica ou desnutridos necessitam de 1,2-1,5 g/kg/dia de proteínas, podendo ir em casos mais graves até 2 g/kg/dia. Doentes idosos com doença renal crónica (DRC) (taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m^2) que não estão em diálise são exceção, devendo limitar-se o aporte proteico (ver Secção sobre Doença Renal Crónica).
      - Cerca de 100 g de carne/peixe (equivalente ao tamanho da palma da mão), correspondem a ~30 g de proteína e ~2 g de leucina;
      - A proteína de origem animal tem maior valor biológico (maior biodisponibilidade), como ovos, leite e carne/peixe, do que proteína de origem vegetal;
      - Fontes de leucina: frango, peixe, queijo fresco, lentilhas, sésamo.
   c. **Hidratos de carbono:** 45-60% do valor energético total (VET).
   d. **Lípidos:** 25-35% do VET (gorduras saturadas <7%, monoinsaturadas ~13%, polinsaturadas ~10%, ómega 3 ~1,4 g e ómega 6 ~15 g).
   e. **Fibra:** 30 g nos homens e 21 g nas mulheres, ou 14 g/1000 kcal.
   f. **Vitamina D:** nível sérico mínimo recomendado de 20 ng/mL (idealmente 25-30 ng/mL). A dieta e a exposição solar não parecem ser suficientes na população idosa para atingir estes níveis, pelo que se recomenda suplementação com dose semanal ou mensal de calcitriol equivalente a 800-1000 UI/dia, pelo menos nos meses de inverno.
   g. As dietas restritivas não estão recomendadas por rotina no doente idoso. É necessário ter em conta as suas comorbilidades e a sobrevida expetável, não esquecendo que a perda de peso está associada a uma perda de massa magra e aumento da morbimortalidade.

3. Fornecer indicações dietéticas de modo a atingir as necessidades nutricionais do idoso (ver a seguir).
4. Promover exercício físico de acordo com capacidades do idoso (sugestões de exercícios possíveis de realizar em casa – https://go4life.nia.nih.gov/exercises).

Recomendações para a realização de refeições

Recomendações gerais

- Realização de pelo menos 5 refeições por dia (pequeno-almoço, merenda, almoço, lanche, jantar), distribuindo o valor energético de forma equilibrada;
- Ingerir diariamente pelo menos 2 porções de leite ou iogurte, preferencialmente meio-gordo (1 porção ~240 ml), nas refeições intercalares;
- Ingerir diariamente pelo menos 3 porções de fruta (1 porção~1 peça de fruta média);
- Ingerir alimentos do grupo dos cereais ou derivados em todas as refeições intercalares (1 pão ou 6-8 bolachas ou 1 chávena de cereais pouco açucarados), preferencialmente integrais;
- Variar equitativamente os diferentes acompanhamentos do pão nas refeições intercalares;
- Os fritos e os doces não devem constar no mesmo dia de modo a não ultrapassar a recomendação energética diária;
- Os métodos de confeção e os ingredientes devem variar equitativamente (exceto fritos) de forma a evitar a monotonia, tornando a ementa apelativa. Do mesmo modo, as refeições não devem ser monocromáticas nem ter elementos de consistência semelhante;
- As refeições devem incluir oleaginosas no mínimo uma vez por semana (equivalente a 1/3 de chávena de nozes, amêndoas, avelãs, amendoins ou pinhões, ou 2 colheres de sopa de sementes);
- O almoço e jantar devem ser constituídos por sopa, prato, sobremesa, água à descrição e uma unidade de pão (~45g), preferencialmente integral ou de mistura de cereais;
- Evitar gorduras de origem animal e preferir gorduras do tipo vegetal, evitar sal, condimentos fortes e bebidas alcoólicas;
- Fornecer refeições atrativas e de fácil mastigação.

Sopa

- Deve ser constituída sempre por hortícolas;
- Deve ter na sua constituição leguminosas pelo menos 3 vezes por semana.

Prato

- Deve incluir um alimento fornecedor de hidratos de carbono (preferencialmente integral), de proteínas e um acompanhamento de hortícolas (que devem ser variados, respeitando a sazonalidade e a oferta deve ser equitativa entre cozinhados e crus);
- Deve oferecer refeições de peixe em número igual ou superior às de carne, incluindo peixe gordo 2 vezes por semana;
- Devem ser incluídas carnes brancas 3 a 4 vezes por semana;
- Os fritos devem ser evitados, principalmente ao jantar (atrasa esvaziamento gástrico e dificulta a digestão);
- O ovo deve ser fonte proteica principal ou única entre 1 a 2 vezes por semana;
- Devem constar leguminosas 2 vezes por semana, em complemento ou em substituição do fornecedor de hidratos de carbono;
- Limitar o consumo de produtos de charcutaria até 1 vez por semana.

Sobremesa

- Deve ser constituída por fruta fresca, variando e respeitando a sazonalidade;
- Os doces (incluindo fruta em calda) devem ser limitados a uma vez por semana;
- A fruta poderá ser confecionada sem adição de açúcar até 3 vezes por semana (a fruta confecionada é de mais fácil mastigação, mas a confeção destrói oligoelementos termolábeis).

Quando as necessidades nutricionais não são atingidas apenas via alimentação culinária

- Adicionar à alimentação culinária por exemplo: queijo, natas, coco (ou óleo de coco), azeite, frutos secos moídos, cacau em pó, abacate, mel, adicionar carne/peixe à sopa;
- Fazer pequenas refeições/*snacks* intercalares com alimentos ou bebidas de elevado valor energético: barras de cereais moídas com papas, iogurtes, batidos;
- Adicionar às refeições suplementos modulares (proteicos e/ou hidratos de carbono – ver capítulo Como Iniciar Suplementação Nutricional Oral);
- Controlar barreiras que impeçam ingestão ótima: adaptar textura dos alimentos, melhorar o ambiente das refeições, acompanhar o idoso durante as refeições, caminhar antes das refeições para melhorar apetite, permitir consumo de pequenas quantidades de vinho (se a situação clínica o permitir), ter atenção à higiene oral/estado da boca e dentes, tratar infeções orais, melhorar adaptação a próteses dentárias. Se necessário referenciar precocemente a Dentista/Estomatologista.

Se a fortificação da alimentação culinária não for eficaz, iniciar suplementos nutricionais orais

- **Primeira escolha:** suplemento líquido/pudim hipercalórico (1,5-2,4 kcal/mL) e hiperproteico (±10 g/100 mL). Preferir suplementos de baixa osmolaridade. Devem ser servidos frios, entre refeições ou à ceia, para melhorar a sua absorção.
- Só são benéficos se tomados durante pelo menos 3 meses e se fornecerem 400 kcal extra/dia.
- Se causarem diarreia: trocar para suplemento de menor osmolaridade (determinada principalmente pelo conteúdo de açúcares), ingerir o suplemento de forma fracionada ao longo do dia, ingerir à temperatura ambiente.
- Suplementos à venda em supermercados não têm garantia de qualidade/certificação.

Nutrição artificial

- Considerar quando a suplementação oral não é suficiente.
- Primeira linha é **nutrição entérica.** Considerar nutrição parentérica apenas quando a nutrição entérica está contraindicada (obstrução intestinal, isquemia mesentérica, hemorragia digestiva alta grave, peritonite, choque), quando há indicação absoluta para nutrição parentérica (síndrome do intestino curto, fístula intestinal) ou quando há intolerância a nutrição entérica.
- A nutrição entérica deve ser começada em internamento, para colocação de sonda nasogástrica (SNG), avaliação de tolerância e execução de ensinos aos cuidadores.

Demência

Abordagem

1. **Rastreio nutricional regular (cada 3-6 meses ou aquando alteração clínica/aporte nutricional) e consequente intervenção nutricional se necessário.**
   a. Sem benefício em doentes com demência grave. Nestes casos, identificar necessidades e problemas individuais de modo a providenciar cuidados paliativos personalizados.
2. **Fornecer estratégias para otimizar o aporte alimentar**
   a. Providenciar as refeições num ambiente agradável e familiar (comida servida à mesa, com toalha e guardanapos, escolha individual das porções, em conjunto com outros doentes e cuidadores).
   b. Fornecer os alimentos de modo apelativo e apetitoso (atenção à textura, sabor, cor e preferências individuais).
3. **Fornecer alimentos adequados de acordo com necessidades nutricionais e preferências individuais**
   a. Adaptar o conteúdo energético de acordo com a atividade do doente (diminuição de atividade, apatia, sonolência vs. hiperatividade, agitação).
   b. Preferir dieta mediterrânica (rica em fruta, legumes, cereais não refinados, quantidade moderada de produtos lácteos e peixe, baixa quantidade de carne).
   c. Oferecer *snacks* ao longo do dia de acordo com a vontade do doente (de acordo com necessidades calóricas e proteicas do doente).
   d. Evitar dietas restritivas (baixo conteúdo de sal, gorduras ou açúcar) mesmo em doentes com patologia cardiovascular/diabetes (diminuem aporte alimentar, prazer de comer e apresentam menos eficácia com o aumento da idade).
4. **Encorajar e apoiar o aporte alimentar (Tabela 1).**

Tabela 1. Intervenções possíveis para ajudar ao aporte alimentar adequado.

Problema	Intervenção
Dificuldades na compra, preparação de alimentos e/ou alimentação regular	• Ajuda nas compras • Ajuda doméstica • Cuidador presente no momento da refeição
Esquecer de alimentar-se	• Supervisão durante refeição • Encorajamento verbal
Dificuldade em reconhecer os alimentos e comer independentemente	• Assistência na alimentação • Refeições com maior conteúdo energético

Problema	Intervenção
Problemas comportamentais	• Apoio emocional • Estratégias de comunicação e comportamentais
Disfagia	• Modificação da textura

5. Não utilizar estimulantes do apetite de forma sistemática.

6. Eliminar/corrigir potenciais causas de desnutrição (Tabela 2).

Tabela 2. Causas potenciais de desnutrição e intervenções possíveis.

Causas	Intervenções
Problemas de mastigação	• Cuidado oral e dentário • Modificação da textura dos alimentos (dieta triturada)
Problemas de deglutição	• Avaliação e treino de deglutição • Modificação da textura dos alimentos (dieta pastosa)
Xerostomia	• Rever medicação (efeitos secundários) • Assegurar aporte hídrico adequado • Usar soluções orais de lavagem da boca
Restrição da mobilidade/imobilização	• Fisioterapia • Exercícios em grupo • Treino de resistência • Ajuda nas compras e na cozinha
Alterações psiquiátricas (depressão, ansiedade)	• Tratamento médico adequado • Refeições em grupo • Refeições em ambiente agradável • Atividades de grupo, terapia ocupacional
Doença aguda, dor crónica	• Tratamento médico adequado
Efeitos adversos de medicação (xerostomia, náuseas, apatia)	• Revisão terapêutica • Reduzir/substituir medicação
Problemas sociais (falta de apoio, conflitos familiares)	• Ajuda nas compras, cozinha e alimentação • Refeições partilhadas • Resolução de conflitos

7. Suplementação oral

   a. Não está recomendado o uso sistemático de suplementação de nutrientes (nomeadamente ómega-3, vitamina B1, B6, B12, D e/ou E, ácido fólico, selénio e/ou cobre) para prevenir ou corrigir o declínio cognitivo em doentes com demência, exceto no caso de deficiência nutricional específica documentada.

   b. Utilizar suplementos nutricionais orais para otimizar estado nutricional (mas não para corrigir ou prevenir o declínio cognitivo).

