

Cuidados Intermédios

em perspectiva

C.I.P. | maio 2013 | Volume II

- Cetoacidose Diabética
- Diuréticos na Insuficiência Cardíaca
- Espondilodiscite
- Paracetamol
- Pneumotórax Espontâneo

Editorial

1- 3

A inclusão dos Cuidados Intermédios no fluxograma de abordagem da cetoacidose diabética – a experiência de um centro

Artigo Original

Marta Ferreira, Joana Vilaverde, Filipe Nery

4 - 10

Diuréticos na Insuficiência Cardíaca

Artigo de Revisão

Alexandre Pinto

11 - 19

Espondilodiscite complicada por paquimeningite – os riscos das injecções intramusculares

Caso clínico

Andreia Vilas-Boas, P. Ricardo Pereira, Rui Môço, João Martins, Cristina Oliveira, Luísa Guerreiro

20 - 25

Paracetamol: para além da toxicidade hepática

Caso clínico

Rogério Corga Silva, Carla Meira, Maria Moyano, Nuno Morais, Pilar Laguna, Filipe Nery, Alfredo Pinto

26 - 31

Abordagem sistemática do pneumotórax espontâneo – o estado da arte: a propósito da revisão de 3 casos clínicos

Caso Clínico

Sara M. Rocha, Betânia Ferreira, Pedro Vita, Álvaro Ferreira

32 - 40

Editor-chefe | Filipe Nery

Editores Associados | Diana Valadares, Alexandre Pinto, Arlindo Guimas, Pedro Vita, Graziela Carvalheiras

Arranjo e Design Gráfico | José Oliveira

Conteúdo WEB | Pedro Marcos

Edição ACIM | Associação de Cuidados Intermédios Médicos

A edição da CIP faz-se no antigo acordo ortográfico



www.acimed.org

QR code



Associação de Cuidados Intermédios Médicos

Editorial

A Esteatohepatite Alcoólica e as Unidades de Cuidados Intermédios

Filipe Nery¹

¹Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos, Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

²Autor correspondente: Largo Prof. Abel Salazar S/N 4099-001 Porto | filipeagnery@gmail.com

O tipo e o padrão de consumo de álcool varia de acordo com a região geográfica do globo e com a mobilidade e o fluxo migratório das pessoas e comunidades.^[1] Em Portugal, o álcool é responsável por 3,8% da mortalidade global e 4% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), estando o encargo económico relacionado à doença induzida pelo álcool estimado em 191 milhões de euros anuais (95,1 milhões de euros atribuíveis a internamentos e 95,9 milhões a custos imputados ao ambulatório), o que corresponde a 0,13% do PIB e 1,25% do total das despesas relacionadas com a saúde.^[2]

Os padrões relativos ao consumo do álcool também se estão a modificar, nomeadamente com o tipo *binge drinking*: consumo de 5 ou de 4 bebidas num espaço de 2 horas para os homens e mulheres, respectivamente.^[3] É um padrão visível e “socialmente aceite” e que corresponde, por exemplo, às saídas de fins-de-semana ou a eventos académicos, em faixas etárias por norma mais jovens. Contudo, além de aumentar a probabilidade de adicção, acidentes de viação, envolvimento em crimes, absentismo laboral e violência familiar^[4], pouco se sabe relativamente ao dano orgânico que causa, nomeadamente o seu papel no desenvolvimento de doença hepática alcoólica (DHA).

O risco de desenvolver DHA parece ser proporcional à quantidade de álcool ingerida e tempo de ingestão, sendo que a quantidade de álcool ingerida diariamente para promover o desenvolvimento de cirrose está estimada, de acordo com uma meta-análise, em 25gr/dia, a qual parece ser bem inferior ao anteriormente julgado.^[5]

A esteatohepatite alcoólica (anteriormente designada hepatite aguda alcoólica) é um dos vários espectros da DHA e que surge em até 35% dos alcoólicos não abstinentes.^[6] Pode complicar uma cirrose já existente ou, por outro lado, surgir em doentes sem cirrose. Promove alterações clínico-analíticas agudas, exigindo um reconhecimento rápido e um tratamento adequado.

Desde 2010 que existe no Centro Hospitalar do Porto um protocolo de actuação para a esteatohepatite alcoólica, aprovado pelas equipas da Unidade de Cuidados Intermédios e de Transplante Hepático-Pancreático, e que veio uniformizar claramente a forma de actuação.

O interrogatório inicial é de extrema importância, devendo ser inquirido o doente e os elementos que constituem o seu ambiente familiar e social. O objectivo é não só o de fazer o diagnóstico clínico como, também, o de fornecer elementos à equipa médica e nomeadamente de adictologia, por forma a promover a abstinência étlica do doente uma vez tendo alta hospitalar como, também, para reconhecer potenciais candidatos para transplante hepático.

Uma vez feito o diagnóstico, um score da Maddrey modificado ≥ 32 , e/ou o de Glasgow ≥ 9 e/ou a existência de encefalopatia concomitante, implicam um internamento em ambiente de cuidados intermédios, já que se tratam de doentes graves e que, sem tratamento (corticoterapia) e suporte adequados têm uma sobrevida aos 28 dias de 65,7%^[7] ou 52%^[8] respectivamente (dependendo de qual o score aplicado). A existência de infecção não é contra-indicação para iniciar a corticoterapia e a mesma não está associada a um maior risco de infecção.^[9]

Contudo, é a própria não resposta ao tratamento com corticoides (verificada ao sétimo dia de tratamento com a aplicação do score de Lille) o factor mais importante que predispõe ao desenvolvimento da infecção.^[9] Porém, a todos os doentes deverá ser efectuado um rastreio séptico adequado (líquido peritoneal para excluir peritonite bacteriana espontânea, urocultura, e as culturas de produtos biológicos que se adequem à situação clínica) e, se suspeita ou confirmação de infecção, uma antibioterapia adequada deverá ser iniciada.

Aos doentes admitidos por esteatohepatite alcoólica com critérios de gravidade que iniciem terapêutica com corticoide (prednisolona 40mg/dia por via oral ou equivalente intravenoso), é-lhes associada uma perfusão de acetilcisteína, nas doses recomendadas para a intoxicação por paracetamol (150mg/Kg em 250cc de SG5% em 60 minutos, seguido de 50mg/Kg em 500cc de SG5% em 4h, seguido de 100mg/Kg em 1000cc de SG5% em 16h, e a renovar esta última prescrição até 3 a 5 dias de tratamento). A acetilcisteína em associação com a corticoterapia influencia positivamente o *outcome*, com melhoria da sobrevida ao 1º mês (e tendencialmente ao 6 meses), ao que se relaciona uma menor incidência de síndrome hepatorenal e de complicações infecciosas.^[10]

Durante a sua permanência em cuidados intermédios, outras medidas, como o suporte nutricional e a evicção de síndrome de abstinência têm de ser tidas em conta.

Ao sétimo dia de tratamento com corticoides, é aplicado o score de Lille (aplicação de seis variáveis), o qual é sensível e específico na identificação dos doentes com alto risco de morte aos 6 meses, sendo aqueles com score $\geq 0,45$ os considerados não respondedores (e que ocorre em cerca de 40% dos casos).^[11]

No logaritmo aprovado pelos dois grupos de trabalho suprarreferidos do CHP, os doentes respondedores à terapêutica com corticóides (score de Lille $< 0,45$) são transferidos para ambiente de enfermaria geral e deverão continuar a corticoterapia até finalizar 4 semanas de tratamento. Para os restantes, os não respondedores, sabe-se que o prolongar o tratamento com corticoides, além de ineficaz, aumenta o risco de infecção. Nestes doentes, o *switch* para pentoxifilina não está igualmente recomendado (documentado retrospectiva e prospectivamente)^[12, 13] e a sua associação inicial aos os corticóides não acrescenta qualquer benefício em termos de sobrevida.^[14] Este fármaco (pentoxifilina) é um inibidor das fosfodiesterases não selectivo e diminui a síntese do TNF- α , o qual está aumentado na esteatohepatite alcoólica. Alguns estudos realizados mostraram algum efeito benéfico da pentoxifilina no tratamento

da esteatohepatite alcoólica. Contudo, são estudos de cariz essencialmente retrospectivo, mal desenhados e sem documentação histológica. Uma revisão da Cochrane não mostra benefício nem prejuízo na sua utilização.^[15] Contudo, uma das críticas que é feita à pentoxifilina é que o potencial inibidor do TNF- α impede, ele próprio, a regeneração hepatocelular.^[16, 17] Face à falta de evidência da pentoxifilina no tratamento da esteatohepatite alcoólica e ausência de estudos prospectivos, não recomendamos a sua utilização no fluxograma de actuação.

E então, o que fazer aos doentes não respondedores aos corticoides? Doentes estes sobejamente conhecidos como tendo prognóstico sombrio com morbimortalidade elevada a curto termo?

A transplantação hepática (TH) é uma técnica efectuada desde há 50 anos. O primeiro doente transplantado (em 01.03.1963), por atrésia das vias biliares, tinha 3 anos de idade e veio a falecer no próprio dia. Desde então, a evolução quer da técnica quer do tratamento imunossupressor veio a aumentar a esperança de vida nos doentes transplantados, com taxas de sobrevida aos 5 anos que rondam os 75-80%. Contudo, a escassez de órgãos disponíveis leva a que tenha de haver uma selecção de doentes de acordo com a patologia de base e gravidade da mesma.

O que dizer da transplantação hepática para doentes com esteatohepatite alcoólica? Doentes esses que mantiveram o consumo de álcool até dias antes do internamento, que se autoinfligiram e que geraram em si a sua própria doença?

Eticamente temos de concordar que não é fácil, numa altura com alta contenção de custos e escassez de órgãos, "oferecer" um fígado a um doente com uma doença aguda infligida pelo álcool e que mantém o consumo.

E, por outro lado, enquanto médicos, o que propor a um doente que, não tendo respondido à terapêutica com corticoides, não temos outra alternativa terapêutica a oferecer? Doente esse que tem uma probabilidade de estar morto aos 6 meses de cerca de 28%?

Um estudo multicêntrico francês mostrou clara vantagem em termos de sobrevida em doentes com esteatohepatite alcoólica, não respondedores, e que foram submetidos a TH face aos que não o foram ($77 \pm 8\%$ vs $23 \pm 8\%$). Verificaram igualmente uma pequena percentagem de recidiva do consumo de álcool após o TH, não superior aos doentes transplantados electivamente por cirrose alcoólica abstinentes, e de uma forma moderada.^[18] Contudo, é apenas uma pequena percentagem de doentes que são considerados elegíveis para TH (<2% dos não respondedores), e que carecem de reunir uma série

de características: ser o primeiro episódio declarado de doença hepática, existência de bom apoio familiar e social, inclusão social, ausência de co-morbilidades graves ou psiquiátricas, concordância do doente (e dos seus familiares) para um projecto de abstinência para a vida e concordância de toda a equipa de saúde envolvida no processo, nomeadamente após avaliação pela equipa psiquiátrica/adictologia com acuidade.^[18]

A transplantação hepática está, assim, incluída no fluxograma de actuação da esteatohepatite alcoólica do CHP (centro terciário de referência com programa de transplantação hepática) para os doentes graves e não respondedores, que cumpram os critérios de selecção supramencionados.

Cabe a cada centro hospitalar estipular as suas recomendações/ orientações relativamente a esta temática, sabendo que cada caso é um caso e que deve ser avaliado individualmente, mas que as Unidades de Cuidados Intermédios devem estar conscientes desta patologia, do tratamento eficaz a propor e da forma como se deve relacionar com outros centros.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Shea R, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51(1):307-328
2. Cortez-Pinto H, Gouveia M, Pinheiro L et al. The burden of disease and the cost of illness attributable to alcohol drinking – results of a national study. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(8):1442-49
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2012.04.004>
4. Castroand DS, Sanchez ZM, Zalenski M et al. Sociodemographic characteristics associated with binge drinking among Brazilians. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126(1-2):272-6
5. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol* 1998; 33:381-92
6. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011; 3(5):108-13
7. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60:255-60
8. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56:1743-46
9. Louvet A, Wartel F, Castel H et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137:541-8
10. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1781-9
11. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45:1348-54
12. Watson E, Lafferty H, Forrest EH. When corticosteroids fail: rescue treatment with pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48(S2):S366 (abstract)
13. Louvet A, Diaz E, Dharancy S et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48:465-70
14. Sidhu SS, Goyal O, Singla P et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 2012; 57(6):1664-71
15. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD007339. Review
16. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Hill DB. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(5):248S-252S
17. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:1441-6
18. Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1790-1800

A inclusão dos Cuidados Intermédios no fluxograma de abordagem da cetoacidose diabética – a experiência de um centro

Marta Ferreira^{1,3}, Joana Vilaverde¹, Filipe Nery²

¹ Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo -- Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

² Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos -- Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

³Autor correspondente: Largo Prof. Abel Salazar S/N 4099-001 Porto | martaffagferreira@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction. Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute and potentially fatal complication of diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods. Retrospective analysis and characterization of the patients admitted to Intermediate Care Unit (ICU) of a central hospital due to DKA for a period of 26 months. The patients were classified accordingly with DKA severity (American Diabetes Association criteria). Descriptive statistics and non-parametrical tests were used to analyze data.

Results/Discussion. There were 42 admissions corresponding to 39 inpatients with $46,3 \pm 20,1$ years old and $10,7 \pm 11,0$ years of diabetes diagnosis, mainly with type 1 DM (66,7%) and severe DKA ($n=25$). There were 7 new-onset diagnosis of DM. The precipitating factors were related to dose omission of insulin (54,8%) and infections (28,6%). Intra-hospital mortality was of 7,7%. They had HbA1c of $11,6 \pm 2,3\%$ (6,4-16,8). The patients were admitted in ICU for $2,3 \pm 1,9$ days with a total hospital length of stay of $7,0 \pm 7,5$ days. Older patients seemed to have longer admissions ($r=0,517$; $p<0,001$).

Conclusions. The patients had poor metabolic control on admission. The most important precipitating factors were related with insulin treatment, being very important to insist in the therapeutic education. Due to the acute and potential gravity of the disease, the approach of the patient in ICU may have a role to a better outcome and lower mortality.

Keywords: diabetes, diabetic ketoacidosis, intermediate care

RESUMO

Introdução. A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda potencialmente fatal da Diabetes Mellitus (DM).

Materiais e Métodos. Análise e caracterização retrospectivas dos doentes internados por CAD na Unidade de Cuidados Intermédios (UCI) de um hospital central, por um período de 26 meses. Classificaram-se os doentes de acordo com a gravidade da CAD (critérios da Associação Americana de Diabetes). Utilizou-se estatística descritiva e testes não paramétricos na análise dos dados.

Resultados/Discussão. Foram identificados 42 internamentos relativos a 39 doentes, com médias de $46,3 \pm 20,1$ anos de idade e $10,7 \pm 11,0$ anos de diagnóstico, maioritariamente com DM tipo 1 (66,7%) e CAD grave ($n=25$). Sete apresentavam DM inaugural. As principais causas foram a omissão de tomas de insulina (54,8%) e infecção (28,6%). A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 7,7%. Registou-se uma HbA1c de $11,6 \pm 2,3\%$ (6,4-16,8). Os doentes estiveram internados em UCI $2,3 \pm 1,9$ dias e o tempo total de internamento foi de $7,0 \pm 7,5$ dias, o qual foi maior nos pacientes mais velhos ($r=0,517$; $p<0,001$).

Conclusões. Os doentes tinham um mau controlo metabólico crónico à admissão. Os factores precipitantes mais frequentes foram relativos a falhas no tratamento com insulina, sendo necessário insistir na educação terapêutica. Dado o cariz agudo da doença e a potencial gravidade, a abordagem do doente em UCI pode ter um papel no melhor outcome e baixa mortalidade.

Palavras chave: diabetes, cetoacidose diabética, cuidados intermédios

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda comum e potencialmente fatal da diabetes mellitus (DM), com uma incidência a variar entre 4,6 a 8 casos por cada 1000 doentes diabéticos.^[1, 2] Ocorre em doentes com DM tipo 1, mas pode ocorrer também em pacientes com outros tipos de DM.^[3] Naqueles com DM tipo 2, verifica-se que ao longo da evolução da sua doença a função da célula β vai-se esgotando, sendo assim compreensível que este tipo de complicação possa ocorrer perante precipitantes como infecções, cirurgias ou outros insultos. Assim, a CAD não pode ser encarada como patognomónica da DM tipo 1.^[4]

São vários os factores que podem precipitar a CAD. Os mais comuns são a infecção (sendo a pneumonia e a infecção urinária as mais frequentes) e os problemas relacionados com a insulinoterapia: omissão de tomas, técnica adequada, problemas técnicos com os dispositivos de administração de insulina^[3, 5] Outros precipitantes, embora menos frequentes, têm de ser considerados: pancreatite, síndrome coronária aguda, acidente vascular cerebral, trauma, abuso de álcool ou consumo de determinadas drogas.^[3]

A mortalidade desta entidade clínica tem diminuído ligeiramente nos últimos anos, mantendo-se abaixo dos 5%, provavelmente devido ao seu reconhecimento precoce e à melhoria da sua abordagem clínica.^[3, 4] A CAD é responsável por 7,6% das admissões em cuidados intensivos e, neste grupo, a mortalidade é maior, variando entre 5 e 13%.^[6, 7] Os *outcomes* dependem sobretudo do factor precipitante e das alterações bioquímicas à admissão bem como, na evolução do doente, predominantemente com as manifestações sistémicas do que com as complicações metabólicas.^[4, 6, 8]

O local ideal para tratar os doentes com CAD é muito importante. Não existem estudos prospectivos randomizados que avaliem esta questão. Assim, a decisão depende da avaliação do médico, do reconhecimento dos factores relacionados com pior prognóstico, das características e recursos do hospital. Por exemplo, em doentes com hipotensão refractária e com lesão renal aguda oligúrica deve considerar-se a sua admissão numa unidade de cuidados intensivos, enquanto que os doentes com CAD ligeira podem ser tratados em enfermaria.^[4, 9]

Não existem estudos que impliquem a abordagem da CAD em ambiente de cuidados intermédios, local onde se pode efectuar monitorização e vigilância mais estritas. Contudo, a CAD pertence ao grupo de patologias que, do foro endócrino-metabólico, juntamente com o estado hiperosmolar não comatoso

e a tireotoxicose ou ainda o hipotiroidismo sintomático, são sugeridas em recomendações internacionais para abordagem a nível de Unidades de Cuidados Intermédios.^[10]

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva de todos os episódios de CAD entre 3 de Maio de 2010 e 8 de Julho de 2012, relativos a doentes admitidos na Unidade de Cuidados Intermédios da Urgência e na Unidade Intermédia Médica do Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António.