8. Nutrição artificial e hidratação

   a. A decisão relativamente a nutrição e hidratação artificial deve ser individualizada, respeitando o prognóstico e preferências do doente.

   b. Sugere-se alimentação entérica por sonda (ou parentérica se contraindicação para nutrição entérica – ver Nutrição no Doente Idoso) durante um período de tempo limitado em doentes com demência ligeira a moderada, com o objetivo de ultrapassar uma crise com aporte nutricional marcadamente insuficiente (se o baixo aporte for predominantemente causado por uma condição potencialmente reversível).

   - Aporte nutricional insuficiente: <50% das necessidades energéticas durante mais de 10 dias apesar de suplementação. Se necessidade de SNG superior a 4 semanas, ponderar colocação de PEG, reavaliando frequentemente a sua necessidade.

   c. Não iniciar alimentação por sonda em doentes com demência severa (não tem interferência no prognóstico).

9. Hidratar por via parentérica durante um período de tempo limitado para ultrapassar uma crise com aporte hídrico insuficiente.

   d. Alternativa hipodermóclise: máximo 1500cc de soro isotónico por acesso subcutâneo, até máximo de 2 acessos.

10. Não utilizar nutrição artificial (nutrição entérica, parentérica ou fluidoterapia) em doentes em fase terminal.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Existe uma relação entre aumento de mortalidade e baixo IMC independentemente do estadio de DPOC. A perda de peso na DPOC está associada predominantemente à perda de massa magra, sendo esta melhor preditor de sobrevida que o peso corporal. A perda de peso está associada a diminuição da função pulmonar devido à diminuição da força da musculatura respiratória, assim como à dispneia e intolerância ao exercício. Assim, além de tratar doentes com baixo peso, é importante adotar estratégias preventivas de modo a detetar e reverter alterações nutricionais em estadios precoces antes de ocorrer declínio do estado funcional.

A obesidade parece proteger os doentes com DPOC mais avançada, onde a perda de massa magra é mais deletéria. Em contraste, os doentes com estadios precoces de DPOC, os efeitos a longo prazo da obesidade podem resultar no aumento de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

Se a dispneia interferir com as refeições (limitando o aporte energético) ponderar ajustar esquema posológico dos inaladores para antes das principais refeições, de forma a melhorar o aporte alimentar.

Abordagem nutricional

Avaliação nutricional
• Avaliação de perda de peso, IMC, medição da composição corporal (massa gorda *vs.* massa magra)
Recomendações dietéticas na DPOC estável e peso estável
• Não há necessidade de recomendações dietéticas especiais, exceto as recomendações gerais (aumento do consumo de frutas, vegetais e peixe, restrição de carnes vermelhas) • Avaliação regular do peso corporal
Recomendações dietéticas nos doentes com perda de peso
• Dieta hipercalórica (45% da energia total de gordura) e hiperproteica (20% da energia total) • Escolher alimentos ricos em proteína e gordura de acordo com padrão alimentar, estilo de vida e gostos do doente • Se necessário, suplementar vitaminas (especialmente vitamina D para níveis >40 ng/mL), minerais e oligoelementos • Se necessário, adicionar suplementos nutricionais orais (proteínas: 1-1,5 g/kg/dia) • Suplementação com ómega 3

Doença renal crónica

Abordagem nutricional

Rastreio nutricional regular e avaliar aporte nutricional diário
Tratamento nutricional conservador na DRC
Necessidades proteicas
Dieta de baixo teor proteico (estadio 3-4) • Necessidades proteicas mínimas de 0,6-0,8 g/kg/dia em doentes com proteinúria <1,5 g/dia • Se proteinúria >1,5 g/dia, deve ser adicionada à dieta uma quantidade equivalente de proteína perdida • Reavaliar regularmente estado nutricional • 50-75% da proteína da dieta deve ser de elevado valor biológico (proteína animal) para assegurar aporte adequado de aminoácidos essenciais • Em doentes metabolicamente instáveis, o aporte proteico deve ser ajustado de acordo com os níveis de albumina. Quando os níveis de albumina <3,5 g/dL, é necessário adicionar suplementação oral. Por vezes pode ser necessário suplementar com ceto-aminoácidos **Dieta suplementada de muito baixo teor proteico (estadio 4-5)** • 0,3-0,4 g proteína/kg/dia + suplementação de ceto-amionoácidos
Necessidades energéticas
• 35 kcal/kg/dia (±20% de energia de acordo com as necessidades individuais), com 30% de lípidos (ênfase nos ácidos gordos insaturados), 55-60% hidratos de carbono (ênfase na fibra e hidratos de carbono complexos), <10% de gorduras saturadas, colesterol <300 mg/dia, açúcares simples <10% • Se existir hipertrigliceridemia, evitar açúcares simples, álcool, colesterol da dieta <200-300 mg/dia, <10% ácidos gordos saturados, >10% ácidos gordos monoinsaturados • Em doentes desnutridos, se a anorexia impedir um aumento de aporte energético, considerar suplementos orais (suplementos específicos para DRC)

Fosfato
• É possível diminuir o aporte de fosfato diminuindo o consumo de alimentos de origem animal ricos em fosfato (lacticínios, gema de ovo, carne). Os alimentos podem ser cozidos em grandes quantidades de água para eliminar a maior quantidade possível de fosfato
• Atenção aos aditivos fosfatados cada vez mais presentes nos alimentos e bebidas processadas
Cálcio
• As dietas com baixo conteúdo em proteína e fosfato têm pouco cálcio devido ao baixo aporte de lacticínios. Está recomendada a suplementação de cálcio 1,5-2 g/dia
• O carbonato de cálcio tem maior conteúdo em cálcio do que os outros sais, e é também eficiente para controlar a acidose metabólica
Vitaminas
• Suplementação de ácido fólico e vitaminas do complexo B
• Suplementação de calcitriol (1000 UI/dia) se necessário
• Monitorização dos níveis de cálcio
Ferro
• As necessidades de ferro são mais bem avaliadas através dos níveis de ferritina (suplementar se níveis de ferritina baixos)
Micronutrientes
• Pode-se desenvolver défice de zinco (que pode agravar os sintomas urémicos) e selénio, que podem ser corrigidos aumentando o aporte proteico ou com suplementação

O tratamento deve manter um bom estado nutricional. Se este estiver ameaçado e as medidas de suporte forem ineficazes, deve-se ponderar o início de diálise. É preferível antecipar o início de hemodiálise (que não necessita de restrição proteica) do que fazer restrição proteica correndo o risco de desnutrição (fator de mau prognóstico). As recomendações para nutrição parentérica são semelhantes às indicações para doentes não renais, e só deve ser considerada quando a suplementação nutricional oral e a nutrição entérica são insuficientes.

O site seguinte fornece informação acerca da composição proteica e de micronutrientes de vários alimentos (https://www.portaldadialise.com/portal/tabela-de-alimentos).

Insuficiência cardíaca (IC)

A perda de peso não intencional na IC está associada a aumento da morbimortalidade, agravamento dos sintomas e diminuição da qualidade de vida. A caquexia cardíaca corresponde perda de peso ≥6% em pelo menos 6 meses. Doentes com IC e caquexia cardíaca apresentam mortalidade 2-3 vezes superior a doentes sem caquexia cardíaca.

Balanço hídrico e sal
Avaliar aporte hídrico nas 24h
• Considerar todos os líquidos (medicação, álcool), alguns frutos e vegetais mais ricos em água
• Pesar diariamente (sempre nas mesmas condições, com a mesma balança, por exemplo de manhã após ida à casa de banho, em roupas leves)
• Não está recomendada a restrição hídrica por rotina em doentes estáveis com IC ligeira a moderada
- Evitar hipovolémia (aumentar aporte hídrico em casos de febre, diarreia, vómitos, tempo quente e húmido)
- Evitar consumo excessivo de sal (>6 g/dia), especialmente em doentes sintomáticos
- Em caso de aumento súbito de peso (>2 kg em 3 dias)
· Deve informar o médico
· Ajustar dose de diurético
· Ajustar aporte hídrico e sal
Avaliação nutricional
• Monitorizar peso regularmente
• Perda de peso apenas recomendada nos doentes com sintomas relacionados com obesidade
• Na IC moderada a severa, a perda de peso não está recomendada por rotina, dado que a anorexia e a perda de peso não intencional são problemas frequentes e aumentam mortalidade
• A perda de peso em doentes obesos (IMC >30 kg/m^2) com IC deve ser considerada de modo a prevenir progressão da IC, diminuir sintomas e melhorar o bem-estar

Recomendações nutricionais
Recomendações dietéticas gerais (aumento do consumo de frutas, vegetais e peixe, restrição de carnes vermelhas). Evitar consumo de álcool:
• Abstinência na cardiomiopatia alcoólica
• Três unidades de álcool/dia nos homens e 2 unidades de álcool/dia nas mulheres
A nutrição entérica (suplementação oral) está indicada para parar ou reverter a caquexia cardíaca, mas não está indicada na sua prevenção.