A identificação dos doentes com CAD foi efectuada tendo como base os registos hospitalares informatizados e os códigos referentes a esta patologia no ICD-9. Uma vez identificados, foram seleccionados os casos que cumpriam os critérios de classificação de CAD: hiperglicemia, cetonúria e acidose metabólica com *anion gap* aumentado. Os doentes foram classificados segundo a gravidade da CAD, utilizando-se os critérios da Associação Americana de Diabetes.^[11]

Os tipos de diabetes foram identificados de acordo com os registos existentes nos processos de cada doente.

Os doentes tiveram uma primeira abordagem no Serviço de Urgência do hospital em causa, com recurso ao protocolo de tratamento da CAD da instituição. Uma vez estabelecido o diagnóstico foram admitidos na Unidade de Cuidados Intermédios Médicos (de Urgência ou Médica, duas Unidades geridas pela mesma equipa), sendo abordados pela equipa médica residente e com a colaboração do Endocrinologista de permanência.

Foram recolhidos dados demográficos (idade; género; estação do ano e mês de internamento), clínicos (tipo de diabetes; tratamento em curso; sintomas presentes à admissão; factor precipitante; duração do internamento em cuidados intermédios e duração total do internamento; complicações; estado à data de alta; orientação após a alta das unidades referidas) e analíticos (*pH* à admissão, *anion gap*, *HCO₃*, lactatos, glicemia venosa, cetonúria, creatinina e ureia séricas, K⁺, Na⁺, HbA1c), através da consulta dos processos clínicos electrónicos e físicos dos doentes.

Os resultados são apresentados em média±desvio padrão, com referência ao mínimo e máximo, para variáveis contínuas. O número total de doentes, em valor absoluto ou em percentagem, é utilizado nas variáveis categóricas. Para isso foram utilizadas ferramentas de estatística descritiva. O teste Chi-Quadrado foi usado para comparação de variáveis

categóricas. Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis de uma via para comparação de parâmetros com distribuição não normal. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar parâmetros do mesmo tipo de distribuição. Considerou-se um nível de significância $\alpha=0,05$. A análise dos dados foi feita através do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago Inc), versão 20.0 para Mac OS X.

RESULTADOS

Durante o período compreendido entre 3 de Maio de 2010 e 8 de Julho de 2012, registaram-se 42 internamentos, relativos a 39 doentes, com o diagnóstico de CAD, com distribuição semelhante entre os géneros (19 mulheres vs 20 homens). Oito doentes foram excluídos por não cumprirem os critérios de diagnóstico de CAD (erro de codificação) ou por não apresentarem disponíveis todos os dados necessários para a análise.

Os doentes em causa tinham $46,26 \pm 20,13$ anos de idade (18-94 anos), sendo que 50% tinham idade superior a 42,5 anos. A DM tipo 1 foi a mais frequente ($p<0,01$): 66,7% dos doentes tinham DM tipo 1; 25,6% tinham DM tipo 2; 7,7% tinham outros tipos de diabetes (um doente com MODY, outro com DM secundária a fármacos e outro com DM secundária a pancreatite crónica). Em metade dos doentes a DM tinha sido diagnosticada há menos de 9 anos (diagnóstico há $10,74 \pm 11,04$ anos; máximo de 54). Em sete doentes a CAD foi a forma de apresentação da DM. Excluindo os casos de DM inaugural (por isso sem tratamento à data de admissão) e os de DM tipo 1 (tratados com insulina, um dos quais sobe infusão subcutânea contínua), 4 doentes estavam medicados apenas com insulina, 6 com anti-diabéticos orais, um com tratamento misto de insulina e anti-diabéticos orais.

Analizando a variação do número de internamentos ao longo do ano, verificou-se que a maioria aconteceu na Primavera [$p=0,34$ (Gráfico 1)].

Os factores precipitantes mais frequentes estiveram relacionados com a terapêutica com insulina (omissão de tomas por incumprimento terapêutico ou alteração da ingestão; problemas técnicos) e com infecções, sendo a respiratória a mais frequente. Os problemas relacionados com a administração de insulina foram verificados em 54,8% dos internamentos, as infecções em 28,6% (metade eram infecções respiratórias), intoxicação alcoólica aguda em 4,8% e outras causas (hepatite tóxica, quimioterapia, tromboembolismo pulmonar e pancreatite aguda) em 11,9%.

Os doentes apresentavam mau controlo metabólico crónico na sua maioria, apresentando HbA1c à admissão de $11,58 \pm 2,32\%$ (6,4-16,8%).

O tempo de internamento em cuidados intermédios foi de $2,29 \pm 1,86$ dias (1-12) e o tempo de internamento hospitalar total foi de $7,07 \pm 7,54$ dias (1-32). Nenhum doente necessitou de internamento em unidades de cuidados intensivos.

Quando se dividiram os doentes (considerando o número total de internamentos) em grupos, segundo a gravidade, verificou-se que a CAD grave foi a mais frequente ($p=0,02$): em 59,5% dos internamentos, os doentes apresentaram CAD grave, em 21,4% CAD moderada e em 19% CAD ligeira. As características de cada grupo estão apresentadas na tabela 1 – não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre eles no que respeita às características demográficas e da doença de base (DM), às alterações bioquímicas identificadas à admissão, aos factores precipitantes da CAD ou aos tempos de internamento. Apenas a referir que se verificou uma tendência para haver mais doentes tratados com anti-diabéticos orais no grupo CAD ligeira do que nos restantes ($p=0,05$).

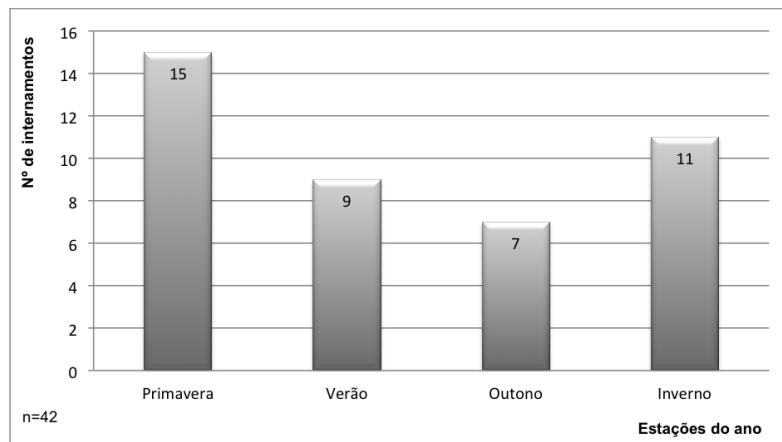


Gráfico 1: Distribuição dos internamentos ao longo do ano.

	Grupo n=42	CAD Ligeira (19,00%)	CAD Moderada (21,4%)	CAD Grave (59,5%)	p
Idade (anos)	46,31±20,10	53±24,88	50,11±22,01	46,26±20,13	0,51
Homens (%)	20 (51,3)	5 (62,50)	4 (44,44)	12 (48,00)	0,73
Factores precipitantes					
Problemas com insulina (%)	23 (54,8)	3 (37,50)	4 (44,44)	16 (64,00)	0,55
Infecções (%)	12 (28,6)	3 (37,50)	3 (33,33)	7 (28,00)	0,93
Outros (%)	14 (33,4)	4 (50,00)	3 (33,33)	5 (20,00)	0,55
Características da DM					
Tipo 1 (%)	29 (69,00)	4 (50,00)	7 (77,78)	18 (72,00)	0,42
Tipo 2 (%)	10 (23,81)	3 (37,50)	1 (11,11)	6 (24,00)	0,45
Outros tipos de DM (%)	3 (7,14)	3 (37,50)	1 (11,11)	1 (4,00)	0,63
Inaugural (%)	7 (16,67)	1 (12,50)	2 (22,22)	4 (16,00)	0,86
Tempo de diagnóstico (%)	10,74±11,04	13,00±17,08	10,78±12,56	10,00±8,27	0,91
Tratamento com insulina (%)	29 (69,00)	4 (50,00)	5 (55,56)	20 (80,00)	0,18
Tratamento com ADO (%)	6 (14,29)	3 (37,50)	2 (22,22)	1 (4,00)	0,05*
HbA1c (%)	11,58±2,32	10,10±2,15	11,60±3,13	11,98±2,32	0,28
Exames à admissão					
Glicose plasmática (mg/dL)	660,26±252,49	492,75±76,09	638,50±269,26	721,68±263,81	0,35
Ureia (mg/dL)	64,23±44,05	51,12±20,81	80,33±77,57	62,64±32,03	0,83
Creatinina (mg/dL)	1,35±1,31	1,02±0,37	1,86±2,02	1,27±0,51	0,43
Caliémia (mEq/L)	4,86±1,31	4,55±0,48	4,83±1,83	4,86±1,31	0,65
Tempo de internamento					
Cuidados intermédios (dias)	2,29±1,86	2,00±1,19	1,56±0,53	2,64±2,25	0,21
Total (dias)	7,07±7,54	9,38±10,10	3,33±4,06	7,68±7,97	0,11

Tabela 1. Características gerais do grupo em estudo e dos subgrupos analisados, de acordo com a gravidade da CAD.

Nos internamentos analisados, verificaram-se 3 óbitos correspondendo a uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 7,1%. Um deles relativo a uma mulher de 44 anos, com história de incumprimento terapêutico e abuso crónico de álcool, com uma intoxicação alcoólica aguda a precipitar a CAD. Apresentava CAD grave à admissão, com desequilíbrios hidroelectrolíticos graves. Outro correspondente a um homem de 73 anos, com neoplasia do pulmão em quimioterapia,

que apresentava CAD ligeira à admissão. O terceiro outro óbito era referente a um doente de 84 anos, com pneumonia adquirida na comunidade como factor precipitante, com sépsis grave e disfunção multiorgânica. Apresentava CAD ligeira à admissão.

À saída dos cuidados intermédios, a maioria dos doentes (23) ficou internada na enfermaria de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – Gráfico 2.

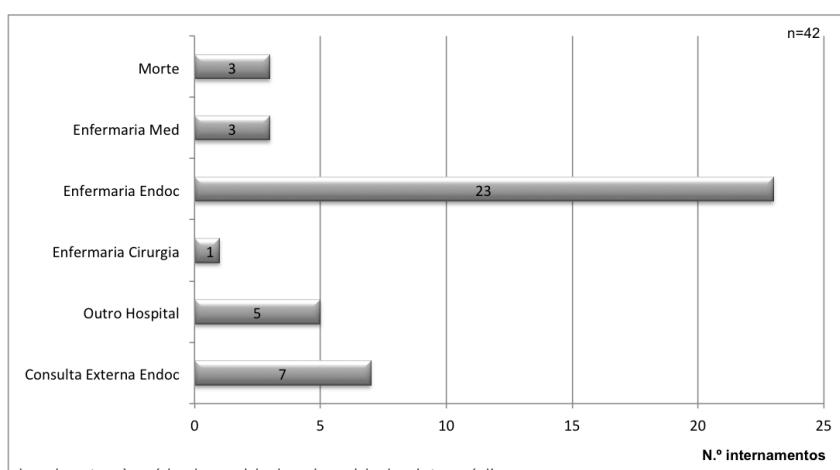


Gráfico 2. Destino dos doentes à saída das unidades de cuidados intermédios

	pH		Creatinina		Ureia		HbA1c		Tempo de diagnóstico		Idade	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Tempo de internamento												
Cuidados intermédios	-0,18	0,251	0,16	0,920	-0,48	0,761	0,21	0,238	-0,26	0,990	-0,88	0,577
Total	-0,11	0,500	0,19	0,233	0,16	0,321	0,26	0,138	-0,79	0,620	0,31	0,048*

Tabela 2. Correlações entre tempo de internamento e vários parâmetros analíticos e clínicos.

Tentou correlacionar-se o tempo de internamento com vários parâmetros, analíticos e clínicos, mas com nenhum se encontrou um resultado estatisticamente significativo, excepto entre a idade e o tempo de internamento total (Tabela 2) – verificou-se que os doentes mais idosos tinham tendência a ter internamentos mais longos ($r=0,577$; $p=0,048$). No entanto, verificou-se que os doentes internados mais tempo nas unidades de cuidados intermédios, tinham uma tendência para terem igualmente internamentos hospitalares mais longos ($r=0,517$; $p<0,001$).

Por outro lado, o pH, um dos parâmetros usados para classificar a CAD segundo a gravidade, não se correlacionou de forma estatisticamente significativa com o tempo de diagnóstico da DM ($r=-0,16$; $p=0,32$), nem com a HbA1c ($r=-0,15$; $p=0,38$). O nível de bicarbonato, outro parâmetro utilizado para avaliar a gravidade da CAD, não se correlacionou de forma estatisticamente significativa com o tempo de diagnóstico ($r=0,18$; $p=0,91$), mas mostrou uma discreta tendência para ser menor nos doentes com HbA1c mais elevada ($r=-0,34$; $p=0,049$).

DISCUSSÃO

No período de análise, de acordo com os critérios de selecção, encontraram-se 42 internamentos por CAD, correspondentes a 39 doentes. Entre eles, a distribuição entre os géneros foi semelhante. Os dados existentes na literatura relativos à incidência de CAD em cada género incidem sobretudo em populações pediátricas ou de adultos jovens, portanto em populações diferentes desta, o que é compreensível devido ao facto do estudo ter sido realizado num hospital de adultos. Nesses estudos, parece haver uma maior incidência de CAD nas mulheres^[12-15], o que não se verificou na presente população.

Apesar da maioria dos doentes ter DM tipo 1, outros tipos de diabetes foram reconhecidos noutras casas de CAD, o que reforça a noção de que esta complicação aguda da DM não pode ser considerada como patognomónica da DM tipo 1.^[3, 4] Outros estudos mostram uma prevalência de DM tipo 2 nas populações com CAD entre 12 a 56%.^[3, 6, 16, 17] A prevalência de doentes com DM tipo 2, no nosso estudo, encontra-se na faixa do esperável e encontrada na literatura: 26,5%.

Foi diagnosticada DM inaugural em 16,7% dos doentes com CAD ($n=7$), enquanto que em estudos prévios a prevalência foi superior, variando entre 20 e 30%.^[1] Isto pode significar que cada vez mais se diagnosticam os novos casos de DM em estádios mais precoces, antes de se instalar esta grave complicação aguda, transparecendo assim uma melhoria nos cuidados de saúde, que utilizam cada vez mais estratégias preventivas e implementam mais exames de rastreio.

A idade dos doentes analisados neste estudo ($46,26 \pm 20,13$), que foi semelhante independentemente da gravidade da CAD, está de acordo com aqueles mais recentemente realizados em populações adultas.^[4]

Uma pequena percentagem de doentes estava medicada com anti-diabéticos orais (14,29%) e metade desses teve CAD ligeira. Essa percentagem é semelhante à encontrada em estudos anteriores.^[4] Por um lado, pode significar que os doentes e/ou cuidadores estão mais instruídos a reconhecer sinais de alerta, para assim recorrerem ao hospital mais precocemente. Por outro, uma vez que o grupo é muito pequeno, é difícil tirar conclusões com significado clínico relevante.

Houve mais internamentos durante a Primavera. Alguns estudos mostram sazonalidade na incidência de CAD, especialmente quando se trata de formas de apresentação de DM. No entanto, mostram uma tendência para uma maior ocorrência de casos no Verão.^[18]

O factor precipitante mais vezes identificado foi a própria terapêutica com insulina, ou seja, problemas no decorrer desta terapêutica: omissão de tomas por incumprimento terapêutico ou por alteração da ingestão ou problemas técnicos (54,8%). Esta tendência manteve-se em todos os subgrupos de gravidade de CAD excepto na CAD ligeira, no entanto, sem diferença com significado estatístico (para isso pode ter contribuído o tamanho reduzido da amostra). Nalguns doentes esteve presente mais do que um factor precipitante. Em estudos prévios realizados em países desenvolvidos, este tipo de factor precipitante deixou de ser o mais importante, passando a infecção para o primeiro plano.^[5, 19]

A maioria dos doentes apresentava mau controlo metabólico crónico, traduzido em elevados níveis de HbA1c. A HbA1c permite distinguir os doentes em que a CAD é a expressão de uma doença cronicamente descompensada daqueles bem controlados, em quem a CAD representa um desvio do seu controlo metabólico habitual.^[16] A hiperglicemia crónica está associada à diminuição da secreção de insulina^[3, 17, 20] e a uma alteração da utilização da glicose nos tecidos periféricos.^[3] Esta glucotoxicidade crónica é importante na génesis e no tratamento das crises hiperglicémicas. O mau controlo metabólico crónico dos doentes analisados mostra que é necessário dedicar-lhes mais atenção e desenvolver estratégias de prevenção para a recorrência de novos episódios de CAD.

O tempo de internamento foi ligeiramente menor nos doentes com CAD moderada, mas a diferença em relação aos outros não é estatisticamente significativa, provavelmente pelo tamanho da amostra. No entanto, dado que o principal factor precipitante da CAD foi relacionado com o tratamento com insulina, é facilmente comprehensível que, uma vez tratada a CAD, o tratamento não seja prolongado. Já no grupo da CAD ligeira, uma percentagem importante de doentes teve factores diversos a precipitar o episódio, deste tromboembolismo pulmonar a hepatite tóxica. Aqui, esses factores serviram seguramente para tempos de internamento mais prolongados, quer em ambiente de cuidados intermédios, quer hospitalar total.

Neste grupo, verificou-se que a maioria dos doentes teve CAD grave. No entanto, os *outcomes* analisados neste estudo não foram diferentes dos subgrupos restantes. Parece que, mais importante que a CAD em si mesmo, o mais importante foi o seu tratamento imediato (para o que contribuiu a existência de um protocolo disponível e reconhecido por todos os profissionais) e provavelmente o factor desencadeante e as co-morbilidades dos doentes desempenharam também um factor preponderante. No entanto, as co-morbilidades não foram analisadas neste estudo.