Diabetes *mellitus*

Abordagem geral
• Rastreio nutricional (referenciar a Nutricionista se necessário)
• Evitar dietas restritivas no doente idoso, de acordo com as suas comorbilidades e esperança de vida (nestes doentes, o mais importante é evitar hipoglicemias, que poderão ser assintomáticas e ocorrer predominantemente durante a noite e não ser detetadas)
Aconselhamento nutricional
• Energia: ~30 kcal/kg/dia
• Hidratos de carbono: 50-55% do VET. Fontes de hidratos de carbono preferenciais: vegetais, frutas, leguminosas, laticínios, cereais integrais (menor índice glicémico). Aporte de frutose deve ser <12% do VET
• Lípidos: 20-35% do VET (preferir mono e polinsaturados, ómega 3)
• Álcool: máx. 1 unidade de álcool/dia para as mulheres e 2 unidades de álcool/dia para os homens
• Sal: restringir sódio a <2,3 g/dia
• Vitamina B12: a metformina está associada a défice de vitamina B12, pelo que esta deve ser avaliada periodicamente e suplementada se necessário
Doentes obesos/com excesso de peso
• Objetivo: perder >5% peso corporal
• Energia: défice de 500-750 kcal/dia, ou de modo a fornecer 1200-1500 kcal/dia para as mulheres e 1500-1800 kcal/dia para os homens
• Promover prática de exercício físico

Doença hepática crónica

Avaliação nutricional (através do NRS 2002)
Cirrose
• Energia: 30-35 kcal/kg/dia
• Proteína: 1,2-1,5 g/kg/dia
• Lípidos: 40-50% do VET
• Iniciar suplementos nutricionais orais (preferencialmente hipercalóricos em doentes com ascite para evitar balanço hídrico positivo) quando as necessidades nutricionais não são atingidas via dieta culinária
• A PEG é desaconselhada em doentes com cirrose. A SNG não está contraindicada em doentes com varizes esofágicas
• Encorajar a ingestão de *snacks*/suplementos orais ao longo do dia e à ceia para evitar jejum
• Em analogia com o ponto anterior, todo o doente que irá ficar em jejum durante >12h (incluindo durante a noite) deve receber glicose 5% ev de modo a atingir 2-3 g/kg/dia (se hiperglicemia, adicionar insulina). Se o período de jejum durar mais de 72h, iniciar nutrição parentérica
• Suplementação de vitaminas e oligoelementos de acordo com necessidades
Encefalopatia hepática
• Energia: 35-40 kcal/kg/dia
• Proteína: 1,2-1,5 g/kg/dia
• A restrição proteica crónica é deletéria, dado que estes doentes apresentam um aumento do catabolismo associado ao jejum e apresentam necessidades proteicas superiores às da população geral. Assim, a restrição proteica deve ser evitada em doentes com encefalopatia hepática. Algum grau de restrição poderá ser inevitável nos primeiros dias de tratamento, mas não deve ser prolongada
• É preferível substituir fontes proteicas baseadas em laticínios ou vegetais, ou adicionar suplementos orais ricos em aminoácidos de cadeia ramificada, em vez de reduzir o aporte proteico total. Existem inclusive alguns estudos que mostram os efeitos benéficos de suplementos de aminoácidos de cadeia ramificada na prevenção e reversão da encefalopatia hepática

OUTROS

Comunicação Clínica - Princípios Básicos

Fátima Leal Seabra (CHVNGE), *Filipa Bianchi de Aguiar* (CHLO)

Respeito
Empatia
Capacidade de escuta ativa
Tolerar os silêncios
Linguagem verbal e não verbal

Sempre

- Apresentarmo-nos e identificar o doente.
- Manter o contato ocular com o doente ou cuidador ou familiar.
- Tratar o doente pelo nome (ex. os homens pelo apelido, as mulheres pelo primeiro nome). Questionar como gosta de ser tratado.
- Ser sintético e específico, usando linguagem adequada ao doente, simples.
- Iniciar com as informações mais acessíveis.
- Verificar a compreensão e as preocupações do doente ou cuidador ou familiar.
- Garantir a confidencialidade e a privacidade.
- Sumarizar.

Evitar

- Dar demasiada informação ou informação sobre a qual não tem a certeza.
- Usar o jargão médico.
- Ter um discurso demasiado rápido, face a alguém que não domina o assunto.
- Demonstrar impaciência ou falta de tempo, mesmo quando reais.
- Usar perguntas sugestivas (ex. *"Não dói, pois não?"*).
- Usar minimizações ou subavaliações (ex.: "*Diz-me que tem tido umas dorzitas...", "Então D. Mariazinha, tem tomado os comprimidinhos?"*).
- Ocultar informação clínica a pedido da família ou dos cuidadores, lembre-se que o doente é quem deve saber primeiro a informação e deve explicitar o desejo de quem deve aceder à sua informação clínica.

Baseado e autorizado pelo Prof. Dr. Rui Mota Cardoso: Competências de Comunicação Clínica, 2012, Unidade de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Fundação Calouste Gulbenkian e no livro Competências Clínicas Práticas e preparação para OSCE. 2016. Lidel.

Iniciar a sessão

Preparar o contexto

- Preparar o espaço: idealmente sentado com cadeira a 45º e sem barreiras físicas.
- Assegurar a privacidade: porta do gabinete no campo de visão do doente, telefone ou telemóvel desligados (idealmente), não obstante, se for necessário alertar para o fato de ser interrompido durante a consulta; prevenir outras interrupções.
- Identificar e preparar-se para as possíveis dúvidas que o doente possa apresentar durante a consulta.

Receber o doente

- Tratar adequadamente por Sr. "Apelido"/Srª Dona "Nome próprio".
- Cumprimentar cordialmente *(ex. "Muito gosto").*
- Apresentar-se e informar sobre o seu papel na equipa.
- Convidar a sentar-se.
- Enfatizar a confidencialidade.
- Se houver necessidade de envolver o cuidador e/ou familiar, questionar o doente se deseja a presença do mesmo e o que pode ser transmitido; a entrevista deverá ser sempre conduzida na presença do doente e dos cuidadores ou familiar quando necessário a intervenção destes últimos.
- Pedir autorização para tirar notas no registo clínico.

Elaborar a agenda

- Inquirir acerca dos motivos da consulta - questão aberta (ex. *"O que o traz a esta consulta?"*)
  - Não interromper as declarações iniciais do doente;
  - Se o doente for muito detalhado ou evasivo na queixa, trazer o doente de volta para o motivo principal (ex. *"O que me está a descrever é sem dúvida importante e vou querer ouvi-lo mais tarde sobre esta questão; mas, nesta fase inicial da consulta, procuro sempre saber quais são todas as preocupações que o trazem cá. Pode ser?").*
- Verificar se existe mais alguma preocupação (ex. *"Existe mais alguma coisa que o esteja a preocupar?"; "Há mais alguma coisa?").*
- Listar as preocupações apresentadas.
- Determinar/negociar prioridades.
- Informar o tempo disponível na consulta (ex. *"Então nos 20 minutos que se seguem, falaremos de... uma vez que essa é a sua prioridade"*).

Recolher a informação

Ouvir/Observar/Escuta ativa

- Mostrar atenção, encorajamentos verbais e não-verbais (ex. *"hum, hum..."*, *"percebo"*, *"continue"*, acenar com a cabeça), seguir as pistas verbais, resumir.
- Usar linguagem positiva (ex. *"Lembre-se que é melhor..."* em vez de usar, *"lembre-se que não pode..."*, *"Tem mais a acrescentar?"* em vez de usar, *"Não tem mais nada a acrescentar?").*
- Sem juízos de valor (Evitar o seguinte tipo de questões: *"Porque é assim?"*, *"Porque faz isso?"*, *"Porque não cumpriu?"*).

Explorar a queixa principal - começar por pergunta aberta

Obter a perspetiva do doente

- Pontos de vista do doente.
- Crenças relativamente à doença (ex. *"Associa este problema a alguma coisa? " tem alguma ideia acerca do que possa ser?"*).
- Impacto da doença no dia-a-dia *(ex. "Como é que isto tem afetado a sua vida? "o seu quotidiano?", "A dor que impacto tem na sua vida...?"*).
- Reações emocionais *(ex. "Como tem reagido a este problema?" ou "Como é que se tem sentido?").*
- Expectativas em relação à doença e à atuação do clínico *(ex. "Como é que pensa que eu o possa ajudar?, "Que tratamento é que acha que podemos tentar").*
- Identificar as pessoas significativas e a rede de suporte *(ex. "A sua família, e em particular os seus filhos, são muito importantes para si, pelo que percebi").*

Demonstrar empatia

- Notar alterações em relação à linguagem não-verbal *(ex. "noto que é um assunto difícil para si...").*
- Procurar o momento oportuno para responder às emoções.
- Responder em empatia.

- Refletir *(ex. "tem medo que possa ser alguma coisa grave...").*
- Validar (ex. "*Com o que aconteceu com o seu pai, está a pensar que possa acontecer consigo. Numa situação igual à sua, qualquer pessoa se sentiria assim*").
- Apoiar.
- Respeitar.
- Formar aliança *(ex. "estamos aqui os dois com o mesmo objetivo").*

Obter a entrevista focada no clínico (introduzir o tema, apoiar o relato, aprofundar o tema e encerrar)

- História da doença atual caracterizar os sintomas: cronologia, localização e irradiação, qualidade, quantidade, contexto, fatores modificadores, sintomas associados.
- História clínica passada.
- História clínica familiar.
- História psicossocial
  - Agregado familiar;
  - Relações pessoais;
  - Sexualidade;
  - Lazer;
  - Trabalho;
  - Finanças;
  - Habitação;
  - Espiritualidade;
  - Humor;
  - Ansiedade.
- Medicação habitual.
- Alergias.
- Estado de imunização.
- Hábitos: tabaco, álcool, substâncias ilícitas (ex. "*É usual perguntar a todos os meus doentes sobre os seus hábitos que podem influenciar a saúde, como a alimentação, o exercício físico, consumo de tabaco...*).

Exame físico e exames complementares de diagnóstico

Preparar o contexto

- Assegurar a privacidade, o conforto, a iluminação.
- Prevenir interrupções.
- Respeitar o pudor do doente.
- Aquecer os instrumentos.
- Lavar as mãos.

Procedimento

- Explicar os objetivos da realização do exame
  - Obter diagnóstico;
  - Avaliar o grau de gravidade de uma patologia;
  - Avaliar a progressão de uma patologia;
  - Avaliar a resposta a um tratamento.
- Prevenir sobre determinados resultados desfavoráveis, complicações mais comuns ou incomuns, riscos inerentes.
- Facultar alternativas ao procedimento, caso existam.
- Explicar as consequências da não realização do procedimento.

- Explicar como serão obtidos os resultados e o intervalo de tempo até à obtenção dos mesmos.
- Expor a área a examinar.
- Olhar para a área a examinar.
- Explicar as manobras a realizar.
- Explicar ao doente o que vai sentir.
- Lavar as mãos.

Partilhar a informação

Avaliar

- O que o doente deseja saber.
- O seu estado emocional.
- O seu estado cognitivo.

Responder de forma adequada

- Fornecer pequenas quantidades de informação (respondendo ao que o doente deseja saber).
- Utilizar linguagem compreensível e positiva (ex. "*É importante que...*", "*Lembre-se que...*"; evitar advérbios como frequente, raro, comum ou provável, percentagens e os diminutivos como "*um bocadinho*", "*uma dorzinha*").
- Falar em termos de objetivos a atingir e barreiras a vencer.
- Dar ênfase aos objetivos possíveis de atingir e positivos.
- Dar atenção a aspetos que sejam controláveis.
- Realçar os aspetos da situação do doente que lhe melhoram o prognóstico.
- Enfatizar mais a qualidade do que a esperança de vida.

Encorajar a perguntar

- Verificar se o doente compreendeu (ex. *"É natural que lhe vão surgindo novas dúvidas à medida que for pensando sobre estes assuntos..."*).
- Procurar as suas preocupações (ex. "*Expliquei-me bem?*", "*Faz-lhe sentido?"*).
- Pesquisar a sua reação emocional (ex. "*Estou a dar-lhe muita informação nova, e tudo de uma vez...").*

Tomar decisões e planear

- **Apresentar as opções** - meios de diagnóstico, estratégias, tratamentos (indicar os objetivos, riscos, benefícios e alternativas.
- **Pesquisar** - interesses, expectativas, preferências.
- **Aconselhar** - conhecimentos técnicos.
- **Sumariar** - áreas de acordo e desacordo (readaptar as opções ao doente).
- **Chegar a acordo** - realçar importância do doente no cumprimento do plano (ex. *"O seu papel é fundamental para conseguirmos fazer com que perca peso"*).
- **Discutir** - exequibilidade da decisão, fornecer instruções completas, a capacidade do doente (o tempo, os recursos, os apoios) *(ex. "Começaria por caminhar 30 minutos por dia, três vezes por semana").*
- **Resumir/Confirmar** (ex. *"Falámos então do seu problema de aumento de peso, concluímos que começaria por... É isto?").*
- **Verificar** - o doente compreendeu? Clarificar questões e preocupações (ex. *"Expliquei-me bem?", "Quer rever o que combinámos?"*).
- **Encorajar** - o doente a colocar questões (ex. *"Há mais alguma preocupação?"*).