Após a alta a maioria dos doentes foi transferida para a enfermaria de Endocrinologia, permitindo assim a continuidade de cuidados, o reforço do ensino dirigido à doença, ao seu tratamento, à prevenção de complicações agudas e crónicas e ao reconhecimento precoce de elementos de alerta para as complicações agudas e potencialmente fatais.

A taxa de mortalidade intra-hospitalar verificada foi de 7,1% (n=3), sendo ligeiramente mais elevada que a reportada nos estudos mais recentes.^[4, 21-23] No entanto, neste estudo a amostra é mais pequena do que nos outros e as mortes não se deveram à CAD em si, mas sim estiveram relacionadas com as doenças

de base e/ou os factores precipitantes. O tamanho da amostra não permite fazer análises de forma a encontrar factores preditores de mortalidade.

Poder-se-ia conjecturar que os doentes com pH ou níveis de bicarbonato mais baixos (CAD grave) teriam internamentos mais longos, tal como os que apresentavam níveis mais altos de ureia ou creatinina ou que fossem mais velhos. Mas, ao correlacionar-se o tempo de internamento com esses factores, apenas o tempo de internamento total se correlacionou com a idade de forma significativa. Os motivos porque isso aconteceu não foram analisados. Poder-se-á especular que pudessem estar relacionados com as suas co-morbilidades e com factores sociais.

Este estudo tem algumas limitações. É um estudo retrospectivo incidente sobre uma amostra pequena, para o que também conta o período de pouco mais de dois anos que abrangeu, correspondendo desde o primeiro dia de abertura da Unidade de Cuidados Intermédios Médicos (no modelo apresentado) até à sua reorganização hospitalar. Não é possível inferir, pois que os doentes não foram randomizados para tratamento em ambiente de cuidados intermédios e, por exemplo, Serviço de Urgência ou enfermaria geral, o real papel da sua abordagem na Unidade Intermédia para o melhor *outcome*, assim como da melhor abordagem das co-morbilidades e factores precipitantes médicos além dos problemas relacionados com a toma de insulina. Contudo, o tempo médio curto de internamento em cuidados intermédios traduz a melhoria rápida do doente e o retorno ao seu equilíbrio metabólico, o que só é possível com o tratamento e vigilância adequados com monitorização de parâmetros clínicos e bioquímicos, como seja o caso do pH, bicarbonatos, função renal e ionograma sistemáticos. O nível de lactatos estava elevado discretamente nalguns doentes e isso pode ter influenciado o estado de acidose do doente, apesar de preencher os critérios de CAD.

CONCLUSÃO

Os doentes analisados tinham sobretudo DM tipo 1 e CAD grave, tendo-se registado mais casos na Primavera. Apresentavam mau controlo metabólico à admissão, traduzido em níveis elevados de HbA1c. Os factores precipitantes mais vezes identificados foram problemas com a administração de insulina e infecções. Entre os doentes que morreram apenas um tinha CAD grave. É necessário reforçar o ensino terapêutico dos doentes diabéticos e dos seus cuidadores, bem como dos profissionais de saúde, para os tornar mais capazes de evitar novos episódios de CAD. É importante o reconhecimento atempado da CAD, o início do seu tratamento adequado e a admissão dos doentes em causa em unidades de vigilância apertada, como é o caso das Unidades de Cuidados Intermédios, pois que estas medida permitem uma melhor qualidade de cuidados, contribuindo para a diminuição da mortalidade e morbilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Sola E, Garzon S, Garcia-Torres S, Cubells P, Morillas C, Hernandez-Mijares A. Management of diabetic ketoacidosis in a teaching hospital. *Acta diabetologica*. 2006;43(4):127-30.
2. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(4):683-705.
3. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treatments in endocrinology*. 2003;2(2):95-108.
4. Barski L, Nevezorov R, Rabaev E, et al. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2012;14(5):299-303.
5. Hardern RD, Quinn ND. Emergency management of diabetic ketoacidosis in adults. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2003;20(3):210-3.
6. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *Journal of critical care*. 2002;17(4):207-11.
7. Efstathiou SP, Tsiaikou AG, Tsoulos DI, et al. A mortality prediction model in diabetic ketoacidosis. *Clinical endocrinology*. 2002;57(5):595-601. Epub 2002/10/23.
8. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *The Medical clinics of North America*. 1995;79(1):9-37.
9. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes. Evolving strategies for treatment. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2001;28(2):401-19
10. Nasraway SA, Cohen IL, Dennis RC et al. Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 1998;26(3):607-10.
11. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335-43.
12. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2511-8.
13. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092.
14. Setoodeh A, Mostafavi F, Hedayat T. Glycemic control in Iranian children with type 1 diabetes mellitus: effect of gender. *Indian journal of pediatrics*. 2012;79(7):896-900.
15. Wright AD, Hale PJ, Singh BM, Kilvert JA, Nattrass M, Fitzgerald MG. Changing sex ratio in diabetic ketoacidosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1990;7(7):628-32.
16. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(4):657-82.
17. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes care*. 1990;13(6):610-30.
18. Ismail NA, Kasem OM, Abou-El-Asrar M, El-Samahy MH. Epidemiology and management of type 1 diabetes mellitus at the ain shams university pediatric hospital. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2008;83(1-2):107-32.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(12):2739-48.
20. Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes*. 1994;43(9):1085-9.
21. Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;76(1):51-6.
22. Henriksen OM, Prahl JB, Roder ME, Svendsen OL. Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark: a national survey. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(1):113-9.
23. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Internal medicine journal*. 2002;32(8):379-85.

Diuréticos na Insuficiência Cardíaca

Alexandre Pinto^{1,2}

¹Assistente Hospitalar, Unidade Intermédia Médico-Cirúrgica, Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

²Autor correspondente: Largo Prof. Abel Salazar S/N 4099-001 Porto | alexandrepinto@sapo.pt

ABSTRACT

Congestion in acute heart failure syndromes appears to be more complicated than fluid accumulation. Loop diuretics are the cornerstone of congestion and fluid overload management, despite the lowest level of evidence, but the strongest level of recommendation in the current guidelines. Patients with heart failure who are resistant to loop diuretics have poor outcomes, which may be a function of their severe underlying disease process.

One approach to overcome loop diuretics resistance is the addition of a thiazide-type diuretic to produce diuretic synergy via “sequential nephron blockade”.

Studies comparing the efficacy and safety of continuous with intermittent IV infusion of loop diuretics in acute decompensate heart failure seems to slightly favor the use of continuous infusion.

Although ultrafiltration is a alternative method of sodium and water removal, so far there are conflict data regarding its use as an alternative to diuretics.

Keywords: Acute heart failure, loop diuretics, diuretic resistance, bolus infusion, continuous infusion, ultrafiltration

RESUMO

A congestão na insuficiência cardíaca (IC) parece ser mais complexa do que a simples acumulação de líquidos. Os diuréticos de ansa continuam a ser peça fundamental no tratamento da congestão apesar do nível de evidência C nas orientações em vigor tendo, todavia, o maior nível de recomendação.

Os doentes com IC que desenvolvem resistência diurética têm pior prognóstico, provavelmente relacionando-se com a sua própria gravidade.

Uma das estratégias de minimizar a resistência diurética é efectuar o “bloqueio sequencial do nefrônio”. Estudos disponíveis até ao momento parecem favorecer ligeiramente o uso de diurético em perfusão contínua.

Embora a ultrafiltração seja um método alternativo para remover água e sódio, até ao momento, não existem resultados que considerem de forma unânime a ultrafiltração como alternativa aos diuréticos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca aguda, diuréticos de ansa, resistência diurética, bólus, perfusão contínua, ultrafiltração

INTRODUÇÃO

A sobrecarga de volume, também designada por hipervolémia, é um dos maiores problemas que acompanha os doentes com insuficiência cardíaca (IC). A retenção hídrica e a fuga para o 3º espaço constituem as manifestações mais frequentes de IC, sendo que a maioria dos internamentos hospitalares por insuficiência cardíaca descompensada está relacionada com sintomas de congestão.

Há mais de cinco décadas que a administração de diuréticos de ansa por via endovenosa continua a ser peça fundamental na diminuição da congestão (pulmonar e sistémica), na diminuição das pressões de enchimento ventricular e na melhoria sintomática da insuficiência cardíaca. O seu uso em ambiente hospitalar faz-se na grande maioria dos doentes internados com insuficiência cardíaca. Apesar de tudo, as recomendações actuais sustentam a sua utilização com base primariamente na opinião do perito, com um nível de evidência C. Embora o tratamento da hipervolémia e da congestão não resolva o problema subjacente, havendo inclusivamente o potencial de o agravar, tal contribui para uma melhoria substancial dos sintomas.

Este artigo pretende fazer a revisão das implicações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos diuréticos de ansa no uso clínico quotidiano, abordando aspectos pertinentes como a resistência diurética, modos de administração, impacto na função renal e prognóstico. Abordará sumariamente, de igual forma, o conceito emergente de *congestive renal failure* e alternativas à terapêutica diurética.

FUROSEMIDA

O diurético de ansa

Os rins, cuja unidade funcional é o nefrónio, consomem cerca de 7% do conteúdo de O₂ apesar de constituírem apenas 0,5% do peso corporal.^[1] Estima-se que entre 70-75% do filtrado ao nível do aparelho justaglomerular, é reabsorvido ao nível do túbulo contorcido proximal praticamente sem qualquer modificação na concentração de sódio nem na pressão osmótica do restante do líquido tubular.^[2] Nas outras regiões do túbulo renal, as concentrações de electrólitos e a pressão osmótica do filtrado vão variando em função da absorção de iões e água, efeitos da hormona antidiurética, efeito dos mineralocorticóides e do sistema de contracorrente a nível medular renal.^[2]

Por definição, os diuréticos são fármacos que aumentam o débito urinário, todavia o uso clínico dos diuréticos aumenta a taxa de excreção de sódio

(natriurese), normalmente acompanhada por um anião - o cloro. O cloreto de sódio (NaCl) é o maior determinante do volume de fluido extracelular e sendo objectivo do uso de diurético a diminuição do volume extracelular tal acarreta inevitavelmente diminuição do conteúdo em cloreto de sódio.^[1, 2]

Os diuréticos de ansa são considerados os mais potentes, capazes de levarem à excreção de 15-25% de sódio existente no filtrado glomerular, sendo por esse motivo denominados de diuréticos de "tecto alto". Actuam principalmente ao nível do segmento espesso do segmento ascendente da ansa de Henle, inibindo o transporte de cloreto de sódio do lúmen tubular em direcção ao tecido intersticial, actuando na inibição da bomba Na⁺/K⁺/2Cl⁻ localizada na membrana luminal. Este processo, ao comprometer a reabsorção de NaCl, leva a que o rim perca a sua capacidade de concentrar urina, como resultado do comprometimento do gradiente osmótico medular. A acção dos diuréticos de ansa comporta ainda um efeito adicional, que se baseia no facto de maior quantidade de NaCl chegar às porções mais distais do nefrónio, cujo efeito osmótico reduz ainda mais a reabsorção de água. Deste modo, os diuréticos de ansa, dos quais a furosemida é o mais representativo, proporcionam até 25% do filtrado glomerular não reabsorvido (comparativamente à perda normal de 1%), resultando em diurese significativa.^[1-3]

Em contexto de insuficiência renal, a dose máxima de furosemida que pode ser administrada para provocar natriurese e diurese é entre 160-200mg, não existindo evidência de ganho na administração de doses superiores.^[4] Doses únicas endovenosas nestas quantidades devem ser evitadas no regime de bólus pelo potencial ototóxico, sendo uma solução possível a de efectuar a administração durante um período de 30 a 60 minutos.^[3]

Farmacocinética

A furosemida, como a maioria dos diuréticos, com a excepção da espironolactona, alcança a bomba Na⁺/K⁺/2Cl⁻ por intermédio do líquido tubular, após ser secretada ao nível do túbulo contornado proximal do nefrónio, pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos.^[2,3] A razão reside no facto da furosemida se fixar às proteínas plasmáticas (> 95%), limitando a filtração glomerular, mesmo em situações de hipoalbuminemia.

Cerca de 50% da dose de furosemida é excretada de forma inalterada na urina, sendo a restante conjugada com ácido glucorónico. Deste modo, doentes com insuficiência renal apresentam tempo de semi-vida mais prolongado porque quer a excreção urinária quer a conjugação renal estão diminuídas.^[1-3]

Regra geral a biodisponibilidade e o tempo de semi-vida são os aspectos farmacocinéticos mais importantes dos diuréticos. Em média, 50% da quantidade de furosemida administrada por via oral é absorvida, podendo o valor situar-se entre os 10 e os 100%, reflectindo a dificuldade de por vezes ser difícil encontrar a dose mínima eficaz para o efeito diurético pretendido.

O tempo de semi-vida da furosemida situa-se entre a 1,5h e 2h em indivíduos sem doença subjacente, podendo ser 2,7h nos doentes com insuficiência cardíaca, com uma duração de acção de 3 a 6h.^[4]

No período entre as administrações do diurético em bólus, o néfrónio reabsorve avidamente sódio podendo ser suficiente para anular a natriurese prévia.

FARMACODINÂMICA E RESISTÊNCIA DIURÉTICA

Durante o manuseio da volémia dos doentes com insuficiência cardíaca é comum encontrar-se no quotidiano clínico vários graus de resistência ao diurético.^[5] Embora a maioria dos doentes com IC seja tratada com sucesso fazendo uso de diuréticos, cerca de 25 a 30% dos doentes desenvolvem resistência diurética, definida subjectivamente como redução da diurese e da natriurese antes da resolução da congestão.^[6,7] Vários são os mecanismos que contribuem para a diminuição progressiva da eficácia da furosemida ao longo do tempo.

A curva de dose/resposta dos diuréticos de ansa tem forma sigmoidal (Figura 1), o que está de acordo com o facto de serem fármacos com limiar terapêutico, em que a dose adequada para alcançar efeito farmacodinâmico deverá ser prescrita para determinada terapêutica efectiva.^[8]

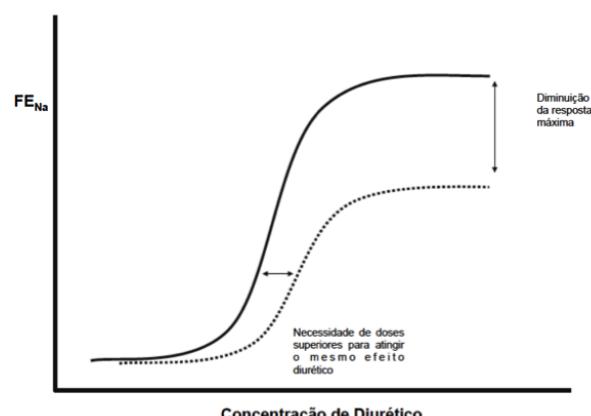


Figura 1 - Curva dose-resposta de diurético nos doentes com IC (tracejado) comparativamente a indivíduos normais (linha contínua)

Nos doentes com insuficiência cardíaca verifica-se uma mudança da curva para a direita e para baixo, reflectindo exigência de doses de diurético inicialmente mais elevadas para atingir o mesmo nível de excreção de sódio.^[7, 8]

A hipervolémia e congestão refractárias ao tratamento convencional com diurético de ansa pode complicar a gestão da IC, quer aguda quer crónica. A resistência diurética na IC resulta de uma interacção entre a patofisiologia da retenção do sódio e da resposta renal à terapêutica diurética.^[9]

A resistência ou tolerância diurética surge quer no uso agudo, quer no uso crónico de diurético, mediante vários mecanismos de resposta de contra-regulação, sendo exemplos: o *braking phenomenon* ou *diuretic braking*, efeito pós-diurético, *rebound* da retenção de sódio, adaptação renal.^[3, 7, 10]

O *braking phenomenon* descreve um mecanismo de tolerância de curto prazo que reside na redução aguda da eficácia diurética após as primeiras administrações, que estará relacionado com a activação da angiotensina II e do sistema nervoso simpático.^[11] Todavia, nem a inibição da enzima conversora da angiotensina nem o bloqueio adrenérgico, juntos ou separadamente, mostraram prevenir tal mecanismo.^[3] O efeito pós-diurético diz respeito ao aumento da retenção de sódio no período após o término da duração de acção do diurético.^[3, 11] Este mecanismo de tolerância pode ser minimizado com o aumento da frequência da administração do diurético de ansa, em particular nos doentes que não cumprem as medidas de restrição salina evitando, na perspectiva farmacodinâmica, períodos longos de avidez de sódio a nível renal.^[12]

Como mecanismos de tolerância a longo prazo temos a retenção aumentada de sódio por reabsorção de sódio incrementada ao nível do túbulo distal do néfrónio, relacionada com o uso crónico de diurético de ansa. Por fim, o mecanismo de adaptação renal que ocorre também com a exposição prolongada ao diurético de ansa, caracterizado por hipertrofia e hiperfuncionamento das células do túbulo distal, com consequente aumento da absorção de sódio e secreção da aldosterona, limitando deste modo a resposta terapêutica do diurético de ansa.^[3, 8, 12]

Numa perspectiva mecanicista a existência de refractoriedade diurética é atribuída à presença de pressão venosa elevada (que influencia a cinética da absorção do fármaco, e condiciona baixa pressão de filtração glomerular), lesão intra renal do diurético, activação neurohormonal e alterações da hemodinâmica local.^[13, 14]

Embora não haja uma definição consensual para resistência diurética, ela é aceite quando sinais e sintomas de congestão se mantêm apesar do uso optimizado de diurético endovenoso, definido pela presença das seguintes condições: dose de furosemida > 160mg-240mg/dia, ou dose de diurético equivalente, perfusão contínua de diurético e terapêutica combinada com tiazida ou similar (exemplo: metolazona).^[15]

COMBINAÇÃO DE TERAPÊUTICA DIURÉTICA

Cerca de 90% dos doentes internados por insuficiência cardíaca descompensada recebem diuréticos de ansa, sendo que a maioria não recebe associação com outra classe de diurético.^[16]

Para além dos diuréticos de ansa existem outras classes de diuréticos como os poupadores de potássio e as tiazidas, que actuam em locais diferentes do nefrônio comparativamente aos diuréticos de ansa. São diuréticos que não são usados normalmente em monoterapia nos doentes sintomáticos com insuficiência cardíaca por não serem suficientemente potentes. Não obstante, são usados em combinação com os diuréticos de ansa numa estratégia designada como bloqueio sequencial do nefrônio.^[17]

Nos doentes com insuficiência cardíaca avançada, a absorção de NaCl a nível do túbulo distal, fruto da hipertrofia local, limita o efeito terapêutico dos diuréticos de ansa mesmo após o titular da dose. Esta situação de resistência diurética pode ser ultrapassada ou minimizada com associação de um diurético tiazídico ao diurético de ansa.^[3, 7, 8, 18] Em particular, a combinação da metolazona (não é um verdadeiro diurético tiazídico mas sim um análogo) com furosemida revelou ser bastante efectivo.^[18] A metolazona é mais potente que a hidroclorotiazida e eficaz quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30mL/min, sendo uma opção de associação com os diuréticos de ansa mesmo na insuficiência renal mais avançada. A metolazona tem um tempo de semi-vida longo de 48h, devendo ser administrada cerca de 30 a 60 minutos antes da toma do diurético de ansa, numa dose de 2.5mg a 20mg/dia.^[5, 12] Os doentes que não são respondedores à metolazona têm particularmente mau prognóstico.^[18] Esta estratégia quando adoptada exige uma vigilância dos potenciais distúrbios iónicos nomeadamente do sódio, magnésio e potássio e da potencial depleção excessiva do volume vascular efectivo.