Encerrar

- Informar que a consulta está a acabar (ex. *"vamos pensar no que vamos fazer a partir daqui...", "Vimos que..."*).
- Sumariar e rever o plano.
- Confirmar o plano.
- Verificar se foi compreendido.
- Perguntar se o doente tem dúvidas.

- Perguntar se há mais algum assunto que queria abordar *(ex. "Há mais alguma coisa?")*.
- Planificar contactos e seguimento *(ex. "A nossa próxima consulta fica para dia... Entretanto, se tiver algum problema pode contactar-me todas as quartas-feiras à tarde, estou neste gabinete...")*.
- Exprimir cuidado.
- Tranquilizar (ex. "*Estarei disponível, se precisar*").
- Despedir-se de forma personalizada (Acompanhar o doente até à porta e despedir-se com um aperto de mão).

Baseado e autorizado pelo Prof. Dr. Rui Mota Cardoso: Competências de Comunicação Clínica, 2012, Unidade de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Fundação Calouste Gulbenkian.

Comunicar más notícias - Protocolo de Spikes

S	***Setting*** [Preparar o contexto]	**P**	***Perception*** [Descobrir o que o doente já sabe]	**I**	***Invitation*** [Descobrir a que nível o doente quer saber]	**K**	***Knowledge*** [Partilhar a informação]	**E**	***Emotions*** [Responder às reações dos doentes]	**S**	***Strategy*** [Planear o seguimento]

Preparar o contexto

- Criar privacidade.
- Comunicar em pessoa.
- Comunicar sentado, próximo do doente.
- Postura relaxada.
- Cumprimentar adequadamente.
- Iniciar diálogo com questão aberta.
- Antecipar reações emocionais e questões difíceis.

Descobrir o que o doente já sabe

- Pesquisar crenças e expectativas acerca do problema e seu impacto e gravidade.
- Perguntar e ouvir antes de dizer.
- Avaliar o estilo de comunicação do doente e a linguagem que usa ou evita.
- Conteúdo emocional da comunicação: verbal e não-verbal.

Descobrir o que o doente quer saber

- Convidar o doente à partilha de informação.
- Ouvir o verbal e prestar atenção ao não-verbal.
- Avaliar o que o doente se sente preparado para saber.
- Se o doente não quiser saber, discutir apenas o tratamento e demonstrar disponibilidade.

Partilhar informação

- Usar linguagem positiva, simples, adaptada ao doente (evitar o jargão médico).
- Dizer, parar e ouvir (pequenas parcelas de informação).
- Dar tempo ao doente de reagir a cada informação. Se o doente evidenciar que não está a apreender informação após a notícia principal, ponderar adiar a divulgação da restante informação.
- Confirmar se as ideias foram percebidas.
- Ouvir e considerar as preocupações do doente.
- Enfatizar os objetivos possíveis de serem atingidos e barreiras a serem vencidas.
- Realçar aspetos da situação que melhoram prognóstico.
- Enfatizar a qualidade de vida.
- Manter a esperança realista, sem criar ilusões. Não exagerar no positivismo nem no negativismo.
- Evitar expressões: *"Já não há mais nada a fazer"*.
- Em alguns casos, o "tiro de aviso" poderá ser útil, mas usar com muito cuidado (*ex.: "Lamento informá-lo...", "Infelizmente tenho más notícias..."*).

Responder às reações do doente

- Reconhecer e explorar (legitimar) a presença de emoções antes de confortar o doente ou de continuar a entrevista, é inútil discutir factos sobre a doença quando as emoções afloram.
- Responder às reações emocionais:
  - Silêncios;
  - Perguntas abertas;
  - Comentários empáticos;
  - Informação fatual.

Planear o seguimento

- Apresentar e negociar o plano proposto.
- Estabelecer as metas a curto prazo.
- Integrar a perspetiva do doente.
- Reforçar a aliança e a disponibilidade do clínico.
- Fazer o resumo e questionar sobre dúvidas.
- Marcar a consulta de seguimento.

Baseado e autorizado pelo Prof. Dr. Rui Mota Cardoso: Competências de Comunicação Clínica, 2012, Unidade de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Fundação Calouste Gulbenkian.

Consentimento informado

Consentimento informado

- Implícito (ex. autorizar levantar uma camisola para auscultar) ou explícito (ex. assinar documento para realização de cirurgia).
- Revogável em qualquer altura.
- Não reduz a responsabilidade do médico pela execução dos atos consentidos.
- Pode ser dado de forma escrita ou oral, havendo situações em que a lei obriga à tomada de determinados procedimentos.
- Adulto capaz de dar o consentimento ou do representante legal.
- Em situações de emergência poder-se-á não obter o consentimento informado, passando a vigorar o consentimento presumido.
- A recusa a internamento ou à realização de determinados atos médicos obriga a um esforço suplementar de explicações por parte do médico, mas deve ser reconhecida como uma manifestação de autonomia por parte do doente.
- A recusa deve ser documentada no processo clínico e idealmente deve ser validada por um 2º médico com graduação profissional igual ou superior.
- Caso o médico discorde das razões invocadas pelo doente, este tem o direito e dever de solicitar apoio judicial ou parecer interpares.
- No processo de comunicação para a obtenção de consentimento o clínico deverá tocar os seguintes pontos
  - Descrever a condição clínica;
  - Explicar os objetivos do procedimento e/ou tratamento;
  - Descrever pormenorizadamente o procedimento e/ou tratamento, fazendo referência aos riscos e possíveis complicações;
  - Informar das vantagens e desvantagens do procedimento e/ou tratamento e das possíveis alternativas;
  - Explicar as consequências associadas à recusa do procedimento e/ou tratamento;
  - Enfatizar as vantagens realistas associadas à realização do procedimento e/ou tratamento;
  - Pedir ao doente para explicar/sumarizar a informação facultada, de modo a confirmar o seu grau de compreensão;
  - Relembrar ao doente de que a decisão pode não ser imediata, que tem tempo para pensar (caso seja aplicável);
  - Mostrar disponibilidade para esclarecer dúvidas.

Baseado: Competências Clínicas Práticas e preparação para OSCE. 2016. Lidel

Gestão de Dor em Ambulatório

Isabel Taveira (ULSLA)

Introdução

A dor é atualmente definida como uma "experiência sensorial ou emocional desagradável associada a lesão tecidular, real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão". É, portanto, uma experiência pessoal e subjetiva. A perceção da dor caracteriza-se de forma multidimensional, diversificada relativamente à qualidade e intensidade sensorial, sendo ainda afetada por aspetos emocionais.

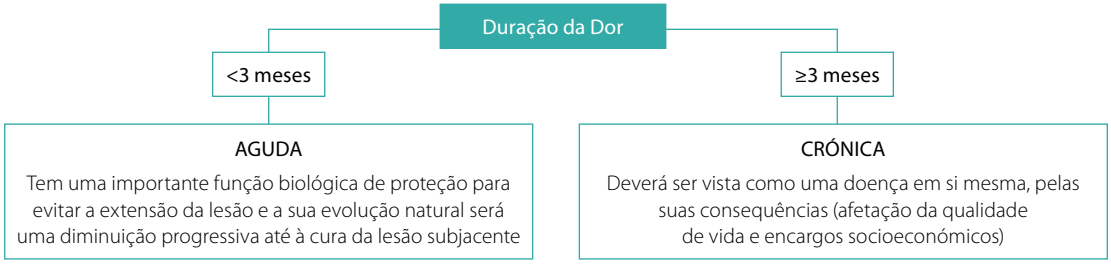
A dor tem um elevado impacto na qualidade de vida do doente, do cuidador e da família. Ao ocasionar sofrimento físico e psíquico, condiciona também fadiga, anorexia, dificuldades de concentração, alterações do sono e libido.

O alívio da dor é um direito humano básico. Para além disso, a partir do ano 2003 a dor passou a ser em Portugal um sinal vital.

Classificação da dor

Para tratar o doente com dor eficazmente, devemos primeiro identificar perante que tipo de dor estamos. A dor deve ser, portanto, classificada de acordo com a localização anatómica, o período de duração e a neurofisiopatologia subjacente. A sua adequada classificação irá facilitar o seu estudo e a orientação terapêutica, sempre considerando que, na prática, as definições não são exclusivas e que os doentes podem ter vários tipos de dor simultaneamente, devendo-se, nesses casos, gerir cada tipo de dor da forma mais correta.

Classificação da dor em relação ao período de duração



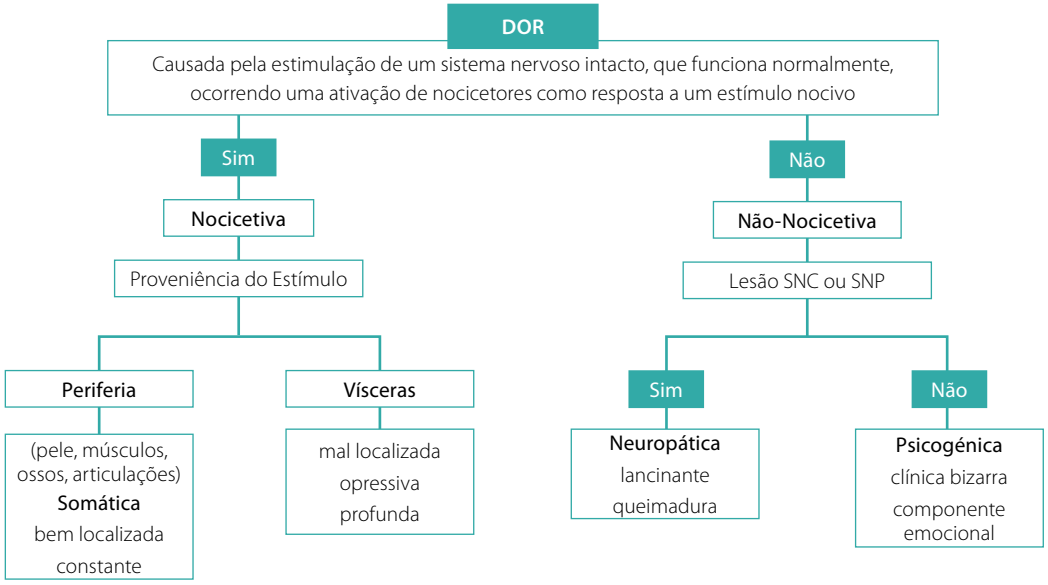
Controlo da dor

A realização da história clínica e de um exame objetivo minucioso são a base para a adequada abordagem de qualquer doente, mas em particular do doente com dor. A mesma deve ser caracterizada em relação à sua intensidade, localização, irradiação, duração, fatores de alívio e agravamento, impacto na vida diária e, claro, a terapêutica realizada. O alívio da dor é prioritário, devendo só depois ser abordadas as causas da dor.

O doente deve ser implicado na autoavaliação da dor e, caso seja possível a comunicação, devem ser aplicadas escalas de avaliação de dor. Se isto não for possível, deverão ser utilizadas escalas aprovadas para avaliação da dor em doentes não comunicantes, como a Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINAD). Devem ser sempre avaliados, também, os fatores psicossociais envolventes.

Para obter um adequado controlo da dor, a abordagem deverá ser sempre multimodal (através da farmacologia, medicina física, neuromodulação e utilização de técnicas de intervenção) utilizados em conjunto, coordenados por uma equipa multidisciplinar. A medicação não deve ser o único foco de tratamento, mas deve ser usada quando necessário, em conjunto com outras modalidades de tratamento, para atingir os objetivos do tratamento.

Classificação neurofisiológica da dor



SNC: Sistema Nervoso Central; **SNP:** Sistema Nervoso Periférico

Terapêutica não farmacológica

A terapêutica não farmacológica pode ser tão ou mais importante do que os próprios fármacos. As opções atuais são as seguintes:

- **Terapia cognitivo-comportamental:** concentra-se simultaneamente no ambiente, no comportamento e na cognição. É uma terapia estruturada, orientada por objetivos, focada em problemas e com uma duração limitada (geralmente 10 a 20 sessões);
- **Fisioterapia e terapia ocupacional:** um regime de exercícios especificamente adaptado ao doente é o foco do programa, com o objetivo final de restaurar a amplitude de movimentos normal. Os exercícios são muito variáveis mas focam-se principalmente na força, resistência e reeducação muscular;
- **Neuromodulação:** os sistemas utilizados para fornecer analgesia de neuromodulação podem ser classificados em quatro categorias principais: periférica externa, periférica interna, espinhal e supraespinal. Os sistemas periféricos externos podem ser subdivididos em sistemas superficiais e percutâneos. O sistema de neuromodulação periférica externa da superfície mais comum é a estimulação nervosa transcutânea (TENS) e envolve a aplicação de correntes elétricas à pele principalmente para fins de alívio da dor. É um tratamento seguro e não invasivo que pode ser autoaplicado.

Tratamento farmacológico

No tratamento farmacológico, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) existem essencialmente três tipos de fármacos: os fármacos opioides, os fármacos não opioides e os fármacos adjuvantes.

A dor deve sempre ser tratada de acordo com a intensidade definida pelo doente, motivo pelo qual a terapêutica farmacológica deve ser ajustada à mesma.

Na prescrição de terapêutica anti-álgica, deverão ser utilizados sempre fármacos de resgate (fármacos de libertação imediata) para controlar os episódios de incremento/ "agudização" da dor que podem surgir, tanto em dor crónica, como em dor aguda.

Segundo as indicações da OMS, a via não invasiva deve ser preferencial para a administração de terapêutica (seja por via oral, transdérmica, sublingual, transmucosa), e deverá ser administrada, preferencialmente, em esquema simples para facilitar o cumprimento terapêutico e evitar a polifarmácia. Para além disso, o ideal é que o esquema seja administrado em horários fixos, para assegurar que a dose seguinte seja fornecida antes de que o efeito da dose anterior tenha passado, permanecendo o alívio da dor mais consistente.

Para melhorar o efeito analgésico de um determinado tratamento, a utilização de fármacos coadjuvantes é, muitas vezes, necessária. Os fármacos adjuvantes são fármacos que têm, primariamente, outras indicações clínicas mas que também possuem um propósito analgésico. Ao controlar sintomatologia geralmente associada à dor, como a ansiedade, depressão ou a insónia, são fármacos muito úteis que beneficiam consideravelmente o bem-estar do indivíduo. O efeito destes fármacos geralmente não é imediato (demora dias a surgir) e existe uma grande variabilidade na resposta clínica.

Escala analgésica da OMS

1	2	3
Dor Ligeira (1-3) Não Opioides ± adjuvantes analgésicos	**Dor Moderada (4-6)** Opioides ± Não Opioides ± adjuvantes analgésicos	**Dor Intensa (7-10)** Opioides ± Não Opioides ± adjuvantes analgésicos

Fármacos não opioides

Paracetamol

- Analgésico de eleição para a dor ligeira.
- Propriedades analgésicas e antipiréticas.
- **Pico plasmático** em 30 a 60 minutos.
- **Semivida plasmática** de 120 minutos.
- **Dose máxima:** 4000 mg/dia.
- **Efeitos adversos:**
  - Hepatotoxicidade.

AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides)

- Utilizados na dor nocicetiva aguda.
- Propriedades analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e anti-agregantes plaquetares.
- Nunca usar mais do que um AINE em simultâneo.
- **Efeitos adversos**:
  - Hemorragia digestiva;
  - Nefrotoxicidade;
  - Insuficiência cardíaca;
  - Hipertensão arterial;
  - Toxicidade hepática;
  - Toxicidade cutânea.

Metamizol

- Útil na dor visceral.
- Propriedades analgésicas, antipiréticas, antiespasmódico e ligeiramente anti-inflamatório.
- **Pico plasmático** em 2 horas.
- **Semivida plasmática** de 3 horas.
- **Dose máxima:** 4000 mg/dia.
- **Efeitos adversos:**
  - Hipotensão arterial;
  - Agranulocitose;
  - Trombocitopénia;
  - Reações de hipersensibilidade.

Inibidores da COX-2

- Utilizados na dor nocicetiva aguda.
- Propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.
- Nunca usar mais do que um em simultâneo.
- Reservados para doentes que têm indicação para AINEs e possuem risco acrescido de efeitos gastrointestinais mas não toleram associação de AINE clássico com supressor da secreção ácida.
- **Contraindicados** em doença cardíaca isquémica, doença vascular cerebral e doença arterial periférica.

- **Efeitos adversos:**
  - Hipertensão arterial;
  - Nefrotoxicidade;
  - Insuficiência cardíaca.

Fármacos opioides ("fracos")

Introdução

A analgesia deve ser utilizada de acordo com a intensidade da dor e não pela gravidade da doença que a causa. Os fármacos opioides devem ser usados para tratar a dor moderada a intensa. A escolha do fármaco deve recair sobre as características do doente e suas comorbilidades (patência de via oral, insuficiência renal ou hepática, polimedicação, etc.), assim como a sua capacidade económica (preço, comparticipação). Devem ser equacionadas, também, as outras indicações do fármaco, tendo em conta que os opioides têm outras indicações que não apenas o controlo da dor.

Codeína

- Ações similares à morfina.
- Propriedades hipnoanalgésicas e antitússicas.
- Em Portugal existe associada a outros fármacos analgésicos, destacando-se a associação a paracetamol.
- **Pico plasmático** em 1 hora.
- **Semivida plasmática** de 2-4 horas.
- **Dose máxima:** 240 mg/dia (para não ultrapassar a dose máxima de paracetamol).
- **Contraindicações:**
  - Gravidez;
  - Lactação;
  - Hipersensibilidade ou intolerância.
- **Usar com precaução em:**
  - Idosos e debilitados;
  - Insuficiência renal e/ou insuficiência hepática;
  - Doença vesicular;
  - Arritmias cardíacas;
  - Distúrbios do trato gastrointestinal;
  - Hipotiroidismo;
  - Hipotensão;
  - Acumulação relevante em indivíduos em hemodiálise.
- **Interações:**
  - Outros analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos, ou outros depressores do SNC (incluindo álcool) podem apresentar um efeito aditivo a nível central;
  - Inibidores da mono-amino oxidase (IMAO) e antidepressivos tricíclicos podem aumentar o efeito antidepressivo da codeína;
  - Anticolinérgicos podem causar um *ileus* paralítico;
  - Paroxetina, fluoxetina, sertralina, bupropiom, cimetadina e terbinafina podem causar interações inibitórias.

Tramadol

- Utilizado na dor nocicetiva e na dor neuropática.
- Propriedades analgésicas.
- **Pico plasmático** em 2 horas.
- **Semivida plasmática** em 6 horas.
- **Dose máxima:** 400 mg/dia (se ClCr <30 ml/min não exceder 200 mg/dia).
- Causa uma diminuição do limiar convulsivo.
- Exacerba distúrbios cognitivos e da marcha.

- **Contraindicações:**
  - Doentes sob IMAO (inibidores da monoamina oxidase) e ADTs (antidepressivos tricíclicos).
- **Interações:**
  - Paroxetina, fluoxetina, sertralina, bupropiom, cimetadina e terbinafina podem causar interações inibitórias.

Tapentadol

- Utilizado em dores com componente neuropático (particularmente neuropatia diabética, osteoartrite e lombalgia crónicas).
- Semivida de 4-9 horas.
- Concentrações plasmáticas estáveis em 25-30 horas com tomas regulares.
- **Interações:**
  - ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), ADTs (antidepressivos tricíclicos) e triptanos, quando tomados em conjunto, podem precipitar uma síndrome seritoninérgica.
- **Contraindicações:**
  - Insuficiência hepática grave (reduzir dose se insuficiência hepática moderada);
  - Doentes sob IMAOs (inibidores da monoamina oxidase).

Fármacos opioides ("fortes")

Regras práticas

Objetivo: encontrar a dose diária suficiente para aliviar a dor e facilitar o esquema posológico. Inicialmente, pode realizar-se uma titulação de fármaco através da utilização de opioide de libertação rápida.

Todos os doentes que têm dor moderada a intensa e que, por conseguinte, têm indicação para analgesia opioide, devem ter sempre prescrito, para além da dose diária necessária, terapêutica em SOS – fármacos de resgate. A dose de resgate deve corresponder entre 1/6 a 1/10 da medicação de base prescrita.

As náuseas e vómitos são efeitos secundários limitados de todos os fármacos opioides, porém, a obstipação mantém-se enquanto se mantiver a utilização do fármaco, motivo pelo qual a prescrição de um fármaco opioide deve ser sempre acompanhada da prescrição de um laxante.

Morfina

- Utilizada na dor crónica oncológica e na dor crónica não oncológica, dor neuropática (esclerose múltipla, pós-AVC, pós-lesão vertebro-medular, neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética). Também pode ser usada em casos de dispneia, tosse e diarreia refratárias.
- **Pode ser administrada por via**:
  - Oral;
  - Subcutânea;
  - Endovenosa;
  - Intramuscular;
  - Intraespinhal.
- Não possui dose máxima diária.
- **Efeitos adversos:**
  - Propriedades neuroexcitatórias (pode causar mioclonias e alucinações), para além dos efeitos acima descritos.