Os diuréticos poupadores de potássio são usados pelo seu efeito neurohormonal e não pelo efeito diurético que é escasso comparativamente aos diuréticos de ansa.^[1, 2] A espiromonolactona e a eplerenona são

esteróides sintéticos que competem com o receptor citoplasmático da aldosterona ao nível do túbulo distal do nefrônio.^[19] A aldosterona possui um papel crítico na fisiologia cardiovascular uma vez que o excesso de aldosterona circulante contribui para a progressiva remodelagem ventricular, em parte por acelerar o turnover da matriz extracelular.^[20]

São os únicos diuréticos considerados fármacos modificadores de prognóstico. O estudo RALES mostrou que o uso de espiromonolactona conduziu a uma redução na mortalidade de 30% e uma redução de hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada de 35%, em doentes com disfunção sistólica ($FE<35\%$) e em classe funcional da NYHA de III e IV, respectivamente.^[21] Mais recentemente o estudo EMPHASIS-HF demonstrou que o uso de eplerenona diminuiu a taxa de mortalidade e de hospitalização por insuficiência cardíaca, em doentes menos sintomáticos (em classe II NYHA) mas com idêntica disfunção sistólica.^[22]

Estes estudos vieram a confirmar aquilo que anos antes se constatou numa análise retrospectiva do estudo SOLVD, que identificou risco de hospitalização, mortalidade aumentada e morte por motivo cardiovascular nos doentes que não se encontravam sob diuréticos poupadores de potássio.^[23]

DOSE DE DIURÉTICO E PROGNÓSTICO

Duas subanálises do estudo DIG - *Digitalis Investigation Group* - mostraram que a terapêutica crónica com diurético estava associada ao aumento de mortalidade por qualquer causa e conferia risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada.^[24, 25]

O escalar do título do diurético é utilizado em ambulatório para prevenir admissões hospitalares por IC descompensada. Todavia, situações como agravamento da função renal, activação neurohormonal, tolerância e refractoriedade ao diurético e agravamento de prognóstico podem ser observadas.^[13] A necessidade de titular a dose de diurético surge no meio de várias explicações, sendo exemplo a disfunção renal progressiva, edema da parede intestinal como reflexo de aumento da pressão venosa sistémica e aumento da absorção renal de sódio entre os períodos de administração por bólus.^[3, 14]

Doses elevadas de diurético podem ter efeitos potencialmente nocivos que incluem a activação do sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático, transtornos iónicos e agravamento da função renal.^[26] Estudos observacionais mostraram haver associação entre doses elevadas de diurético

e prognóstico clínico desfavorável, incluindo insuficiência renal, progressão de insuficiência cardíaca e morte.^[9, 27, 28] Estes resultados podem ser confundidores atendendo a que doses elevadas de diurético podem ser um marcador de maior gravidade (da doença cardíaca ou mesmo da doença renal) em vez de um vector de mau prognóstico.

Uma subanálise dos resultados do estudo ESCAPE - *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization* - verificou que nas situações em que foram usadas doses elevadas de diurético, havia uma maior hemoconcentração com consequente agravamento da função renal mas uma diminuição da mortalidade aos 180 dias, ficando a impressão que o tratamento agressivo da congestão é crítico para prevenir o reinternamento nos doentes com insuficiência cardíaca avançada.^[29]

Tradicionalmente o agravamento da função renal, também designado por disfunção cardiorrenal (definido como aumento de 0,3mg/dL do valor sérico de creatinina), foi atribuído à hipoperfusão renal devida ao compromisso progressivo do débito cardíaco ou à depleção de volume intravascular efectivo por dose excessiva de diurético.^[14] Embora a maioria dos doentes internados com insuficiência cardíaca descompensada apresente congestão venosa central e periférica, a sua presença até há pouco tempo era considerada um fenómeno secundário do compromisso da função sistólica esquerda. Num estudo retrospectivo que envolveu 2557 doentes, *Damman et al* mostraram que valores elevados de pressão venosa central (PVC) eram preditores independentes de mortalidade.^[30]

Mullens et al mostraram que numa população de doentes com baixo débito cardíaco, a congestão venosa (aumento da PVC na admissão e diminuição insuficiente da PVC durante o internamento) foi o determinante hemodinâmico major para o agravamento da função renal e que valores de PVC >16 ou >24mmHg estavam associados a uma incidência aumentada de agravamento da função renal de 59% e 75%, respectivamente.^[14]

Uma outra subanálise do estudo ESCAPE sugeriu haver uma incidência de agravamento da função renal relacionada com o valor da PVC.^[31] Mais recentemente *Metra et al* mostraram que o agravamento da função renal isoladamente não é um factor independente de prognóstico nos doentes com insuficiência cardíaca descompensada, adquirindo valor prognóstico apenas quando associado à presença persistente de sinais de congestão. Verificaram que doentes com agravamento da função renal mas sem congestão tinham prognóstico similar comparativamente aos doentes sem agravamento da função renal e sem

congestão, enquanto que o risco de morte, ou morte e risco de readmissão foi superior nos doentes com congestão persistente isolada e nos doente com congestão e com agravamento da função renal.^[32]

Estudos com monitorização invasiva mostraram que a congestão venosa para condicionar a alteração da taxa de filtração glomerular necessita da presença de compromisso da função sistólica do ventrículo esquerdo.^[33]

MODOS DE ADMINISTRAÇÃO DE DIURÉTICO

Tal como acontece com o título de diurético, existe incerteza relativamente ao modo óptimo de administração. Da perspectiva farmacodinâmica e farmacocinética existem potenciais benefícios da perfusão contínua comparativamente à administração em bólus. O regime de administração em bólus estará mais associado a taxas superiores de resistência diurética devido a períodos prolongados de níveis subterapêuticos de diurético, propiciando o efeito de *rebound* na retenção de sódio.^[26, 34] A perfusão contínua ao proporcionar uma dose mais constante e permanente de diurético a nível tubular reduz potencialmente este fenómeno de resistência diurética.

Estudos, incluindo meta-análises, mostraram que a perfusão contínua se associa a maior diurese, menor tempo de internamento hospitalar, menor agravamento da função renal e a menor mortalidade quando comparado com o esquema de bólus intermitente.^[35, 36] A perfusão contínua origina menores picos de concentração plasmática de diurético, o que poderá estar associado a menor incidência de efeitos secundários como a ototoxicidade.^[35]

O facto de a perfusão contínua permitir uma diurese mais consistente, com menos variabilidade horária, evitando menos alterações no volume intravascular seria de esperar menor activação da resposta neurohoronal. Todavia, não foi encontrada diferença na resposta neurohormonal ao comparar a perfusão continua com o bólus intermitente.^[37, 38]

Antes da publicação do estudo DOSE, pequenos estudos e meta-análises mostraram que diurético de ansa em perfusão era mais eficaz que em esquema de bólus no tratamento da congestão, sem compromisso da função renal.

O estudo DOSE foi o primeiro estudo randomizado a equacionar a hipótese de que o modo de administração de diurético tinha influência no tratamento da congestão, função renal e prognóstico clínico na insuficiência cardíaca descompensada. No final do estudo verificou-se não haver diferenças na melhoria dos sintomas, função renal, diurese total,

ou morte e readmissão hospitalar aos 60 dias, entre os doentes que receberam diurético em regime de perfusão comparativamente ao que foram lidados em regime de bólus.^[34]

Num estudo posterior levado a cabo por Shah *et al* a partir de uma subanálise do estudo DOSE-AHF foi testada a hipótese do efeito da dose de diurético per os em ambulatório na resposta ao tratamento em bólus *versus* tratamento em regime de perfusão nos doentes internados com insuficiência cardíaca aguda. O estudo mostrou que doentes em ambulatório com doses elevadas de diurético (definidas no estudo como >120mg furosemida ou equivalente) apresentavam risco aumentado de morte e reinternamento por IC. Verificou-se também que este grupo de doentes evidenciou maior diurese quando adoptada a estratégia em bólus comparativamente à estratégia de perfusão contínua. No grupo sob terapêutica diurética em ambulatório inferior a 120mg/dia de furosemida ou equivalente, observou-se maior diurese quando iniciado regime de diurético em perfusão.^[39]

A importância da dose de diurético em ambulatório no sentido de poder orientar a melhor estratégia diurética, veio a ser reforçada no estudo BEST conduzido por Testani *et al*.^[40] Observou-se que os doentes medicados em ambulatório com doses de furosemida superiores a 160mg/dia ou equivalente apresentavam pior função renal, menor uso de IECA e maiores níveis de norepinefrina, comparativamente ao grupo de doentes com doses menores. Ao invés de Shah, Testani não encontrou um aumento na mortalidade no grupo com maior título de diurético em ambulatório. No entanto, num subgrupo de doentes com dose elevada de diurético e com níveis elevados de ureia verificou-se haver associação entre dose de diurético e mortalidade aumentada.^[40]

A implementação de protocolos para a gestão da estratégia do melhor título diurético mostrou ter impacto na redução do peso corporal e na diminuição das readmissões aos 30 dias, independentemente da forma de administração do diurético, isto é, em bólus intermitente ou em perfusão contínua.^[41] Para além disto, Barsuk *et al* mostraram não haver diferença na insuficiência renal, mortalidade intrahospitalar ou aos 30 dias comparativamente ao doentes tratados sem orientação do protocolo. Este estudo alerta-nos para a necessidade de alocação destes doentes em locais em que o rácio médico/doente e enfermeiro/doente seja reduzido uma vez que a observação do perfil hemodinâmico e diurese horária são pontos chave quer para solicitar a observação e intervenção do médico, quer para a alteração do título do diurético por parte da equipa de enfermagem.

Anos antes, Peacock *et al*, nesta linha de actuação, com a criação das designadas Unidades de Observação com doentes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada e a implementação de um protocolo de cuidados multidisciplinar, que incluía um protocolo para a gestão do título de diurético, alcançaram uma diminuição de 56% das admissões no serviço de urgência e uma diminuição de 64% na taxa de reinternamento aos 90 dias. O impacto estendeu-se também à taxa de mortalidade aos 90 dias e à readmissão na Unidade de Observação que diminuiu de 4% para 1% e de 18% para 11%, respectivamente.^[42] Embora a abordagem multidisciplinar tenha sido o contribuinte major para estes resultados, o protocolo da gestão do diurético terá permitido alcançar o estado de euvolémia nos doentes com IC descompensada.

ALTERNATIVAS AO DIURÉTICO DE ANSA

Dados do registo ADHERE sugerem que até 22% dos doentes internados com insuficiência cardíaca descompensada têm alta sem perda ponderal.^[43] Não é claro se tal se deve à presença de resistência diurética ou a terapêutica não optimizada. Assim, atendendo às limitações conhecidas da terapêutica diurética no tratamento da congestão e da retenção hídrica, foram surgindo novos fármacos e novas técnicas, como alternativas aos diuréticos.

Os antagonistas da vasopressina bloqueiam o efeito da vasopressina ao nível da região distal do túbulo renal originando aumento da excreção de água livre (aquarese). São exemplos de agentes aquaréticos o conivaptan (antagonista dos receptores V1A e V2) e o tolvaptan (antagonista selectivo dos receptores V2).^[5] O estudo EVEREST mostrou que os doentes sob tolvaptan tiveram maior perda ponderal às 24h e ao 7º dia, melhoria superior da dispneia com significância estatística em comparação com o placebo, sem agravamento da função renal. Contudo, este aquarético não demonstrou benefício a longo prazo em termos de mortalidade e morbilidade relacionadas com a insuficiência cardíaca.^[44, 45]

A adenosina tem sido implicada como um mediador intrarrenal do desenvolvimento da disfunção cardiorrenal e da resistência diurética. Ao ser libertada, após hidrólise do ATP, a adenosina actua ao nível dos receptores A1 das arteríolas aferentes provocando a redução do fluxo sanguíneo renal, a diminuição da taxa de filtração glomerular e o aumento da estimulação da libertação da renina.^[46, 47] Para além disto a activação dos receptores A1 aumenta a reabsorção tubular de sódio na região proximal do nefrônio.^[47] Nesta perspectiva os doentes com insuficiência cardíaca poderão beneficiar de terapêutica sob antagonistas dos receptores A1 (preservação da taxa

de filtração glomerular, aumento da excreção de sódio e melhoria da resposta ao diurético), foi levado a cabo o estudo PROTECT onde foi usado um antagonista dos receptores A1 da adenosina, a rolofilina. Este estudo multicêntrico, duplamente cego, não mostrou benefício no uso da rolofilina no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca aguda e disfunção renal. A persistência da disfunção renal foi superior no grupo da rolofilina comparativamente ao placebo e aos 60 dias o número de mortes ou readmissões por motivo cardiovascular ou renal foi similar em ambos os grupos.^[48]

A ultrafiltração tem procurado afirmação como método mecânico alternativo à terapêutica médica convencional nos doentes com insuficiência cardíaca aguda, tendo mostrado no estudo EUPHORIA uma redução do tempo de internamento hospitalar e uma melhoria clínica mantida aos 3 meses numa população de doentes com resistência diurética.^[49, 50] Este mesmo estudo não encontrou justificação clínica para reservar a ultrafiltração aos doentes com resistência diurética, tendo posteriormente dado origem ao estudo UNLOAD.

O estudo UNLOAD foi o primeiro randomizado a comparar a terapêutica diurética endovenosa com a ultrafiltração nos doentes hipervolémicos internados por insuficiência cardíaca aguda. Mostrou que a ultrafiltração comparativamente aos diuréticos estava associada a uma redução das readmissões hospitalares por insuficiência cardíaca em 44% e a uma redução superior a 50% no número e na duração dos reinternamentos e nas visitas hospitalares não programadas, no período de 90 dias após a alta hospitalar.^[51]

Apesar da ultrafiltração se ter afirmado como tratamento alternativo efectivo no UNLOAD, recentemente o estudo CARRESS-HF, que reuniu 188 doentes com insuficiência cardíaca aguda, disfunção cardiorrenal e congestão persistente, revelou superioridade da terapêutica farmacológica comparativamente à estratégia de ultrafiltração para a preservação da função renal às 96h, não tendo havido diferenças significativas, nas duas abordagens, na perda ponderal. Neste estudo a ultrafiltração ficou associada a um número superior de eventos adversos.^[52]

Mais estudos são necessários, dado os resultados relativamente incongruentes, no que conta à utilização da ultrafiltração. Neste momento encontra-se a decorrer o estudo AVOID-HF (Aquaresis versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure), que conta com 810 doente e que pretende testar o valor da ultrafiltração, comparativamente ao diurético endovenoso, na redução da hospitalização por insuficiência cardíaca aguda.^[53]

CONCLUSÃO

Perante as respostas disponíveis face à repercussão do uso de diuréticos de ansa na mortalidade dos doentes com insuficiência cardíaca, deve ser empregue a menor dose de diurético para atingir euvolémia e deve o mesmo ser suspenso assim que possível.

O benefício relativo da estratégia em bólus ou da estratégia em perfusão durante a admissão de um doente com insuficiência cardíaca aguda pode estar na dependência da dose de diurético prévia em ambulatório.

O bloqueio sequencial do nefrônio contribui para a diminuição da resistência aos diuréticos de ansa e para a diminuição das taxas de mortalidade de internamento, particularmente nos doentes com depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo sob diuréticos poupadore de potássio.

O valor prognóstico do agravamento da função renal parece depender da presença de congestão constituindo deste modo um novo alvo terapêutico, com o surgir de terapêuticas alternativas e complementares aos diuréticos de ansa, como a ultrafiltração.

O manuseio da terapêutica diurética no doente com insuficiência cardíaca descompensada requer cada vez mais ciência não sendo prescindível a arte inerente.

BIBLIOGRAFIA

1. Jackson EK. Section V - Drugs affecting renal and cardiovascular function. In: Goodman & Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed.
2. Rimm Rang and Dale Farmacologia 3^a edição, 1997,pag 209-303.
3. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998;339:387-395.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009;119(14):e391-479.
5. Felker GM. Diuretic Management in Heart Failure. Congest Heart Fail 2010;16(4)(suppl 1):S68-S72.
6. Costanzo MR. The Role of Ultrafiltration in the Management of Heart Failure. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2006;8:301-309.
7. Ellison DH: Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001; 96:132-143.
8. Gottlieb SS. Management of Volume Overload in Heart Failure. In: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd edition. Saunders; 2011.p650-657.

9. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31–8.
10. Heywood JT, Smith M, Patel J. Optimal Use of Diuretics in Patients with Heart Failure. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2007;9:332-342.
11. Kim GH. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol* 2004;24:595–605.
12. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527-34.
13. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
14. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
15. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(1)(suppl 1):S75-S88.
16. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209-216
17. Felker GM. Loop Diuretics in Heart Failure. *Heart Fail Rev* 2012; 17:305-311.
18. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990;335:29–31.
19. Volz EM, Felker GM. How to Use Diuretics in Heart Failure. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2009;11:426-432.
20. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009;119(18):2471-2479.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
22. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
23. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 705e8.
24. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431–1439.
25. Ahmed A, Young JB, Love TE, Levesque R, Pitt B. A propensity matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:246–253.
26. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009;2:56-62.
27. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147:331-8.
28. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064-9.
29. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–272.
30. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582–588
31. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268–74.
32. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure? The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
33. Sinkeler SJ, Damman K, van Veldhuisen DJ, Hillege H, Navis G. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function. *Heart Fail Rev* 2012;17:263–270.
34. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
35. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE. Continuous versus Intermittent Infusion of Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2010;16:188-193.
36. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003178
37. Gulbis BE, Spencer AP. Efficacy and safety of a furosemide continuous infusion following cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2006;40:1797e803.
38. Dormans TP, VanMeyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smiths P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376e82.
39. Shah RV, McNulty S, O'Conner CM, Felker GM, Braunwald E, Givertz MM. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart

- failure: An analysis from Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure. *Am Heart J* 2012;164:862-8.
40. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:375-82.
 41. Barsuk JH, Gordon RA, Cohen ER, Cotts WG, et al. A Diuretic Protocol Increases Volume Removal and Reduces Readmissions Among Hospitalized Patients With ADHF. *Congest Heart Fail* 2013;19:53-60.
 42. Peacock WFT, Remer EE, Aponte J, et al. Effective observation unit treatment of decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2002;8:68-73.
 43. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(suppl 7):S21-S30.
 44. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett Jr JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-43.
 45. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett Jr JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
 46. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev* 2006;86:901-40.
 47. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:176-87.
 48. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al, for the PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an Adenosine A1-Receptor Antagonist, in Acute Heart FailureN Engl J Med 2010;363:1419-28.
 49. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2043-2046.
 50. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(11):2047-2051.
 51. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675-683.
 52. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
 53. The Aquapheresis versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure (AVOID-HF) trial ClinicalTrials.gov number, NCT01474200

Espondilodiscite complicada por paquimeningite – os riscos das injecções intramusculares

Andreia Vilas-Boas¹, P. Ricardo Pereira¹, Maria João Gonçalves², Rui Môco^{1,5}, João Martins³, Cristina Oliveira⁴, Luísa Guerreiro⁴

¹Serviço de Medicina Interna do Hospital Pedro Hispano ²Serviço de Infectologia do Hospital Pedro Hispano

³Serviço de Neurologia do Hospital Pedro Hispano ⁴UCI Polivalente do Serviço de Medicina Interna do Hospital Pedro Hispano

⁵Autor correspondente: Rui Môco | rui.moco@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Spondylodiscitis is an uncommon infection mostly caused by the hematogenous spread of *Staphylococcus aureus*. Patients frequently develop severe sepsis and admission in intermediate or intensive care units may be required.

Case description. A 57-year-old woman was admitted in our hospital with prolonged low-back pain. She was previously treated with several oral and intramuscular analgesics without response. Later she developed disorientation and inadequate behavior. At hospital admission she was febrile, with nucal rigidity and had a right gluteal abscess. Laboratory testing displayed elevated inflammatory markers. Cranial CT scan showed a thin layer of dense liquid in the posterior horn of lateral ventricles (PHLV). Diagnostic lumbar puncture showed pleocytosis with predominant polymorphonuclear neutrophils and hypoglycorrachia. Empiric antibiotic treatment with ceftriaxone and vancomycin was started. Neuroaxis MRI detected lumbar spondylodiscitis and fracture of L4, with pachymeningitis and purulent material within PHLV. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was identified within hemocultures, cerebrospinal fluid and purulent material from the gluteal abscess. Prolonged antibiotic treatment and surgical intervention were necessary.

Discussion / Conclusion. Spondylodiscitis presents with non-specific findings and therefore is frequently misdiagnosed on presentation. Early diagnosis is crucial for adequate treatment and its delay contributes to increased risk of serious complications. Injection drug use can be a significant risk factor for spondylodiscitis.

Keywords: Spondylodiscitis; Pachymeningitis

RESUMO

Introdução. A espondilodiscite infecciosa é uma entidade rara. A etiologia mais frequente é a infecção por *Staphylococcus aureus* disseminado por via hematogénea. Apresenta-se não raras vezes com quadros de sépsis grave, com necessidade de admissão em unidades de cuidados intermédios e intensivos.

Descrição do caso. Apresentamos uma mulher de 57 anos, com dor lombar prolongada após tratamento com sucessivos analgésicos, orais e intramusculares. Observada após desenvolver prostração e comportamento desadequado. Encontrava-se desorientada, febril, com rigidez da nuca e apresentava um abscesso na região glútea direita. Analiticamente constatada elevação dos parâmetros inflamatórios. Realizou TC cerebral que mostrou conteúdo líquido denso decantado nos cornos posteriores dos ventrículos laterais (CPVL). Seguiu-se punção lombar, com saída de líquor purulento com pleocitose neutrofílica e hipoglicorráquia. Iniciou empiricamente ceftriaxone e vancomicina. Realizou iRM do neuroeixo que revelou fratura e espondilodiscite em L4, paquimeningite e pus decantado nos CPVL. Identificado *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível no pus do abscesso, líquor e hemoculturas. Assumida espondilodiscite e paquimeningite com ponto de partida em abscesso glúteo. Realizada antibioterapia prolongada e tratamento cirúrgico com boa resposta.

Discussão / Conclusão. A espondilodiscite é uma entidade de difícil diagnóstico. O atraso na antibioterapia condiciona aumento da gravidade clínica e de complicações. A administração de injectáveis constitui um factor de risco para espondilodiscite.

Palavras-chave: Espondilodiscite; Paquimeningite

INTRODUÇÃO

A espondilodiscite infecciosa consiste na infecção de uma ou mais vértebras e discos intervertebrais adjacentes.^[1, 2] Constitui 3 a 5% do total de casos de osteomielite.^[3] A sua incidência é relativamente baixa, estimada em 1:450.000, mas nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da sua frequência, devido ao envelhecimento da população e consequente aumento na prevalência de doenças crónicas e ao número crescente de actos médicos invasivos, diagnósticos ou terapêuticos.^[2-6] A idade média de diagnóstico situa-se nos 50 anos podendo, no entanto, acometer indivíduos de qualquer faixa etária.^[1-3] A incidência é duas vezes superior nos homens, facto que ainda não é bem compreendido.^[2, 3]

Em cerca de metade dos casos a infecção do corpo vertebral ocorre pela disseminação hematogénea de agentes microbiológicos a partir de um foco que poderá situar-se em qualquer outro sistema.^[1-7] Por esta razão, a porção mais posterior do corpo vertebral, menos vascularizada, é habitualmente pouparada.^[2, 3, 5] Outras possíveis vias de disseminação são a infecção a partir de tecidos contíguos e a inoculação directa, após traumatismo ou procedimento invasivo, como punção lombar ou colocação de catéter epidural.^[2, 3, 6] A coluna lombar é a mais frequentemente acometida, seguida pela coluna cervical e depois torácica.^[2, 3]

O *Staphylococcus aureus* é o agente mais frequentemente identificado, presente em cerca de 50% das espondilodiscites.^[1-7] A espondilodiscite bacilar é a segunda causa mais frequente, especialmente em países de elevada prevalência de tuberculose, como Portugal.^[2, 3] Nesta, a coluna torácica é o segmento mais acometido, provavelmente pela disseminação de micobactérias por via linfática a partir do pulmão e mediastino.^[10,11] As lesões de espondilodiscite bacilar geralmente são de maiores dimensões, envolvendo mais do que um disco e corpo vertebral.^[10, 11] Os bacilos Gram-negativos (por exemplo *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*) podem causar espondilodiscite em até 30% dos casos, habitualmente após infecção gastrintestinal ou do tracto urinário.^[1-4] Menos frequentemente *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp* e agentes anaeróbios causam espondilodiscite.^[1-4] Raramente, os fungos como *Candida albicans* causam infecção vertebral, em particular em toxicodependentes por via endovenosa ou doentes imunodeprimidos com catéteres de longa duração.^[1-4]

A espondilodiscite manifesta-se clinicamente por dor persistente no segmento afectado ou segue o percurso correspondente à raiz nervosa atingida, apresentando

intensidade crescente ao longo de semanas ou meses.^[2, 5, 9] A febre é frequente mas pode não estar presente.^[1-4]

A clínica frustra com queixas inespecíficas, passíveis de serem interpretadas como patologia osteodegenerativa, e as alterações analíticas inconsistentes tornam o diagnóstico da espondilodiscite um desafio.^[1-4, 9] Os exames de imagem são uma ferramenta útil mas só em fases tardias a radiografia simples da coluna é anormal, podendo mostrar destruição da cortical do osso e colapso vertebral.^[1, 12, 13] Na tomografia computorizada (TC) podem ser visíveis lesões com erosão óssea, eventualmente associadas a traço de fractura.^[1, 2, 12, 13] A imagem por ressonância magnética (iRM) é o método gold standard, na qual são evidentes lesões no corpo vertebral com hipossinal em T1 e hipossinal em T2 e aumento da captação de contraste.^[2, 12] Os falsos negativos são mais frequentes na presença de meningite associada.^[12]

A abordagem terapêutica pode ser conservadora ou invasiva. O tratamento conservador inclui a antibioterapia e medidas gerais, de imobilização e estabilização da coluna vertebral.^[1-9] A antibioterapia empírica deve incluir antimicrobianos com espectro para *Staphylococcus aureus* como os beta-lactânicos, entre os quais a flucloxacilina, que apresentam boa tolerabilidade e aceitável biodisponibilidade a nível ósseo.^[1-6, 14] A infecção por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) tem adquirido uma importância crescente e deve ser ponderada a antibioterapia empírica com vancomicina de acordo com a epidemiologia local e características do hospedeiro.^[1-6] Para os Gram-negativos as quinolonas (inclusive orais, se confirmada susceptibilidade in vitro) constituem uma boa opção pela sua elevada penetração no tecido ósseo.^[2, 3] As cefalosporinas também podem ser usadas com segurança.^[1-3] Nas infecções por anaeróbios estão indicados a clindamicina ou metronidazol.^[1-3]

O tratamento cirúrgico é recomendado quando se verifica instabilidade da coluna, défices neurológicos, dor intratável, quando a infecção é refractária ao tratamento médico ou na presença de abscesso epidural.^[1-4, 17, 18]

O prognóstico da espondilodiscite é tanto melhor quanto menor o tempo de latência até ao diagnóstico e início de tratamento.^[1-6]

Apresentamos de seguida um caso clínico que demonstra a importância do diagnóstico atempado da espondilodiscite.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher de 57 anos, com litíase renal e perturbação depressiva, habitualmente medicada com clomipramina 25mg e alprazolam 1mg. Apresentava dor lombar com cerca de três meses de evolução, com intensidade crescente e progressivamente mais incapacitante. Algumas semanas após o início da sintomatologia, referência a sensação de diminuição da força muscular dos membros inferiores. Nas últimas duas semanas de evolução, detectada tumefacção dolorosa na região glútea direita. Negada clínica respiratória, gastrintestinal ou urinária. Sem referência a febre ou sintomas constitucionais. Ao longo do tempo foi medicada com anti-inflamatórios não esteroides (orais e intramusculares), opiáceos, corticosteróides (prednisolona 20mg por dia durante 1 semana), relaxantes musculares e anti-espasmódicos (na presunção de cólica renal) e com curso curto de ciprofloxacina (por suspeita de cistite). Nenhuma destas medidas resolveu as queixas.

Três dias de alterações neuropsiquiátricas, comportamento desadequado, desorientação, actividade heteróloga e flutuações do estado de consciência motivaram recurso ao nosso Serviço de Urgência. À admissão, febril e com drenagem espontânea de material purulento na região nadegueira. Ao exame neurológico, de destacar rigidez da nuca e ligeira parésia dos membros inferiores mais acentuada à direita (4/5).

Analiticamente apresentava elevação de parâmetros inflamatórios [Proteína C Reactiva (PCR) 293 mg/L e leucocitose de 12.200/ μ L com 81,8% polimorfonucleares neutrófilos], anemia de 9,3 g/dL normocítica e normocrómica, trombocitose 760.000/ μ L e discreta elevação do INR (1.4). A análise sumária de urina não mostrou alterações e a pesquisa de drogas de abuso na urina foi positiva para benzodiazepinas. Realizada TC crânio-encefálica que revelou conteúdo líquido denso decantado nos cornos posteriores dos ventrículos laterais, inicialmente descrito como conteúdo hemático (Figura 1).

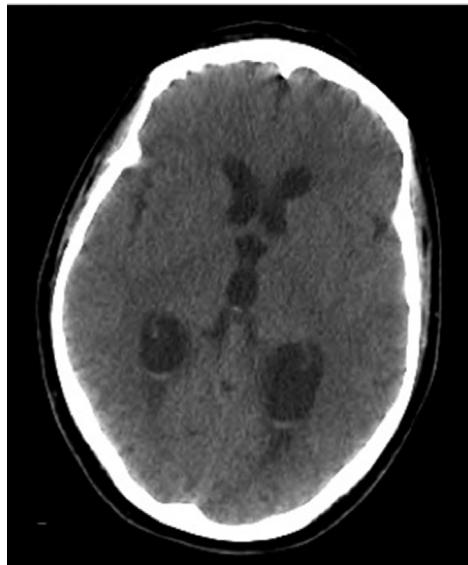


Figura 1 | Imagem axial de TC mostrando material denso decantado nos cornos posteriores dos ventrículos laterais, identificado como sangue intraventricular. Não se observam outras lesões no parênquima cerebral.

Perante a síndrome de resposta inflamatória sistémica exuberante acompanhada de alterações neurológicas, decidido realizar punção lombar, com saída de líquido francamente purulento com pleocitose neutrofílica >1000/mm³ e hipoglicorráquia (7mg/dL). Enviado líquor para exame microbiológico, tendo sido identificado no exame directo cocos Gram-positivos. Colhidas hemoculturas (HC) e iniciada antibioterapia empírica com ceftriaxone 2g/dia e vancomicina 2g/dia. Pela gravidade do quadro e necessidade de vigilância apertada a doente foi admitida na Unidade de Cuidados Intermédios Polivalente. Realizada TC da coluna lombar e posteriormente iRM do neuroeixo (Figura 2 – A) que revelaram alterações compatíveis com fratura e espondilodiscite em L4, fenómenos de paquimeningite e presença de material purulento decantado nos cornos posteriores dos ventrículos laterais. Colocou-se colete de Jewett para estabilização da coluna e instituiu-se repouso absoluto no leito. A antibioterapia empírica foi mantida até à identificação de *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível no pús do abcesso nadegueiro, líquor e HC, altura em suspendeu vancomicina (cumpriu seis dias). Durante a primeira semana de internamento a doente manteve-se subfebril e com flutuação do estado de consciência mas analiticamente com paulatina diminuição dos parâmetros inflamatórios. Ao oitavo dia foi submetida a cirurgia de estabilização da coluna e drenagem do abcesso glúteo. Permaneceu internada

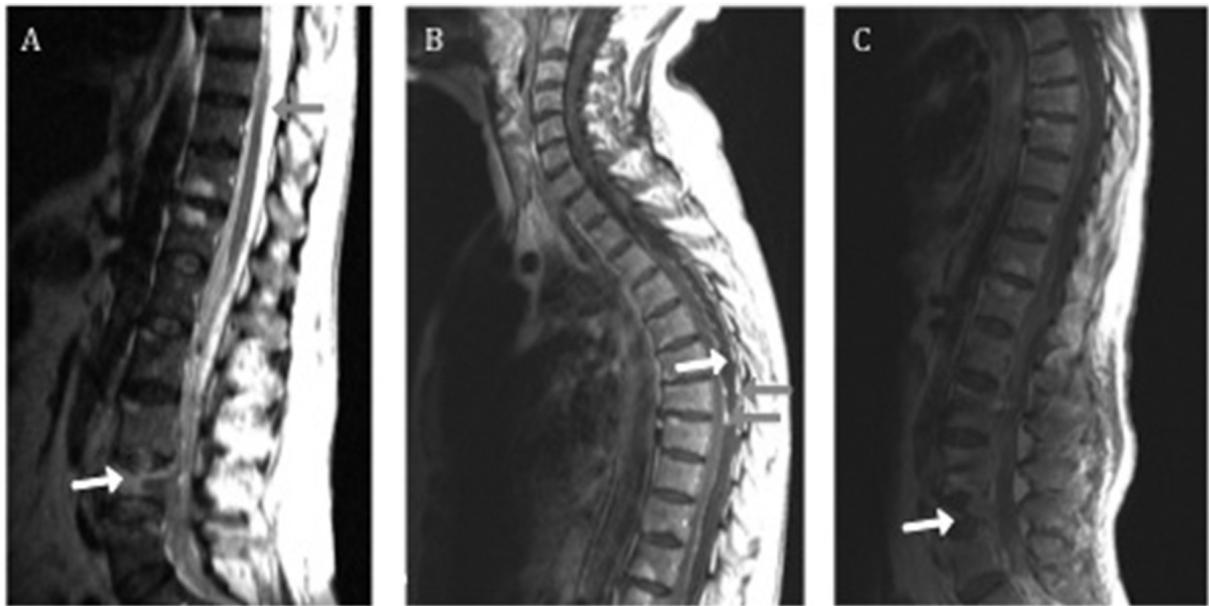


Figura 2 | Imagens sagitais de ressonância magnética. Na imagem A, com ponderação em T2, visível lesão com hipersinal em L4 que se encontra colapsada por fratura (seta branca); evidente também compressão anterior do cordão medular por material purulento (seta laranja). A imagem B, em ponderação T1, após contraste, mostra fenômenos de paquimeningite traduzidos por hipersinal com captação de contraste e espessamento da dura e pia-máter (setas laranja); persiste ainda compressão anterior e irregularidades do cordão medular (seta branca). Na imagem C, em ponderação T1 com contraste, visível lesão com hipossinal em L4, traduzindo espondilodiscite e fratura em resolução (seta branca), após cirurgia de estabilização da coluna e 6 semanas de antibioterapia.

na Unidade de Cuidados Intermédios durante 14 dias e posteriormente 36 dias na enfermaria geral. Ao longo deste tempo apresentou flutuação dos parâmetros analíticos de inflamação, em parte atribuídos à drenagem incompleta do abcesso glúteo e à instrumentação cirúrgica. Foram realizadas no total quatro intervenções cirúrgicas de drenagem do abcesso até se conseguir o encerramento da ferida. Paralelamente foi repetida iRM (Figura 2 – B) para avaliar a resposta local, que mostrou melhoria das lesões medulares, mantendo ainda paquimeningite a nível dorsal e lombar e pequenas colecções abcedadas epidurais.