Fentanilo por via transdérmica

- Utilizado na dor crónica oncológica e na dor crónica não oncológica (moderada a severa).
- **Pico plasmático** em 12-18 horas.
- **Semivida plasmática** de 13-22 horas.
- Efeito analgésico de 72 horas (alguns doentes podem referir efeito analgésico de menor duração, nestes casos deve-se aumentar a dose e não a frequência de aplicação).
- Não é o fármaco de eleição para doentes com dor descontrolada e com necessidades flutuantes de opioides.
- Podem ser cortados em metades e quartos para ajustar as dosagens.

- Tolerabilidade global muito boa.
- **Efeitos adversos:**
  - Náuseas;
  - Vómitos;
  - Obstipação;
  - Algumas reações cutâneas (frequência de 1-2%).
- **Contraindicações:**
  - DPOC;
  - Dor aguda ou pós-operatória;
  - Hipersensibilidade ao fentanilo ou outras fenilpiperidinas.

Buprenorfina por via transdérmica

- Utilizada na dor crónica oncológica e na dor crónica não oncológica (moderada a severa).
- Eficaz em dor fantasma, dor pós-cirúrgica e dor após lesão neuronal .
- **Pico plasmático:** 12h.
- **Semivida plasmática** de 25-72h.
- Sistema Transtec® 96h; outros sistemas 72h.
- Podem ser cortados em metades e quartos para ajustar as dosagens.
- **Efeitos adversos:**
  - Eritema local;
  - Prurido local;
  - Náuseas;
  - Vómitos;
  - Sonolência;
  - Obstipação.
- **Contraindicações:**
  - Insuficiência hepática grave.

Hidromorfona

- Utilizado na dor crónica oncológica e na dor crónica não oncológica.
- Útil para doentes com via oral conservada que careçam de doses elevadas de opioides.
- **Pico plasmático** em 6-8 horas, permanecendo estável por cerca de 24 horas.
- **Efeitos adversos:**
  - Mioclonias, alodínia e convulsões quando se utilizam doses altas;
  - Níveis plasmáticos aumentam até 100x em doentes com IR.
- **Contraindicações:**
  - Encurtamento do intestino grosso.

Oxicodona

- Utilizada na dor oncológica, na dor visceral e na dor não oncológica (sobretudo na dor neuropática e na osteoartrose).
- Semivida de 3-6 horas.
- A combinação Oxicodona/Naloxona diminui a obstipação.
- **Contraindicações:**
  - Insuficiência hepática.

Fármacos de resgate

Citrato de Fentanilo por via Transmucosa (Actiq®)

- Doses de 200, 400, 600 e 800 µg.
- Necessária participação ativa do doente (friccionar na mucosa oral até que se dissolva).
- Deve iniciar-se com a dose mais baixa e progredir até obter efeito analgésico pretendido (dose eficaz com efeitos secundários toleráveis).
- Proporciona maior alívio da dor aos 15, 30 e 60 minutos que a Morfina oral.

Citrato de Fentanilo por via Sublingual (Abstral®)

- Doses de 133, 267, 400, 533 e 800 µg.
- Efeito começa aos 6 minutos após a toma e pode durar até 60 minutos.
- Deve iniciar-se com a dose mais baixa e progredir até obter efeito analgésico pretendido (dose eficaz com efeitos secundários toleráveis).
- O doente deve beber água antes de utilizar o fármaco.

Citrato de Fentanilo por via Sublingual (Vellofent®)

- Doses de 100, 200, 300, 400, 600 e 800 µg.
- Efeito começa aos 10 minutos após a toma e pode durar até 60 minutos.
- Deve iniciar-se com a dose mais baixa e progredir até obter efeito analgésico pretendido (dose eficaz com efeitos secundários toleráveis).
- O doente deve beber água antes de utilizar o fármaco.

Citrato de Fentanilo em película bucal (Breakyl®)

- Doses de 200, 400, 600 e 800 µg.
- Efeito começa aos 15 minutos após a toma e pode durar até 60 minutos.
- Deve iniciar-se com a dose mais baixa e progredir até obter efeito analgésico pretendido (dose eficaz com efeitos secundários toleráveis).
- Humedecer a parte interna da mucosa onde vai aplicar o fármaco.
- Esperar 4 a 6 horas até administrar a dose seguinte.

Sulfato de Morfina (Oramorph®)

- Doses de 2 mg/mL, 6 mg/mL , 20 mg/mL (em ampolas unidose de 5 mL).
- Efeito começa em 5 minutos.
- Deve iniciar-se com a dose mais baixa e progredir até obter efeito analgésico pretendido (dose eficaz com efeitos secundários toleráveis).

Analgésicos tópicos

- **Lidocaína tópica**: emplastros de lidocaína são úteis na nevralgia pós-herpética, alodínia, e dor neuropática periférica. Podem ser aplicados até 3 emplastros simultaneamente, durante um período máximo de 12h consecutivas.
- **Capsaicina tópica**: útil para controlo da dor neuropática. Disponível em creme de aplicação bidiária e em emplastro que deve ser usado apenas 4-8h/dia.

Tabela. Equianalgésica de Opioides.

Vias	Fármacos	Unid.	Dose Equianalgésica de Opioides															
Oral	Codeína	mg	60	120	180	240	360	*										
	Tramadol		25	50	75	100	150	200	300	400	**							
	Tapentadol							100	150	200	250	300	400	450	500	***		
	Morfina		5	10	15	20	30	40	60	80	100	120	160	180	200	240	320	
	Oxicodona		****	5		10	15	20	30	40	50	60	80	90	100	120	160	
	Hidromorfona					4		8		16		24	32		40	48	64	
Trans-dérmica	Buprenorfina	µg/h		8,75			17,5		35		52,5	70		105	140			
	Fentanilo				6,25		12,5		25		37,5	50		75	100			
IV/SC	Morfina	mg			5		10		20		30	40		60	80			
	Tramadol						100		200		300							

* Dose máxima recomendada: 360 mg (codeína isolada) ou 240 mg (associação com paracetamol)
** Dose máxima recomendada: 400 mg (adulto jovem); 300 mg (idoso); 150 mg (debilitado)
*** Dose máxima recomendada: 500 mg
**** Dose máxima recomendada na associação oxicodona/naloxona: 80 mg/40 mg

A tabela equianalgésica de opioides deve ser utilizada como apoio para a rotação opioide. Quando se realizar a mesma, independentemente da indicação, deve sempre realizar-se uma redução de dose entre 25-50% para evitar toxicidade opioide.

Efeitos adversos dos opioides

Os opioides não são todos iguais, porém, há efeitos adversos comuns a todos.

As náuseas e vómitos são efeitos adversos frequentes, mas que diminuem com a administração progressiva de opioides, motivo pelo qual os antieméticos só devem ser utilizados nos primeiros 4-7 dias de início de terapêutica opioide. Por outro lado, a obstipação é crónica, motivo pelo qual os doentes que cumprem terapêutica opioide devem realizar profilaxia crónica com laxantes.

Neurotoxicidade induzida por opioides é transitória e é mais comum em doentes com insuficiência renal moderada ou outras comorbilidades que possam alterar a farmacocinética. Para controlar a neurotoxicidade, a dose de opioide deve ser diminuída, ou alargado o intervalo posológico. Outra opção é a rotação de opioides (realizada com o apoio da tabela equianalgésica de opioides), devendo sempre reduzir-se a dose total de opioide entre 25-50% (reação cruzada).

Prurido é raro, mas ocorre pela libertação de histamina, e geralmente é facilmente controlado com anti-histamínicos, sendo necessária a rotação opioide em raras ocasiões.

Depressão respiratória induzida por opioides é raríssima, e ocorre geralmente quando se misturam fármacos opioides com fármacos depressores do SNC (benzodiazepinas, barbitúricos, antidepressivos, fenotiazidas, álcool).

Tratamento farmacológico da dor neuropática

A abordagem da dor neuropática é complexa e a resposta terapêutica é altamente variável.

Dor neuropática periférica

Como fármacos de primeira linha para o tratamento da dor neuropática periférica, podem ser utilizados os seguintes fármacos:

- **Amitriptilina:** como anti-depressivo tricíclico ou, em caso de intolerância, nortriptilina ou imipramina;
- **Duloxetina:** inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina – deve ser utilizado como primeira linha na neuropatia diabética
- **Gabapentinoides** (Gabapentina ou Pregabalina).

Em situações particulares, como a nevralgia do trigémeo, deve ser utilizada como terapêutica de primeira linha a carbamazepina ou, em situação de intolerância, oxcarbazepina. Na nevralgia pós-herpética, a primeira linha deve ser a terapêutica tópica, particularmente no idoso >65 anos (emplastro de lidocaína a 5%). Para além disso, nas neuropatias localizadas, associadas à infeção VIH, deve ser utilizada a terapêutica tópica com capsaícina a 8% (utilização hospitalar exclusiva).

Os vários fármacos podem ser associados entre si, quando a monoterapia não é suficiente para o controlo da dor.

Os opioides, nomeadamente o tramadol e o tapentadol, ficam reservados para a dor neuropática refratária à terapêutica prévia (mantendo os restantes fármacos e não em monoterapia).

Dor neuropática central

- **Por lesão medular:** a terapêutica de primeira linha, deve ser a pregabalina e os anti-depressivos tricíclicos.
- **Pós AVC:** anti-depressivos tricíclicos.

A avaliação da eficácia terapêutica deve ser feita impreterivelmente entre a segunda e quarta semana, reavaliando-se todas as características da dor, e a tolerabilidade e efeitos secundários dos fármacos prescritos.

Fármacos adjuvantes

Os fármacos adjuvantes são fármacos que têm, primariamente, outras indicações clínicas mas que também possuem um propósito analgésico. Ao controlar sintomatologia geralmente associada à dor, como a ansiedade, depressão ou a insónia, são fármacos muito úteis que beneficiam consideravelmente o bem-estar do indivíduo. O efeito destes fármacos geralmente não é imediato (demora dias a surgir) e existe uma grande variabilidade na resposta clínica.

- **Antidepressivos:** os antidepressivos são particularmente úteis em situações de dor neuropática ou dor mista. As doses e o período de tempo requeridos para o alívio sintomático são geralmente inferiores do que os necessários para os efeitos antidepressivos. Podem ser utilizados antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina conforme mencionados no segmento prévio (tratamento da dor neuropática).
- **Anticonvulsivantes**: são ligandos dos canais de cálcio. Os gabapentinoides – geralmente, demoram várias semanas até se conseguir obter o objetivo pretendido no controlo da dor. Devem ser iniciados em doses baixas, com aumentos progressivos de dose.
- **Corticosteroides:** São particularmente úteis no tratamento da dor nocicetiva óssea, visceral e dor neuropática. Podem reduzir diretamente a intensidade da dor (através da inibição da síntese de prostaglandinas e diminuição da permeabilidade vascular), e reduzir a necessidade de aumento de dose de outros fármacos (e consequentes efeitos adversos dos mesmos).

Bloqueios nervosos periféricos

Os bloqueios radiculares são outra opção terapêutica no controlo da dor. Estão indicados, particularmente, para tratamento da dor em doentes com dor refratária à terapêutica médica otimizada.