Perante estas alterações foi decidido prolongar antibioterapia com ceftriaxone em dose meníngea. À data de alta repetido o exame de imagem (Figura 2 – C), mostrando ainda alterações inflamatórias residuais nas meninges, disco intervertebral e corpo vertebral. Assumida osteomielite vertebral crônica. A doente cumpriu no total 52 dias de ceftriaxone e teve alta medicada com amoxicilina e ácido clavulânico que manteve até completar 6 meses de tratamento. À data da alta encontrava-se sem défices neurológicos apreciáveis.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de espondilodiscite infecciosa requer um elevado índice de suspeição e persistência na investigação diagnóstica. Além de pouco frequente, as manifestações clínicas podem facilmente ser enquadradas noutras síndromes clínicas, nomeadamente alterações osteoarticulares degenerativas, muito frequentes na faixa etária em que estes doentes habitualmente se encontram. O desafio é particularmente grande quando a espondilodiscite se apresenta com complicações, como a infecção do sistema nervoso central (SNC), ou quando é provocada por agentes difíceis de identificar como as micobactérias. Habitualmente é a elevação de parâmetros inflamatórios [PCR e Velocidade de Sedimentação (VS)], associada ou não a leucocitose, que levam à investigação de dor prolongada da coluna vertebral.^[1-5, 9] A identificação de factores de risco para espondilodiscite, como a Diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática, doenças imunológicas, síndromes de imunodeficiência adquirida ou neoplasias, assim como o uso de fármacos imunossupressores em doentes com história típica contribui para um diagnóstico atempado.^[2-6, 9] A colheita de HC é fundamental e permite a identificação do agente causal em 50 a 70% dos

casos, habitualmente *S. aureus*.^[1-4] Na presença de lesões vertebrais com HC negativas a biópsia guiada por TC pode permitir o diagnóstico, além de excluir lesão neoplásica, osteoporose, osteocondrose erosiva e espondilite anquilosante.^[1, 2, 15] As técnicas de medicina nuclear, como a tomografia por emissão de positrões, a cintigrafia convencional ou a de leucócitos marcados, têm também um papel no diagnóstico, podendo detectar alterações funcionais do osso antes de serem evidentes alterações morfológicas.^[2, 16] No entanto, são ainda pouco utilizadas na prática clínica pela diminuta acessibilidade e custos associados.^[2, 16]

À semelhança das restantes doenças infecciosas, a janela temporal entre o início da patologia e do tratamento tem uma importante repercussão no prognóstico imediato e a longo-prazo. Ainda que a taxa de mortalidade seja baixa, a inflamação e destruição óssea que ocorre na espondilodiscite e o processo cicatricial que se segue provocam destruição da normal anatomia da coluna vertebral que pode resultar em conflito de espaço e compromisso radicular, com dor crónica e défice neurológico associado.^[2, 4, 19] Mesmo na ausência de claro substrato anatómico para sintomas, estes doentes têm uma qualidade de vida significativamente pior quando comparados com indivíduos sem esta patologia.^[4, 18] Estas complicações nem sempre são evitadas pelo tratamento cirúrgico que é necessário em cerca de 40% dos doentes.^[17-18]

O caso apresentado reflete a dificuldade em diagnosticar atempadamente a espondilodiscite e as consequências clínicas desse atraso, nomeadamente pela extensão da infecção aos tecidos contíguos como o SNC. É também evidente o papel não negligenciável da administração de fármacos intramusculares na espondilodiscite, já que se admitiu ser este o ponto de partida para a infecção, o que foi confirmado pela identificação do mesmo agente no líquor, pús do abcesso e HC. Menos claro é o episódio que terá levado à fractura de L4. No entanto, revendo a anamnese após a doente recuperar o estado de consciência identificou-se, no início do quadro, uma queda com traumatismo lombar na qual poderá ter havido fractura de L4.

A antibioterapia adequada é também um ponto-chave. De acordo com as recomendações, idealmente deverá ser instituída antibioterapia dirigida, nem que seja protelado o início do tratamento.^[1-4] No entanto, quando o doente se encontra séptico ou em franca deterioração clínica e analítica, deverá ser iniciada antibioterapia empírica.^[1-7] No caso apresentado, a penetração no SNC constituía uma preocupação

major, razão pela qual se optou pelo tratamento com ceftriaxone. A duração óptima de antibioterapia é também discutível, sugerindo que as recomendações gerais devem sempre ser adaptadas a cada doente. Contudo, é relativamente consensual um mínimo de 6 semanas de tratamento, preferencialmente por via endovenosa nas primeiras 4 semanas, podendo este tempo ser prolongado na presença de infecção dos tecidos contíguos.^[1-5, 17-18]

A monitorização da resposta ao tratamento é igualmente sujeita a discussão. Quando elevados, os parâmetros inflamatórios, em particular a VS, aliados à clínica, são marcadores fiáveis da resposta.^[2, 3] Não se recomenda a realização rotineira de iRM repetidas uma vez que a resolução imagiológica é mais lenta que a melhoria clínica, podendo condicionar um prolongamento desnecessário no tempo de antibioterapia e internamento.^[2, 3, 5] Nos doentes em que a melhoria é dúbia e que apresentam flutuação dos parâmetros inflamatórios, a iRM poderá trazer vantagens na monitorização da resposta e ser repetida ao final de 6 a 8 semanas de antibioterapia.^[2, 3]

O *follow-up* destes doentes é fundamental, já que o risco de recorrência é considerável (chegando a cerca de 10% em alguns estudos^[4]) embora seja menor com a combinação entre cirurgia e antibioterapia.^[1-3, 17] Apesar da mortalidade ser relativamente baixa (entre 0 e 11%), a dor pode ser persistente, condicionando um grau variável de incapacidade.^[2-4] O risco de complicações é particularmente elevado nos doentes que à admissão hospitalar apresentam compromisso neurológico, infecção nosocomial ou cujo diagnóstico foi muito demorado.^[2-4]

BIBLIOGRAFIA

1. Berbari E, Steckelberg J, Osmon D. Osteomyelitis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. 7^a Edição. Filadélfia: Churchill Livingstone. 2010: 1457-1466.
2. 2Sexton DJ, McDonald M. Vertebral osteomyelitis. In: Rose BD (Ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
3. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16 Suppl 2:2-7.
4. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. Dtsch Arztebl Int 2008; 105(10):181-87.
5. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanougiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. Semin Arthritis Rheum 2009; 39(1):10-7.

6. Zimmerli W. Vertebral Osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1022-9.
7. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(4):271-8.
8. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(7):527-32.
9. Hatzenbuehler J, Pulling T. Diagnosis and Management of Osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2011; 84(9):1027-33.
10. Delogu G, Zumbo A, Fadda G. Microbiological and immunological diagnosis of tuberculous spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:73-8.
11. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzota V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:58-72.
12. Leone A, Dell'atti C, Magarelli N et al. Imaging of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:8-19.
13. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. *Semin Plast Surg* 2009; 23(2):80-9.
14. Pola E, Logroscino CA, Gentempo M et al. Medical and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:35-49.
15. Gasbarrini A, Boriani L, Salvadori C et al. Biopsy for suspected spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:26-34.
16. Treglia G, Focacci C, Caldarella C et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:20-5.
17. Wolfe C. Case report: treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:538-41.
18. Nasto LA, Colangelo D, Rossi B, Fantoni M, Pola E. Post-operative spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 2:50-7.

Paracetamol: para além da toxicidade hepática

Rogério Corga Silva¹⁻⁵, Carla Meira², Maria Moyano², Nuno Morais², Pilar Laguna², Filipe Nery³, Alfredo Pinto⁴

¹ Interno Complementar de Medicina Interna, ULSAM – Hospital de Santa Luzia.

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina, ULSAM – Hospital de Santa Luzia.

³ Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Cuidados Intensivos 1 – Unidade de Cuidados Intermédios Médico- Cirúrgica. CHP - HSA.

⁴ Director de Serviço da Unidade de Cuidados Intermédios da Medicina , ULSAM – Hospital de Santa Luzia.

⁵Autor correspondente: Carla Meira | carlameira@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction. Acetaminophen is a analgesic and antipyretic drug, widely used, effective and safe in recommended dosages. In supra-therapeutic doses can cause liver damage, potentially fatal. Another complication, only present in 2% of cases, is renal toxicity.

Case description. We present a 19-year-old woman, admitted to Intermediate Care Unit, after ingesting 18 grams of acetaminophen, with 7 hours of evolution. Featured elevation of liver injury markers and acetaminophen levels, having begun treatment with N-acetylcysteine. Progressive worsening of hepatic and renal injury markers was documented, with transfer to a tertiary liver transplant referral center, with the diagnosis of early acute liver failure, acute renal injury, without encephalopathy. Liver profile improved under N-acetylcysteine protocol however, acute renal injury worsened (maximum 6.17 mg/dl of creatinine) but without need for dialysis. Readmitted in Hospital of origin, with favorable clinical evolution, including renal function.

Discussion / Conclusion. Early diagnosis is the key to allow efficient use of N-acetylcysteine, improving the prognosis. This case illustrates, in addition to the severe liver damage, kidney failure as a complication of acetaminophen toxicity. Good communication between different intermediate care units is an added value to the therapeutic success of these patients.

Keywords: Paracetamol intoxication; Hepatotoxicity; Renal toxicity

RESUMO

Introdução. O paracetamol é um analgésico e antipirético, amplamente utilizado, eficaz e seguro nas dosagens recomendadas. Em doses supratherapêuticas pode provocar lesão hepática, podendo mesmo ser fatal. Outra complicação, apenas presente em 2% dos casos, é a toxicidade renal.

Descrição do caso. Apresentamos o caso de uma mulher de 19 anos, admitida na Unidade Cuidados Intermédios após ingestão de 18 gramas de paracetamol, com 7 horas de evolução. Apresentava elevação dos marcadores de lesão hepática e da paracetamolemia, tendo sido iniciada terapêutica com N-acetilcisteína. Agravamento progressivo dos marcadores de lesão hepática e renal, com transferência para centro de referência com programa de transplantação hepática, com o diagnóstico de insuficiência hepática aguda precoce, com lesão renal aguda, sem encefalopatia. Manteve-se sob protocolo de N-acetilcisteína, com melhoria do perfil hepático, contudo com agravamento da função renal (creatinina máxima de 6.17 mg/dl), mas sem necessidade de técnica dialítica. Readmitida no Hospital de origem, verificando-se evolução clínica favorável, nomeadamente a função renal.

Discussão / Conclusão. O diagnóstico precoce é fulcral para permitir a utilização eficaz da N-acetilcisteína, melhorando o prognóstico. Este caso ilustra, além da lesão hepática grave, a insuficiência renal como complicação da toxicidade por paracetamol. A boa comunicação entre diferentes unidades de cuidados intermédios é uma mais valia para o sucesso terapêutico destes doentes.

Palavras-chave: Intoxicação pelo paracetamol; Hepatotoxicidade; Toxicidade renal

INTRODUÇÃO

O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado, seja como terapêutica de venda livre ou com prescrição médica, sendo um medicamento de primeira linha para controlo da dor e da febre, dado ter boa tolerância e bom perfil de segurança, quando usado nas doses recomendadas.^[1] Apesar de ser considerado um medicamento com as características assinaladas, a sua utilização em doses supra-terapêuticas pode resultar em toxicidade hepática, o efeito adverso mais comum, numa forma dose-dependente estudada e previsível.^[1] Existem, no entanto, outros efeitos secundários, tal como a insuficiência renal, rara (1 a 2% dos casos) e de origem multifactorial, relacionando-se com isoenzimas do citocromo P-450 existentes no rim, acção dos conjugados do paracetamol a nível renal e ainda das enzimas N-deacetylase e prostaglandina sintetase.^[2] O caso clínico que apresentamos ilustra não só o efeito tóxico do paracetamol a nível hepático como, também, renal.

CASO CLÍNICO

Mulher de 19 anos de idade, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) após ingestão voluntária de 18 mg de loflazepato de etilo e 18 gr de paracetamol, com cerca de uma hora de evolução, apresentando quadro de tonturas e náuseas de instalação aproximadamente 20 minutos após a ingestão. À admissão hospitalar, registados dois vômitos aquosos com vestígios de comprimidos no seu conteúdo. Não apresentava antecedentes médico-cirúrgicos de relevo ou hábitos etílicos, fazia anticoncepcional oral e encontrava-se com bom estado nutricional.

Objectivamente calma, colaborante, orientada, mas prostrada. Sem sinais de dificuldade respiratória (FR: 20 cpm). Pele e mucosas coradas e hidratadas. TA: 106/53mmHg. FC: 77 bpm. Tax: 36°C. SatO₂ (FiO₂ a 21%): 97%. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen globoso, ruídos hidroáreos presentes em intensidade e frequência normais; timpanismo global, livre e depressível, sem massas, organomegalias, dor ou defesa. Ausência de edemas periféricos ou outras alterações no exame objectivo.

Na admissão no SU apresentava hemograma, função renal, ionograma, aminotransferases, γ-GT, fosfatase alcalina e bilirrubina (total e directa) normais (Tabela 1). Realizada lavagem gástrica com NaCl a 0,9% e, posteriormente, administrados 50 gr de carvão activado.

Posterior reavaliação, cerca de 7 horas após a ingestão do Paracetamol, apresentando-se prostrada

e sonolenta, com náuseas e dor abdominal epigástrica. Análises com elevação dos marcadores de lesão hepática, e paracetamolemia de 110 µg/ml (nível de provável toxicidade, segundo o normograma de Rumack-Matthew). Iniciado protocolo de administração de N-acetilcisteína (NAC), durante 21 horas, na dose total de 300 mg/Kg (15000 mg), com internamento na Unidade de Cuidados Intermédios Medicina (UCIM).

Na UCIM verificada estabilidade hemodinâmica, com sintomas variáveis de náuseas e vômitos. Objectivamente verificou-se instalação de discreta dor abdominal no hipocôndrio direito. Permaneceu consciente, colaborante e orientada, sem evidência de encefalopatia hepática. Apresentou agravamento progressivo dos marcadores de lesão hepática e da coagulação, além da função renal, motivando transferência para o centro de referência de transplantação hepática, no Centro Hospitalar do Porto.

Internada no Centro Hospitalar do Porto (CHP) com o diagnóstico de insuficiência hepática aguda precoce por ingestão de 18 gr de paracetamol (coagulopatia com INR>1,5 e ausência de encefalopatia hepática). Manteve-se sob perfusão de NAC (100mg/Kg/16h), num total de 5 dias, com melhoria do perfil hepático (AST/ALT: 34/649 UI/l) e normalização do valor de INR. Verificada lesão renal aguda com valor máximo de creatinina sérica de 6.17 mg/dl (7º dia após a ingestão), interpretada como necrose tubular aguda, em relação com toxicidade de paracetamol. O restante estudo analítico etiológico, nomeadamente serológico (Reacção Weil-Felix, Reacção Wright, VDRL, FTA-Abs, Rubéola, Epstein Barr, Herpes simplex I e II, marcadores de hepatite vírica A, B e C, entre outros) e imunológico (Anticorpos Anti-Nucleares, Anti-Mitocôndria, Anti-LKM, Anti-gp210, Anti-Sp100, Anti-LC1, Anti-Músculo liso, Anti-Citoplasma dos Neutrófilos, entre outros) foi negativo. Transferida novamente para a UCIM do Hospital de origem, com evolução clínica favorável e melhoria progressiva da função renal. Alta clínica com valor de creatinina sérica de 1.24 mg/dl, sem alterações iónicas, e normalização dos marcadores de lesão e função hepática (AST/ALT: 15/64 UI/l). Foi avaliada por Psiquiatria, com orientação clínica através da Consulta Externa.

Parâmetro	1ª hora	7ª hora	3º dia
Hemoglobina	14.3 g/dL	13.5 g/dL	12.7 g/dL
Leucócitos	5.2x103/µL	5.2x103/µL	6.1x103/µL
Neutrófilos	42%		
Plaquetas	328x103/µL		
Glicose	158 mg/dL		67 mg/ dL
Ureia / Creatinina	40/0.7 mg/ dL	34/0.7 mg/ dL	21/1.19 mg/ dL
Na+/K+	137/4.0 mmol/L	136/3.6 mmol/L	141/3.6 mmol/L
AST/ALT	19/14 UI/L	51/54 UI/L	8657/7208 UI/L
y-GT / Fosfatase alcalina	61/18 UI/L	61/17 UI/L	60/32 UI/L
BilirrubinaTotal/ Directa	0.7/0.52 mg/dL	1.1/0.37 mg/dL	1.92/0.83 mg/dL
INR		1.7	2.47
TP/APTT		19.9/21seg.	19.9/ seg.
Proteínas totais/ Albumina		7.3/4.4 g/dL	
Amilase	78 UI/L	78 UI/L	86 UI/L
Paracetamolemia		110 µg/ml	

Tabela 1. Evolução analítica nas primeiras 72 horas após a ingestão do paracetamol.

DISCUSSÃO

O Paracetamol é um dos fármacos mais usados em todo o mundo dadas as suas propriedades analgésicas e antipiréticas, assim como possuindo um bom perfil de segurança terapêutica quando usado em doses recomendadas. Contudo, a intoxicação por paracetamol, quando ocorre, é potencialmente fatal.[1]

A intoxicação por paracetamol é uma causa importante de falência hepática aguda nos países ocidentais. Na Grã-Bretanha, a intoxicação por paracetamol é a principal causa de falência hepática com necessidade de transplante de fígado. Nos EUA, a toxicidade por paracetamol ultrapassou a infecção vírica como a principal causa de falência hepática e é a segunda maior causa de hepatite fulminante que requer transplante.[3, 4]

A dose recomendada de paracetamol é dependente da idade variando, nos adultos, entre 325 a 1000 mg, administrada cada 6 a 8 horas, não devendo ultrapassar a dose diária de 4 gramas. A utilização em doses supra-terapêuticas resulta potencialmente em toxicidade hepática, o efeito adverso mais comum. Toxicidade esta que varia com as características de cada indivíduo, considerando-se dose tóxica quando superior a 150 mg/Kg ou 7.5 gramas.[5]

O paracetamol é principalmente metabolizado no fígado, sendo conjugado em metabolitos inactivos. Uma pequena fração é convertida, no citocromo

P-450, por oxidação, em N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI), um alquilante altamente reativo que é inativado através do glutatião. A ingestão de paracetamol em doses elevadas leva à saturação da via de conjugação, aumentando assim os níveis de NAPQI, levando ao consumo do glutatião, com esgotamento das suas reservas, e a persistência de NAPQI conduz a lesão hepatocitária com necrose (o principal mecanismo de lesão hepática).[6]

Existem factores de risco que aumentam a probabilidade de ocorrência de lesão hepática: situações que provocam depleção do glutatião (malnutrição, distúrbios alimentares, infecção HIV, caquexia, alcoolismo); fármacos que estimulam o citocromo P-450 como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina; alterações renais e hepáticas na admissão.[7]

Outro efeito secundário possível é a insuficiência renal (descrita apenas em 1 a 2% dos casos de sobredosagem), podendo resultar em necrose tubular aguda. A toxicidade é dependente da actividade das enzimas microsómicas e disponibilidade do glutatião. A semivida do paracetamol não aumenta na insuficiência renal existindo, no entanto, acumulação dos seus conjugados.[2]

Em casos pontuais estão descritos outros efeitos adversos tais como hematológicos, pancreatite ou reacções de hipersensibilidade.

A apresentação clínica é variável, dependendo da dose ingerida e do tempo entre a ingestão e a observação médica. Os sintomas têm início nas primeiras 14 horas após a ingestão, com descrição clássica em 4 estadios: **Estadio I** – Nas primeiras 24 horas, com anorexia, náuseas, vômitos, diaforese, dor abdominal e letargia. O perfil hepático é habitualmente normal, podendo haver elevação discreta de transaminases. **Estadio II** (Fase Latente) – Entre as 24 e as 72 horas, com melhoria clínica, mas com elevação dos valores séricos de transaminases, bilirrubina e aumento do tempo de protrombina, sendo possível o aparecimento de icterícia e oligúria (sinal de nefrotoxicidade). **Estadio III** (Fase Hepática) – Entre as 72 e as 96 horas, com clínica dependente da gravidade da lesão hepática. Aparecimento/aggravamento de icterícia, transaminases séricas muito elevadas, podendo ser fatal. **Estadio IV** (Fase de Recuperação) – Até 7 a 8 dias, podendo perdurar até 2 semanas.^[8]

O tratamento da intoxicação por paracetamol consiste na descontaminação gastrointestinal com carvão activado, tendo o efeito óptimo quando administrado

até 1 hora após a ingestão podendo, contudo, ser administrado até 4 horas após, sobretudo se a ingestão do fármaco foi feita concomitantemente com outros que atrasem o esvaziamento gástrico/ absorção do paracetamol^[9]; no antídoto N-acetilcisteína e em medidas de suporte, de acordo com as disfunções multiorgânicas verificadas.

A NAC é o antídoto disponível para o tratamento da intoxicação por paracetamol, a qual actua como um percursor para a síntese de glutatião, reduzindo a NAPQI responsável pela lesão hepática. A decisão para se tratar a intoxicação por paracetamol é baseada no risco de hepatotoxicidade. Quando o tempo de evolução é desconhecido, o antídoto deverá ser administrado o mais cedo possível, independentemente do nível de paracetamolemia. A partir das 4 horas de evolução, o doseamento da paracetamolemia é útil e o Normograma de Rumack-Matthew é uma ferramenta útil na previsão de hepatotoxicidade (Figura 1). Assim, quando se evidenciar paracetamolemia acima da linha de “possível toxicidade”, deve ser iniciada a terapêutica.^[10, 11]

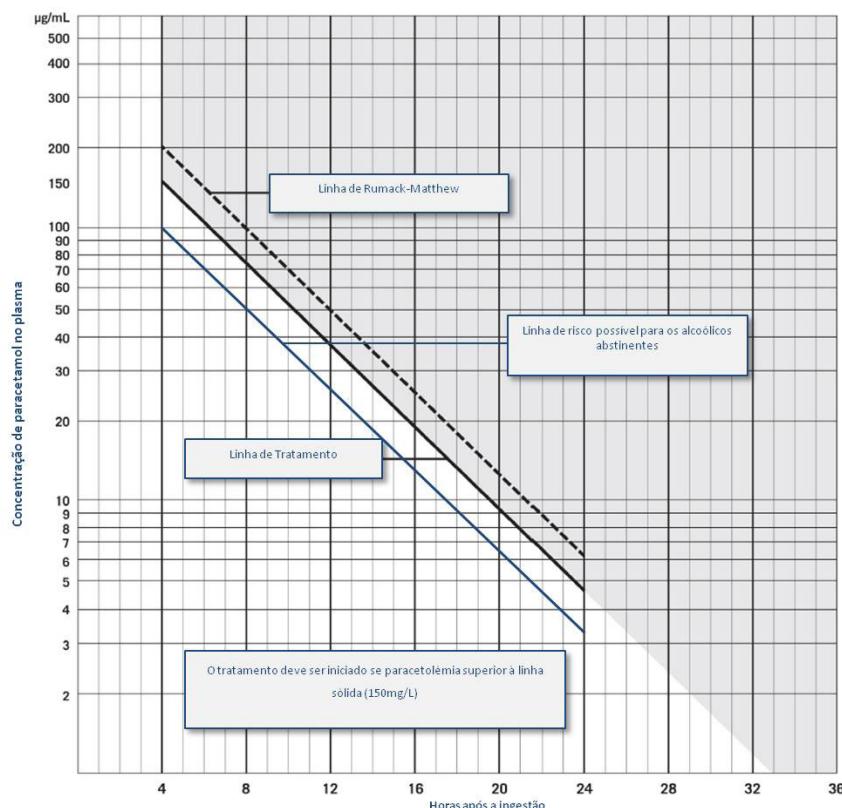


Figura 1. Normograma de Rumack-Matthew (Adaptado com autorização Ref. 12)

A NAC pode ser administrada por via oral ou perfusão endovenosa. Num grande estudo retrospectivo, que comparou o protocolo oral de 72 horas e o protocolo endovenoso de 20 horas, concluiu-se que a administração de NAC por via endovenosa é melhor para os doentes nos quais se inicia tratamento até às 12 horas de evolução, sendo a via oral a preferível a partir das 18 horas; entre as 12 e 18 horas não há diferenças entre as duas vias de administração.^[13]

O caso clínico apresentado passou pelos 4 estádios clássicos, a salientar o estádio III (fase hepática), com agravamento do perfil hepático (elevação das transaminases, bilirrubina e aumento do tempo de protrombina), mas sem evidência de encefalopatia, figurando um quadro de insuficiência hepática aguda precoce. Apresentou lesão renal, com muito provável necrose tubular aguda, complicação rara, e que está na dependência do metabolito do paracetamol. Não foi necessária qualquer técnica de substituição renal, apenas suporte adequado, verificando-se mesmo recuperação total da função renal.

A terapêutica com N-acetilcisteína, a única arma para travar a lesão hepática, terá contribuído para o sucesso clínico. A precocidade com que a mesma deve ser iniciada é de grande importância para evitar a depleção das reservas de glutatíon e, como tal, permitir uma mais eficaz inactivação do NAPQI, potencialmente evitando hepato e nefrotoxicidade mais graves do que as verificadas. Neste caso houve algum atraso no início do tratamento com NAC, o que mostra a importância de reconhecer a situação, para o correcto doseamento de paracetamolemia, e interpretação segundo o normograma de Rumack-Matthew para um inicio atempado da terapêutica com NAC.

O loflazepato de etilo, um psicofármaco com propriedades ansiolíticas, sedativas e hipnóticas desempenhou seguramente um papel na sonolência apresentada inicialmente pela doente, não lhe estando contudo atribuídos casos de toxicidade hepática ou renal.

Relativamente à abordagem e orientação deste tipo de doentes, as Unidades de Cuidados Intermédios, com monitorização contínua e vigilância médica e de enfermagem permanentes, revelaram-se locais de eleição para os doentes sem necessidade de suporte orgânico. Além do mais, as reacções de hipersensibilidade/ anafiláticas relacionadas com a perfusão de acetilcisteína, apesar de raras (cerca de 3%) motivam que seja administrada sob vigilância e monitorização por telemetria, a qual pode ser facultada nas actuais Unidades Intermédias.^[14] Os pacientes

deverão ser direcionados para centros hospitalares de referência com programa de transplante hepático, quando se verifique agravamento clínico, apesar da instituição de terapêutica adequada.

CONCLUSÃO

O paracetamol é o fármaco de primeira linha na abordagem da maioria das situações de febre e queixas algícas. A sua apresentação variável desde pastilhas orais, xaropes, comprimidos ou formulações endovenosas e o facto de ser o fármaco de eleição nas formulações compostas analgésicas, torna-o muito presente e de fácil acesso, condicionando risco para a sobredosagem, seja intencional ou não. A explicação ao doente da posologia e do risco da toxicidade, é um facto relevante para evitar a sobredosagem não intencional. Deverá ser ainda alertado para o facto de que o paracetamol não é tão inócuo como a população em geral pensa, quando em doses não recomendadas.

O aspecto mais importante na intoxicação por paracetamol é o reconhecimento precoce do problema, para uma actuação imediata e adequada, com o respectivo antídoto (NAC), sendo esta a única forma de minorar ou prevenir a toxicidade do paracetamol. Outro facto a salientar é a comunicação com os centros de referência, sendo estes uma mais valia para o sucesso terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007; 46(4):966-70
2. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4(1):2-6
3. Susan E Farrell, MD. Acetaminophen toxicity. *Medscape*. 2012.
4. Ichai P, Samule D. Etiology and prognosis of fulimant hepatitis in Adults. *Liver transpl* 2008; 14:S67-S79.
5. Robin E Ferner. Management of paracetamol poisoning. *BMJ* 2011.
6. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:369-405.
7. Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007; 46(4): 966-70
8. Rumack BH. Acetaminophen overdose. *Am J Med* 1983; 75(5A):104-12
9. Yeates PJA, Thomas SHL. Effectiveness of delayed activated charcoal administration in simulated paracetamol (acetaminophen) overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:11-14
10. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010, 376:190-201.
11. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(1):119-30
12. Nery F. Intoxicação pelo Paracetamol. Manual Curso Hepatites Agudas, ACIM 2012
13. Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med* 2009; 54:606-614
14. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. *Semin Liver Dis* 2008; 28:175-87

Abordagem sistemática do pneumotórax espontâneo O estado da arte: a propósito da revisão de 3 casos clínicos

Sara M. Rocha^{1,3}, Betânia Ferreira¹, Pedro Vita², Álvaro Ferreira²

¹Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

²Serviço de Cuidados Intensivos 1 - Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgico Serviço - CHP - HSA

³Autor correspondente: Sara M. Rocha | saraaisabelrocha@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Spontaneous pneumothorax is a relatively common pathology, which requires a specific approach. Primary pneumothorax (PSP) occurs in healthy people and secondary pneumothorax (SSP) is associated with underlying lung disease. The typical clinical features associated with radiologic findings leads to the diagnosis.

Cases description. Case 1: 33-year-old healthy female, with sudden onset of thoracic pain and semiological finding of left pneumothorax; radiography confirmed large PSP and thoracic drained was necessary. Case 2: 80-year-old man with severe emphysema, was admitted with a 3-days evolution SSP; acute respiratory distress and cardiovascular instability were the first signs of tension pneumothorax and an emergency decompression was done. Case 3: 31-year-old man presented with recurrent pneumothorax due to an undiagnosed lung cystic lesion.

Discussion. The initial approach depends on the pneumothorax type, the size and the degree of clinical compromise. Small PSP don't need additional procedures than vigilance, but in large PSP oxygen supply, needle aspiration or small-chest drains are recommended. Almost all patients with SSP require the insertion of a chest drain. An emergency needle decompression is necessary in tension pneumothorax, even before the drain insertion. A definitive surgical treatment should be considerate in difficult or recurrent pneumothorax.

Keywords: Primary spontaneous pneumothorax; secondary spontaneous pneumothorax, pleural drainage

RESUMO

Introdução. O Pneumotórax espontâneo é uma patologia frequente que requer uma abordagem específica. Classifica-se como primário (PPE) e secundário (PSE) na ausência ou presença de doença pulmonar estrutural, respectivamente. O seu diagnóstico assenta em dados clínicos e imagiológicos.

Descrição dos casos. Caso 1: Mulher de 33 anos, saudável, com dor súbita no hemitórax esquerdo, de intensidade crescente e semiologia torácica de pneumotórax esquerdo; radiografia de tórax confirmou PPE de grande volume e a sua resolução exigiu colocação de dreno. Caso 2: Homem de 80 anos com enfisema grave, com dispneia progressiva desde há 3 dias até ao repouso por PSE, evoluiu com franca dificuldade respiratória e instabilidade hemodinâmica; identificado pneumotórax hipertensivo foi aliviado de imediato, seguindo-se colocação de dreno torácico, com boa evolução posterior. Caso 3: Homem de 31 anos com pneumotórax recidivante, subsequente a lesão cística não diagnosticada.

Discussão. O tipo de pneumotórax, o tamanho e a gravidade de apresentação determinam a abordagem inicial. No PPE de pequeno volume recomenda-se apenas vigilância, enquanto no de grande volume se impõe oxigenoterapia, aspiração simples por agulha ou colocação de dreno. No PSE este procedimento é quase sempre necessário. Situações de pneumotórax hipertensivo exigem descompressão imediata. Insucesso terapêutico ou recidiva ditam abordagem cirúrgica.

Palavras-chave: Pneumotórax espontâneo primário, pneumotórax espontâneo secundário; drenagem pleural

INTRODUÇÃO

O pneumotórax traduz a presença de ar no interior da cavidade pleural.^[1, 2, 3] Descrito pela primeira vez em 1803 por Itard, só anos depois, em 1819, é que Laennec (professor de Itard) publicou todo o quadro clínico subjacente a esta patologia.^[1] Naquela altura, a maioria dos casos de pneumotórax estavam associados à tuberculose pulmonar, embora se verificasse a ocorrência de alguns em indivíduos saudáveis.^[2] Nestes casos, era considerado um “pneumotórax simples”.^[1, 2] Mais tarde, em 1932, Kjaergaard, baseado na experiência acumulada, propôs uma nova classificação: *pneumotórax primário espontâneo* (PPE) para o “pneumotórax simples”, ou seja, aquele que surgia em indivíduos saudáveis e sem factor precipitante evidente, nomeadamente trauma; e *pneumotórax secundário espontâneo* (PSE), sempre que associado a doença pulmonar estrutural.^[1, 2] Esta classificação ainda hoje é utilizada.

Relativamente à sua epidemiologia, o pneumotórax é considerado uma patologia frequente, sobretudo no sexo masculino, embora poucos estudos documentem as verdadeiras taxas de incidência. No Reino Unido e para o PPE, estima-se uma incidência anual de 18-28/100.000 casos em homens e 1,2-6/100.000 casos em mulheres, enquanto para o PSE a incidência ronda os 16,7/100.000 casos anuais em homens e 5,8/100.000 casos anuais em mulheres.^[1, 2] O seu real impacto funcional e a sua mortalidade não são totalmente conhecidos.^[2, 3]

Vários factores de risco têm sido relacionados a esta patologia, nomeadamente tabagismo, síndrome de Marfan, homocistinúria, endometriose torácica e história familiar.^[1, 2, 4] O tabagismo, em particular, também tem sido associado a uma maior taxa de recorrência, pelo que a necessidade de cessação tabágica deve ser reforçada.^[1, 2]

O diagnóstico é estabelecido com base em dados clínicos e imagiológicos. Os sintomas típicos do pneumotórax são a toracalgia de características pleuríticas e a dispneia cuja intensidade pode ser variável.^[1, 2] Ao exame físico, destaca-se a redução da expansibilidade torácica, a hiperressonância e a diminuição/ausência de murmúrio pulmonar homolateral. A radiografia torácica postero-anterior, e eventualmente de perfil ou em decúbito lateral, comprova o diagnóstico e ajuda na determinação do tamanho do pneumotórax.

A variabilidade clínica, o tamanho e gravidade que o pneumotórax pode apresentar, com morbi-mortalidade significativa, conduziu à criação de recomendações

de actuação. A primeira edição pela British Thoracic Society (BTS) remonta a 1993, com vários estudos subsequentes a documentar a sua boa aplicabilidade e eficácia. Ao longo dos anos, estas orientações terapêuticas foram sendo aperfeiçoadas e afinadas.^[2]

Este artigo procura rever o tema e uniformizar a sua abordagem de acordo com o estado da arte, através da exposição de três casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

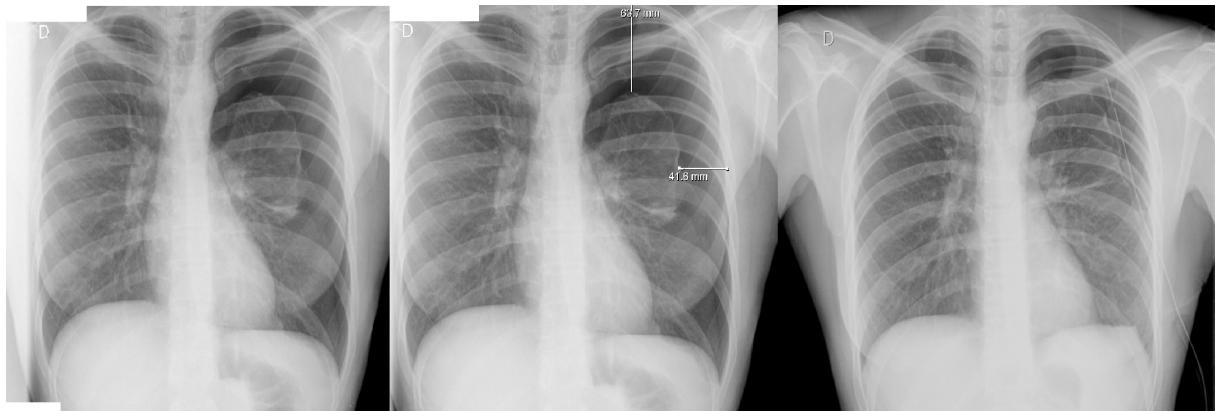
Caso clínico 1

Mulher de 33 anos, saudável, sem hábitos tabágicos e de biótipo leptossómico, admitida com dor pleurítica no hemitórax esquerdo, de início súbito, com cerca de 24 horas de evolução, negando esforço excessivo ou traumatismo. Inicialmente de leve intensidade, a dor foi-se agravando até um máximo de 8/10, com limitação funcional nesse contexto. À entrada, apresentava-se eupneica (frequência respiratória de 18 ciclos/minuto), com saturação periférica de oxigénio (SpO_2) de 97-98% (com $\text{FiO}_2=0,21$) e hemodinamicamente estável (pulso radial de 95 batimentos/minutos e pressão arterial de 135/65 mm Hg); a exploração torácica revelou diminuição do frémito vocal, timpanismo à percussão e murmúrio vesicular diminuído no hemitórax esquerdo.

A radiografia do tórax postero-anterior (Figura 1a) confirmou o diagnóstico de pneumotórax esquerdo, com colapso parcialmente total do pulmão homolateral, sem desvio das estruturas mediastínicas.

Tratando-se de um pneumotórax de grande volume (Figura 1b) sem resposta efectiva à aspiração simples, foi colocado dreno torácico de 14F, com expansão parcial do pulmão. Por persistência de uma câmara apical (Figura 1c) e após se ter confirmado a correcta posição do dreno por tomografia computorizada (TC), associou-se aspiração de pressão negativa. Oxigenoterapia adjuvante também foi administrada desde o início. Boa evolução clínica posterior, com remoção do dreno ao final do 3º dia.

À data de alta, encontrava-se assintomática e com exame objectivo normal. Foi-lhe recomendada evicção de esforços e de viagens aéreas no pós-internamento imediato, bem como reavaliação hospitalar se recorrência dos sintomas.



Figuras 1a, 1b e 1c (da esquerda para a direita, relativas ao caso clínico 1)

Caso clínico 2

Homem de 80 anos, ex-fumador, doença pulmonar obstrutiva crónica grupo D (estadio 3) de Gold, com componente de enfisema grave, admitido por dispneia progressiva até ao repouso, com 3 dias de evolução, negando outros sintomas, nomeadamente tosse, expectoração, toracalgia ou febre. Apresentava sinais de dificuldade respiratória, com fala entrecortada, taquipneia (28 ciclos respiratórios/minuto) e SpO₂=87% (FiO₂=0,21), ainda hemodinamicamente estável (pulso radial de 97 batimentos/minutos e pressão arterial de 138/64 mm Hg); o exame físico torácico revelou um murmúrio vesicular globalmente diminuído, com crepitações secas dispersas, diminuição do frémito vocal à esquerda e discreto timpanismo à percussão associado. Logo após a

realização de radiografia torácica (onde se verifica pneumotórax – (Figuras 2a e 2b), assistiu-se a agravamento clínico, com aumento da frequência respiratória para 40 ciclos/minuto, taquicardia e ligeira descida tensional. Assumido pneumotórax hipertensivo, foi efectuada drenagem imediata com punção a nível da linha médio-clavicular (LMC) do 2º espaço intercostal (EIC) anterior esquerdo, com melhoria sintomática. De seguida, colocou-se dreno torácico à esquerda, em drenagem subaquática, com expansão completa do pulmão. Boa evolução clínica, a permitir remoção do dreno às 48 horas (Figura 2c) e posterior alta para o domicílio, orientado para consulta externa.



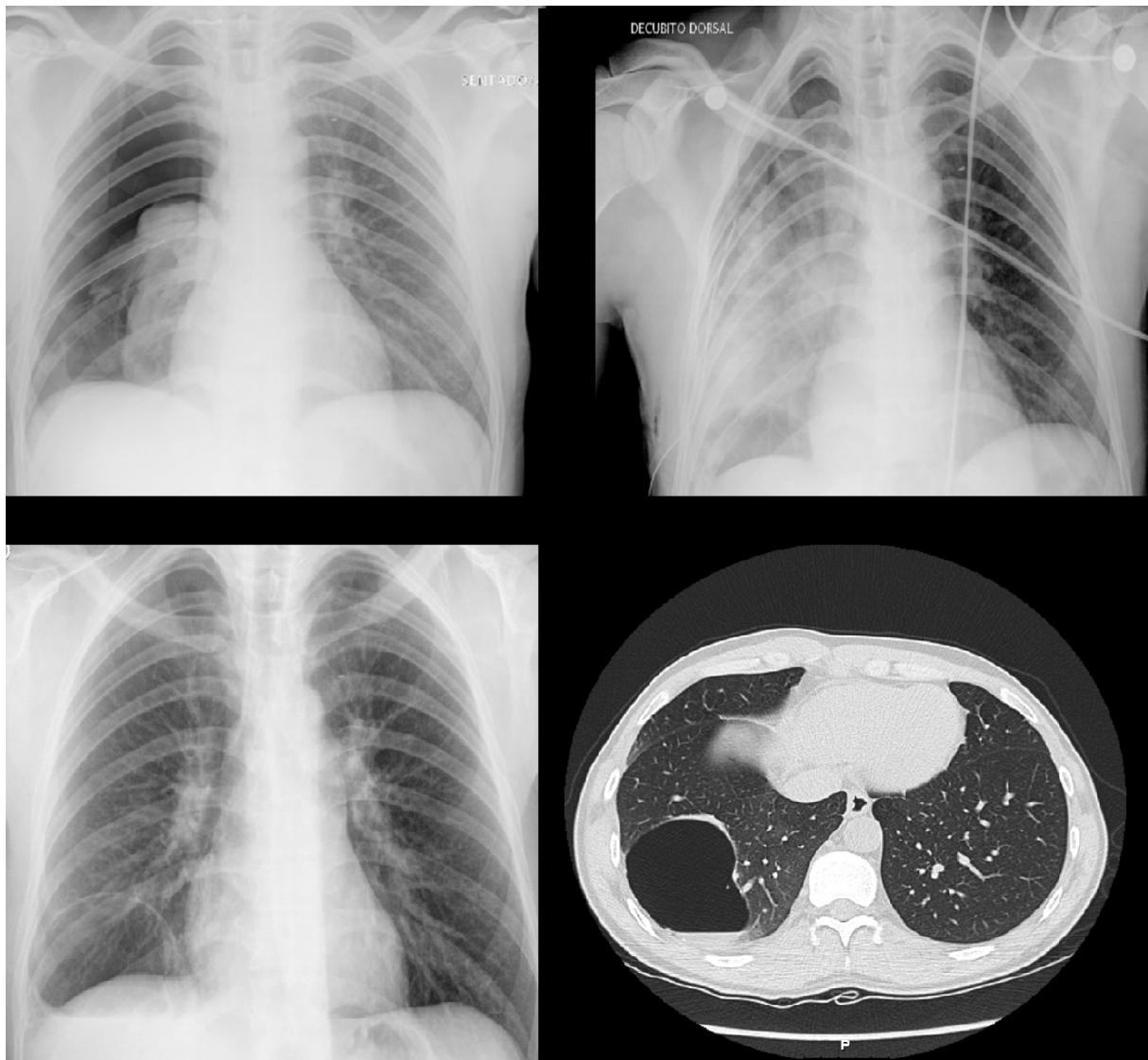
Figuras 2a, 2b e 2c (da esquerda para a direita, referentes ao caso clínico 2)

Caso clínico 3

Homem de 31 anos, não fumador e com história de pneumotórax espontâneo aos 22 anos, drenado, recorreu ao serviço de urgência por toracalgia pleurítica direita e dispneia para pequenos esforços com 2 semanas de evolução. À entrada, encontrava-se eupneico, sem sinais de dificuldade respiratória e hemodinamicamente estável, com SpO₂=99% (FiO₂=0,21); a semiologia torácica apontava para novo pneumotórax à direita, que foi confirmado com radiografia do tórax (Figura 3a). Colocado dreno torácico, com expansão completa do pulmão direito, assistiu-se a agravamento clínico traduzido por acentuação da dispneia até ao repouso e hipoxemia marcada, com crepitações difusas à auscultação

pulmonar e sinais de congestão pulmonar na radiografia do tórax (Figura 3b). Após terapêutica dirigida, verificou-se melhoria clínica, tendo sido possível a remoção do dreno ao 5º dia de internamento.

A radiografia após a remoção do dreno, fazia adivinhar uma imagem arredondada na base do hemitórax direito, hipotransparente com aparente conteúdo líquido no seu interior (Figura 3c) que, aliada à recorrência do pneumotórax, motivou a realização de TC. Este exame veio mostrar a presença de uma “lesão cística na base direita, com 9,3 cm” (Figura 3d), com referência posterior do doente à Cirurgia Cardio-Torácica.



Figuras 3a e 3b (em cima, da esquerda para a direita) e 3c e 3d (em baixo, da esquerda para a direita) referentes ao caso clínico 3.

DISCUSSÃO

Caso clínico 1

Este caso é um exemplo típico de PPE. Acometendo sobretudo jovens na 2^a ou 3^a décadas de vida, e sendo raro após os 40 anos, o PPE surge frequentemente em repouso ou em esforços mí nimos.^[2, 4] Uma maior incidência tem sido também relatada em indivíduos altos e longilíneos, uma vez que o gradiente de pressão intra-alveolar (que aumenta da base para o ápex) favorece a formação de bolhas apicais intraparenquimatosas e subpleurais aumentando, por isso, o risco de PPE.^[2, 4]

A história clínica e o exame físico costumam ser altamente sugestivos do diagnóstico, embora os sintomas no PPE possam ser mí nimos ou até mesmo ausentes.^[1, 2, 4] Alguns estudos relatam um atraso de dias entre o pneumotórax e a observação médica. Por exemplo, Lesur e seus colaboradores afirmam que 46% dos doentes só procura assistência 48 horas após o início dos sintomas.^[2, 5]

A presença de pneumotórax é comprovada com radiografia simples do tórax, idealmente com incidência postero-anterior, em ortostatismo e durante a inspiração (e não em expiração, como anteriormente se preconizava).^[1-3, 6] A sensibilidade deste exame é alta, já que permite detectar a presença de apenas 50ml na cavidade pleural, tendencialmente de localização apical.^[6] O uso generalizado de radiografia digital veio facilitar o diagnóstico, uma vez que dispõe de facilidades de ampliação da imagem, medições, manipulação do contraste, entre outras; todavia, pneumotórax de menores dimensões podem não ser imediatamente reconhecidos, exigindo uma maior atenção na sua leitura.^[1-3, 6] As incidências lateral e em decúbito lateral também podem ser úteis, sobretudo em casos de elevada suspeição clínica não afirmados por radiografia de face.^[2, 6] A ecografia torácica é pouco informativa, pelo que o seu uso não se recomenda. A tomografia computorizada (TC), por sua vez, é o exame “gold-standard” para diagnosticar pneumotórax de pequenas dimensões e o melhor exame para estimar o seu tamanho. Contudo, não está indicada por rotina; ficando reservada para situações de suspeita de doença estrutural, nomeadamente bolhas, suspeita de patologia cirúrgica, de ar loculado ou de mau posicionamento do dreno.^[1-3, 6]

A estratégia terapêutica a adoptar relaciona-se, além da clínica, com o tamanho do PPE, que se estima em função da câmara de ar avascular existente entre a pleura parietal e a linha da pleura visceral (Figura 4).^[2, 4] Assim, segundo a BTS, os pneumotórax são

classificados como “pequenos”, se a distância entre os dois folhetos pleurais for inferior a 2 cm ou, como “grande”, se essa mesma distância for igual ou superior a 2 cm.^[2, 4, 6] Este limite dos 2 cm surgiu, em consenso, como um valor seguro em relação ao risco teórico de trauma pela agulha de punção e em relação ao potencial de recuperação espontânea nos mais pequenos. Assumindo simetria no colapso pulmonar, os anglo-saxónicos defendem que a referida distância deve ser medida ao nível do hilo (Figura 4, medição a). Em contrapartida, os americanos e os espanhóis estimam o volume do pneumotórax através da distância entre o ápex pulmonar e a cúpula (Figura 4, medição b), usando como limiar os 3 cm; outras técnicas e fórmulas têm sido mencionadas, designadamente o índice de Light na Bélgica, embora sem eficácia demonstrada.^[2, 6-8]

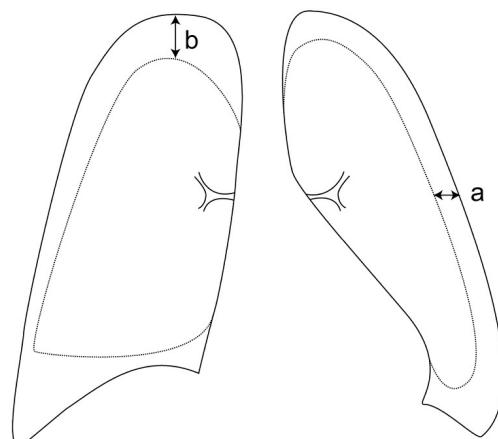


Figura 4. Medições no pneumotórax. Adaptado das recomendações da BTS de 2010 (Ref.2)

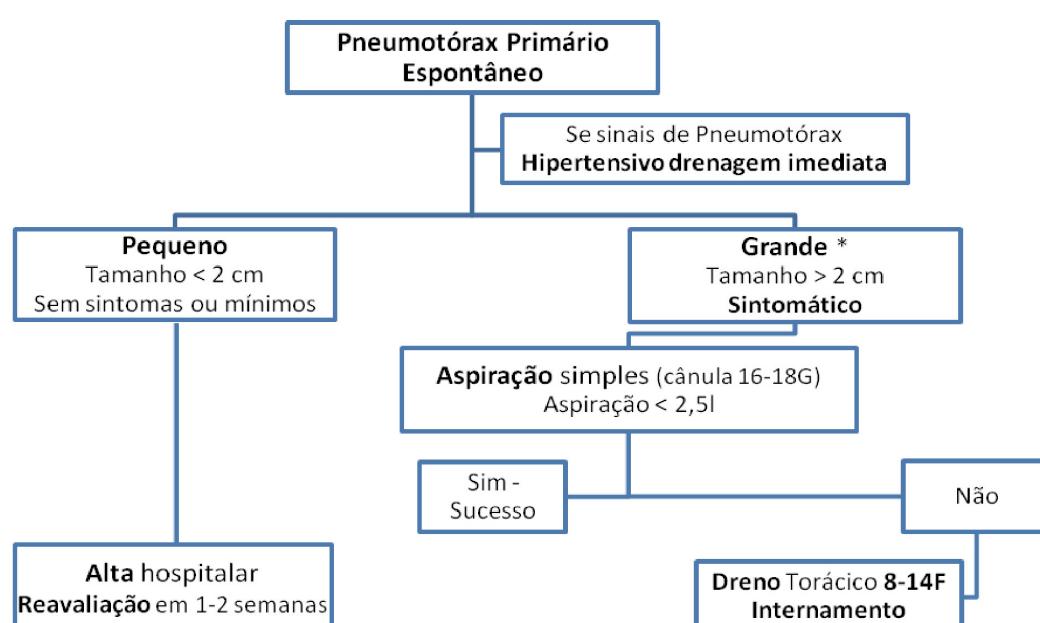
Assim, nos PPEs de pequeno volume e minimamente sintomáticos recomenda-se uma estratégia conservadora (algoritmo 1) ou seja, analgesia e vigilância clínica no domicílio ou em meio hospitalar em caso de dificuldade no acesso aos serviços de saúde.^[1, 2] Cerca de 80% destes PPEs resolvem espontaneamente e a sua taxa de recidiva tem-se revelado menor do que a dos que são submetidos a drenagens activas.^[1, 2, 4] Uma reavaliação clínica e imagiológica deverá ser agendada precocemente, no intervalo de uma semana, embora possa tardar 20 dias até resolução completa.^[2, 4, 8] Alguns autores recomendam que se vigie o PPE durante 3-6 horas e se repita a radiografia do tórax antes da alta, para confirmar a sua estabilidade.^[2, 8] Em doentes selecionados, com PPE de grande volume, mas assintomáticos, poderá ser também ponderada uma atitude expectante, mantendo apenas vigilância.^[1, 2, 8]

Os doentes sintomáticos, por sua vez, requerem sempre intervenção e gestão em ambiente hospitalar. A primeira medida, de suporte, passa por fornecer oxigénio suplementar em alto débito. Um maior aporte de oxigénio reduz a pressão de gases nos capilares pleurais, ao reduzir a fração de azoto inspirado, aumentando assim o gradiente de pressão entre aqueles e a cavidade pleural o que, por sua vez, favorece a absorção de ar da cavidade pleural. Esta medida condiciona uma redução/reabsorção de 1,25-1,8% do volume do pneumotórax em 24 horas.[1-4]

De seguida, preconiza-se a aspiração simples por agulha[1, 2, 8] ou, se esta não for suficiente, colocação de dreno torácico. A aspiração simples por agulha (14-16G) revelou-se bastante eficaz (em aproximadamente 67% dos casos), sobretudo em PPE de pequeno volume, com menor dor associada e recuperação mais rápida; contudo, se não resultar, esta medida não deve ser repetida (excepto em situações de dificuldades técnicas), procedendo-se à colocação de dreno torácico. O uso de sistemas de pequeno calibre (14-16F) tem-se mostrado tão eficaz como a drenagem com tubos de maior calibre (20F ou maiores), com menor morbidade e, inclusivamente, menor tempo de hospitalização,

sendo actualmente o recomendado.[1, 2, 8] A conexão do sistema a uma válvula de Heimlich (unidirecional) ou sistema de drenagem subaquático confere maior segurança na drenagem e facilita a mobilidade do doente. A sucção reserva-se apenas para situações de persistência de ar na cavidade pleural apesar do correcto posicionamento do dreno (tal como no caso apresentado), ou em que se continue a verificar um borbulhar activo ao fim de 48 horas de drenagem. A pressão de aspiração aconselhada situa-se entre os 10 e os 20 cm de água, com um fluxo de volume de aproximadamente 15-20 l/min, ou seja, recomenda-se o uso de sistemas de aspiração de alto-volume e baixa-pressão.[1, 2, 4]

A grande maioria dos PPE resolve com todas estas medidas. Os doentes devem ser aconselhados a evitar esforços e viagens aéreas idealmente nas 6 semanas seguintes mas, no mínimo, no período de 1 semana após expansão pulmonar completa. Recomenda-se ainda cessação tabágica se fumadores activos, pelo elevado risco de recorrência documentado e suspensão da prática de mergulho em profundidade. [1, 2, 4, 8] Na recorrência de sintomas, é recomendável reavaliação hospitalar célere.



Algoritmo 1 - Abordagem do PPE