Tipos de bloqueios nervosos

- **Injeção única:** o bloqueio nervoso de injeção única refere-se a uma injeção única de anestesia local adjacente ao nervo ou ao plexo para anestesia cirúrgica e/ou analgesia. A duração e a densidade do bloqueio dependem da dose, concentração e farmacologia do anestésico local escolhido. A duração do efeito varia entre de menos de uma hora até 24 horas ou mais.
- **Bloqueio nervoso contínuo:** a infusão contínua de anestesia local através de um cateter percutâneo colocado cerca do nervo ou plexo periférico proporciona anestesia/analgesia prolongada. Pode ser administrado em contexto de internamento ou de ambulatório. Os bloqueios contínuos são úteis em pacientes dos quais se espera que tenham uma necessidade prolongada de analgesia.

Os bloqueios nervosos, em geral, são utilizados para controlo da dor aguda ou de exacerbações da dor crónica e para fornecer ação terapêutica direta e localizada. Os bloqueios nervosos podem ajudar a atingir o controlo sintomático em:

- Doentes com contraindicações absolutas para terapêutica opioide;
- Doentes com terapêutica médica otimizada que mantêm dor moderada a intensa;
- Doentes com benefício em analgesia prolongada (usando anestesia local de ação prolongada ou bloqueio nervoso periférico contínuo).

Os bloqueios nervosos ajudam o doente a manter tratamento ambulatório e a participar num programa de fisioterapia ou reabilitação, além de melhorar a cooperação médico-doente.

Radioterapia

A radioterapia, em doentes oncológicos com doença metastática, é outra arma no controlo da dor. A radioterapia e determinados radionuclídeos sistémicos têm evidência comprovada no controlo da dor oncológica, particularmente, quando associada a metastização óssea. A radioterapia também é eficaz no tratamento de dor causada por tumores de tecidos moles, embora a evidência seja inferior comparativamente à primeira situação descrita.

A diminuição do tamanho da lesão neoformativa assim como a inibição da libertação de mediadores de dor química parecem ser os principais mecanismos pelos quais atua a radioterapia, embora os mecanismos não estejam totalmente compreendidos.

Geralmente, a radioterapia tem um início rápido de ação (dias) e um efeito duradouro (meses) no controlo da dor.

Numa análise da Cochrane, relativamente ao efeito da radioterapia em doentes com metastização óssea, a radioterapia produziu alívio completo da dor em 25% dos pacientes e pelo menos 50% de alívio em 41% dos pacientes em algum momento durante os ensaios. O número necessário para tratar (NNT) para obter alívio completo ao final de 1 mês foi 4,2 (IC 95%: 3,7-4,7).

Radionuclídeos como o estrôncio-89 provaram também segurança e eficácia no alívio da dor relacionada com secundarização óssea, tendo eficácia equivalente à da radioterapia externa. Porém, o início médio do alívio da dor é mais lento, demorando entre 2 a 4 semanas. É uma terapia bem tolerada, sendo comummente usada em ambulatório. Como efeitos adversos, a destacar apenas risco de toxicidade hematológica transitória.

Avaliação Pré-operatória

Fábio Murteira (CHVNGE)

Definição

Apreciação clínica que antecede os cuidados anestésicos necessários para uma intervenção. Pode compreender ou não a realização de exames complementares de diagnóstico.

- Pode compreender ou não a realização de exames complementares de diagnóstico.

Estrutura da avaliação clínica

Ainda que a avaliação pré-anestésica seja habitualmente realizada por um anestesiologista, deverá haver um conhecimento geral da sua estrutura por parte da restante equipa médica responsável pelo doente.

Os registos devem ser claros e de fácil acesso.

Deve incluir:

- **Anamnese** (consulta de processo clínico e obtida com o doente e familiares)
  - Diagnósticos atuais
  - Medicação habitual (fármacos e terapias não convencionais)
  - Estado clínico do doente
  - Antecedentes anestésicos e cirúrgicos
    - Incluindo antecedentes de via aérea difícil
  - Risco de reações alérgicas/Reações alérgicas comprovadas ou prováveis
- Exame físico
  - Avaliação da via aérea
  - Avaliação pulmonar
  - Avaliação cardiovascular
  - Avaliação de sinais vitais
- Pedido de **exames pré-operatórios (quando indicados).**
- Pedido de avaliação ou consultas de outra especialidade (quando pertinente).
- Informação ao doente ou representante legal quanto às vantagens e inconvenientes da realização das consultas e dos exames pedidos, bem como informação de intervenções anestésicas prováveis e seus riscos.
- Obtenção de **consentimento informado anestésico** escrito e integração no processo clínico.

À exceção dos doentes com doenças sistémicas ligeiras e cuja cirurgia é de baixo ou intermédio risco (em que pode ser no próprio dia da intervenção), sempre que possível a avaliação pré-anestésica deverá ser feita **antes do dia da cirurgia**.

Risco cirúrgico

A probabilidade de **eventos adversos perioperatórios** depende de:

- Comorbilidades do doente (classificação ASA –Tabela 1)
- Risco cirúrgico, condicionado por:
  - Tipo de cirurgia (Tabela 2)
  - Natureza do procedimento (eletivo, urgente ou emergente)

Tabela 1. Comorbilidades de acordo com Classificação ASA.

Classificação ASA	Descrição	Exemplos
ASA I	Saudável	• Saudável • Não fumador • Sem hábitos alcoólicos ou ligeiros
ASA II	Doença Sistémica Ligeira	• Doença ligeira sem limitação da capacidade funcional Exemplos: Fumadores, HAR alcoólicos moderados, Gravidez, IMC 30-40 Kg/m^2, DM/HTA bem controlado, Doença pulmonar ligeira
ASA III	Doença Sistémica Grave	• Limitação importante na capacidade funcional • Doença sistémica moderada a severa Exemplos: DM / HTA de difícil controlo, DPOC, Obesidade mórbida (IMC >40 Kg/m^2), Hepatite ativa, Abuso ou dependência alcoólica, *Pacemaker*, Redução moderada da fração de ejeção, ESRD, Diálise crónica regular, criança prematura até às 60 semanas, EAM há >3 meses, CVA, TIA, Cateterismo cardíaco, colocação de *Stents*
ASA IV	Doença Sistémica Grave que representa risco de vida	Exemplos: EAM há <3 meses, CVA, TIA ou Cateterismo/*Stents*, Redução severa da fração de ejeção, Sépsis, DIC, ARD ou ESRD sem programa regular de diálise
ASA V	Doente Moribundo (não se espera que sobreviva sem cirurgia)	Rutura aneurisma aorta abdominal ou torácica, Politraumatizado, Hemorragia intracerebral com efeito de massa, Isquemia mesentérica em paciente com doença cardíaca importante ou com disfunção múltipla sistémica
ASA VI	Em morte cerebral para doação de órgãos	
E	Acrescenta-se "E" a qualquer classe da classificação ASA para cirurgias de emergência	

Tabela 2. Risco cirúrgico de acordo com o tipo de cirurgia.

Risco cirúrgico baixo (<1%)	Risco cirúrgico intermédio (1-5%)	Risco cirúrgico elevado (>5%)
Procedimentos endoscópicos	Cirurgia intratorácica	Vascular *major* (ex: aorta)
Procedimentos superficiais	Cirurgia intraperitoneal (esplenectomia, reparação de hérnia do hiato, colecistectomia)	Vascular periférica (aberta, amputação)
Cirurgia cataratas	Endarterectomia carotídea sintomática (CEA ou CAS)	Esofagectomia
Cirurgia mama	Reparação endovascular de aneurismas	Reparação de perfuração intestinal
Cirurgia endócrina: tiroide	Angioplastia arterial periférica	Pneumectomia
Cirurgia ginecológica *minor*	Cirurgia cabeça e pescoço	Transplante pulmonar
Cirurgia à carótida assintomática (CEA ou CAS)	Cirurgia prostática	Ressecção adrenérgica
Cirurgia ambulatório	Neurocirurgia	Transplante hepático
Cirurgia globo ocular	Cirurgia ginecológica *major*	Cirurgia duodeno-pancreática
Cirurgia dentária	Cirurgia urológica *major*	Cistectomia total
Cirurgia urológica *minor* (RTUV)	Cirurgia ortopédica *major* (coluna e anca)	Ressecção hepática e cirurgia das vias biliares
Cirurgia ortopédica *minor* (meniscectomia)	Transplante renal	
Cirurgia reconstrutiva		

Avaliação de via aérea

- **Ter em atenção:**
  - Condições médicas prévias;
  - Cirurgias anteriores;
  - Antecedentes de via aérea difícil.

Existem **vários *scores*** (de acordo com a técnica a utilizar) que nos permitem inferir uma via aérea difícil (Tabela 3).

- A presença de **dois fatores** em cada uma destas escalas implica elevada probabilidade de dificuldade na técnica a que se refere.

Tabela 3. Escalas preditoras de via aérea difícil.

4 DIMENSÕES DE DIFICULDADES

Vetilação com máscara facial

M *difficult* M*ask seal*	O *O*bese
O *O*bese or aiway Obstruction	B *B*earded
A *advanced A*ge	E *E*lderly
N *N*o teeth	S *S*norers
S *S*nore or Stiff lungs	E *E*dentulous

Laringoscopia e entubação

*L*ook externally L
*E*valuate 3-3-2 rule E
*M*allampati score M
*O*bstruction/*O*besity O
*N*eckmobility N

Vetilação com dispositivo supraglótico

R *R*estricted mouth opening
O airway *O*bstruction
D *D*isrupted or *D*istorted airway
S *S*tiff lungs or cervical Spine

Cricotirotomia

*S*urgery or other airway disruption S
*H*ematoma/infection/abscess H
*O*besity O
*R*adiation distortion R
*T*umor T

Evaluate 3-3-2
3 dedos de distância interincisivos
3 dedos de distância entre o mento e a junção entre o queixo e pescoço
2 dedos de distância ente o osso hioide e a cartilagem tiroideia

Classificação de Mallampati	
I	Visualização dos pilares amigdalinos e toda a úvula
II	Não se observam pilares amigdalinos
III	Apenas se observa base da úvula e palato mole
IV	Apenas se vê palato duro

Exames complementares para avaliação do doente

- **Os objetivos destes são:**
  - Obter informação complementar à história clínica e exame físico;
  - Confirmar ou alterar a escolha da estratégia anestésica;
  - Prever a ocorrência de complicações no pós-operatório.
- **Não há indicação de pedir exames por rotina,** apenas devendo ser pedidos de forma seletiva atendendo ao caso concreto
  - **Nas pessoas aparentemente saudáveis, são poucos os achados positivos nos exames de rotina que modifiquem o plano terapêutico;**
  - Habitualmente pode-se prescindir de estudo pré-operatório complementar doentes com < 65 anos, com atividade física > 4 METs (ver adiante) e sem fatores de risco conhecidos.
- **Resultados de exames realizados até 6 meses antes da cirurgia são, regra geral, fiáveis se a história médica não se tiver alterado**
  - Desejáveis resultados mais recentes quando a clínica se alterou ou quando os resultados têm um papel importante na escolha da técnica anestésica.

A. Estudo pré-operatório para avaliação geral

Tabela 4. Estudo pré-operatório para avaliação geral segundo as indicações.

Exames laboratoriais de avaliação geral	Recomendações
Hemoglobina ou Hematócrito	Ponderar se: **a.** Cirurgia de alto risco **b.** Doença hepática ou renal **c.** Extremos de idade **d.** Antecedentes de anemia, hemorragia ou outras alterações hematológicas
Contagem de Plaquetas	Ponderar se: **a.** Possível anestesia epidural ou raquidiana
Estudos de Coagulação	• Cirurgia de risco elevado (oncológica e vascular arterial) • A realizar terapêutica anticoagulante • Discrasias hemorrágicas • Sob hemodiálise Ponderar se: **a.** Alterações hemorrágicas **b.** Disfunção hepática ou renal **c.** De acordo com tipo e grau de agressividade da cirurgia
Análises Bioquímicas (Sódio, Potássio, Cloro, Glicose, Parâmetros de função renal e de função hepática)	Ponderar dependendo de: **a.** Medicação habitual, incluindo terapêuticas não convencionais **b.** Alterações endocrinológicas conhecidas **c.** Fatores de risco para ou presença conhecida de disfunção renal ou hepática Se doença sistémica grave (de etiologia renal, cardiovascular ou pulmonar) devem ser avaliados os **parâmetros de função renal.** **Nota:** nos extremos de idade, os valores analíticos normais podem diferir dos valores apresentados como normais pelo laboratório.
Exames de Urina	Ponderar se: **a.** Procedimentos cirúrgicos específicos (colocação de prótese ou outras cirurgias urológicas) **b.** Sintomas de infeção do trato urinário
Teste de Gravidez	• Todas as mulheres em idade fértil, para as quais o resultado do teste se positivo pode alterar o plano anestésico-cirúrgico

Tabela 5. Fatores de risco clínico de acordo com Índice de Risco Cardíaco Revisto (Modelo de Lee).

- Doença Cardíaca Isquémica (Angina ou história de EAM)
- Insuficiência cardíaca
- AVC/AIT
- Insuficiência renal (creatinina sérica >170 mol/L ou 2 mg/dL ou *clearance* creatinina <60 ml/min/1,73m)
- Dabetes *mellitus* insulino-dependente

Classificação do risco (%) de complicações cardíacas maiores	
I (0,4%)	Nenhuma variável
II (0,9%)	1 variável
III (6,6%)	2 variáveis
IV (11%)	> ou igual a 3 variáveis

B. Estudo pré-operatório para avaliação de risco vascular

- É **mandatório a avaliação da presença de fatores de risco vasculares** para a correta estratificação do risco anestésico.
- O risco cardiovascular é avaliado através do **modelo de Lee** (Tabela 5) e deve ser **complementado pelo modelo NSQIP** (cálculo do risco cirúrgico atendendo ao doente, disponível em ***http://www.riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/).***
- Deve-se tentar perceber qual a **capacidade funcional do doente** (Tabela 6).
- Sempre que a **capacidade funcional for "Moderada a Boa", o prognóstico é bom**, mesmo em presença de patologia cardiovascular, e por norma, não serão necessários testes adicionais de avaliação cardiovascular.

Tabela 6. Capacidade funcional de acordo com os Equivalentes Metabólicos (METs) atingidos.

Capacidade funcional (em METs)	Tipo de atividade
Baixa (1-4 METs)	• Executa as atividades de vida diária (como sejam comer pela sua mão, vestir-se ou ir à casa de banho • Consegue caminhar dentro de casa • Caminha 100 m em plano a velocidade de 3-5 km/h
Moderada a Boa (4-10 METs)	• Subir 2 lanços de escadas ou caminhar em subida • Correr pequenas distâncias • Fazer tarefas domésticas pesadas (esfregar escadas, arrastar móveis) • Participar em atividades desportivas como nadar, jogar ténis ou futebol

- A avaliação cardiovascular (CV) pode incluir consultas de cardiologia e exames (Tabela 7), sejam eles passivos/testes de provocação não invasivos (p. ex. provas de esforço), sejam não invasivos/invasivos de avaliação da estrutura cardíaca, função e vascularização (p. ex., ecocardiograma ou cateterização cardíaca

Tabela 7. Estudo pré-operatório para avaliação cardiovascular segundo as indicações.

Exame de avaliação CV	Recomendações
Eletrocardiograma (ECG)	Com fatores de risco CV (segundo Modelo de Lee) + cirurgia risco intermédio ou alto Ponderar se: • Fatores de risco CV (Modelo Lee) + cirurgia de baixo risco • Idade >65 anos + cirurgia de risco intermédio ou alto Não recomendado em pacientes sem fatores de risco e que vão ser submetidos a cirurgia de baixo risco
Prova de Esforço (PE)	≥3 fatores de risco a serem submetidos a cirurgia de alto risco Ponderar se: • Doentes com ≥3 fatores de risco e cirurgia intermédia • ≤2 fatores de risco + cirurgia de risco elevado e intermédio Não indicada se cirurgia de baixo risco
Ecocardiograma TT	Suspeita de doença valvular severa Doentes com insuficiência cardíaca suspeita ou estabelecida + cirurgia de médio ou alto risco Ponderar se: • Cirurgia de alto risco Não indicado para avaliação de função ventricular em doentes assintomáticos sem sinais de doença cardíaca ou alterações eletrocardiográficas
Angiografia Coronária	Doentes com EAM (com ou sem supradesnivelamento de ST) que vão ser submetidos a cirurgia não cardíaca não urgente Isquemia do miocárdio e angina instável mesmo com tratamento adequado Ponderar se: • Doença cardíaca estável + cirurgia de elevado risco Não indicado em doentes com cardiopatia estável a serem submetidos a cirurgia de baixo risco
Troponinas T e I; NTproBNP ou BNP	Aumentos no período perioperatório refletem dano miocárdico clinicamente relevante que se traduz em pior prognóstico cardíaco Ponderar se: • METs <4 ou >1 fator risco CV (Modelo Lee) + cirurgia vascular • >2 fator risco CV (Modelo Lee) + cirurgia não vascular Se considerada, a avaliação das troponinas cardíacas deverá ser feita antes e 48-72 horas após a cirurgia.

C. Estudo pré-operatório para avaliação de risco respiratório

- Importante avaliar se há infeção ativa ou exacerbação de doenças preexistente
  - Tratamento deve ser instituído e a cirurgia adiada por pelo menos 2 semanas
- A avaliação pulmonar pré-anestésica pode incluir:
  - Consultas de pneumologia
  - Requisição e realização de exames (Tabela 8)
    - Testes de triagem passivos/testes de provocação não invasivos (p. ex., testes da função pulmonar, espirometria, oximetria de pulso)
    - Exames invasivos (p. ex. gasimetria arterial)

Tabela 8. Estudo pré-operatório para avaliação respiratória segundo as indicações.

Exame de avaliação respiratória	Recomendações
Radiografia de Tórax	• Antecedentes de tabagismo • Infeção respiratória recente da via aérea superior • Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) • Doença cardíaca
Provas de Função Respiratória (PFR)	• Não estão indicadas, exceto em doentes a serem submetidos a cirurgia cardiotorácica ou da coluna vertebral

Controlo da medicação domiciliária

- A dúvida quanto à **necessidade de suspensão de medicação habitual** do doente previamente à cirurgia assola frequentemente médicos e doentes.

Apresenta-se na tabela 9 algumas das terapêuticas utilizadas mais frequentemente utilizadas e que podem ter indicação de suspensão previamente à cirurgia.

Tabela 9. Medicação domiciliária habitual e as indicações da sua suspensão pré-operatória.

Medicação domiciliária	Recomendações
Antidiabéticos orais (ADO)	Suspender pelo menos 8h antes da cirurgia Recomendável não fazer na manhã da cirurgia
Insulina	Suspender no dia da cirurgia Doente deve trazer insulina para o hospital
Diuréticos	Suspender na manhã da cirurgia (exceto se ICC)
IECAs/ARAs	Suspender no dia da cirurgia (exceto se ICC)
Anticoagulantes (ACO) e antiagregantes plaquetários orais (AAP)	Clopidogrel – 5 dias Rivaroxabano – mínimo de 24 a 36 h Apixabano – mínimo de 36 a 48 h Dabigatrano – mínimo de 48 a 72 h Aspirina em prevenção 1ª – suspender 3-5 dias Inibidor P2Y12 em prevenção 1ª – suspender Aspirina e Inibidor P2Y12 em risco de hemorragia espaço fechado – suspender Risco hemorrágico alto – manter aspirina; suspender inibidor P2Y12 ou *bridging* para aspirina Restantes procedimentos – manter aspirina e inibidor P2Y12 ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA DUPLA: Necessário ponderar risco trombótico e risco hemorrágico
Suplementos ervanária	Suspender pelo menos 24h

- Por outro lado, há fármacos em que se destaca a importância de se manterem as tomas habituais mesmo no dia da cirurgia (Tabela 10).

Tabela 10. Medicação domiciliária habitual que deverá ser mantida mesmo no dia da cirurgia.

Fármacos importantes para manter mesmo no dia da cirurgia
Beta-bloqueadores se risco de isquemia cardíaca
IECAs e ARA nos casos de hipertensão de difícil controlo
Anti-arrítmicos (ex: digoxina, bloqueadores dos canais de Ca2+)
AAS (exceto indicação do cirurgião para suspender)
Antiasmáticos (inaladores, teofilina, esteroides)
Medicação para DRGE (Doença do Refluxo Gastroesofágico)
Estatinas

Abordagem perioperatória em doentes submetidos a ICP ou com *stent* coronário

- Os cuidados especiais a ter em doentes sumetidos recentemente a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) e nos quais tenham sido feita colocação de *stent* coronário vão depender da brevidade exigida de intervenção cirúrgica (Tabela 11).

Tabela 11. Recomendações pré-operatórias em doentes com ICP recente ou com *Stent* Coronário.

Urgência da cirurgia	Recomendações
Eletiva	Deve ser adiada até completar terapia de dupla anti-agregação plaquetária e, sempre que possível, manter aspirina no peri-operatório. • BMS (*bare metal stent*) - Cirurgia deve ser adiada no mínimo 4 semanas e idealmente 3 meses após o procedimento. Sempre que possível, a cirurgia deverá ser realizada sem a suspensão da aspirina • DES (*drug-eluting stent*) - Cirurgia deve ser adiada no mínimo 6 meses Em pacientes submetidos a revascularização coronária após Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), a terapia de dupla antiagregação deverá ser mantida por 1 ano, **independentemente do tipo de *stent* utilizado.**
Urgente	• Aceitável um minímo de terapia de dupla anti-agregação plaquetária de 1 mês (BMS) e de 3 meses (DES), independentemente de EAM prévio • Deve ser continuada a terapêutica com aspirina no período perioperatório

APOIO INTEGRAL: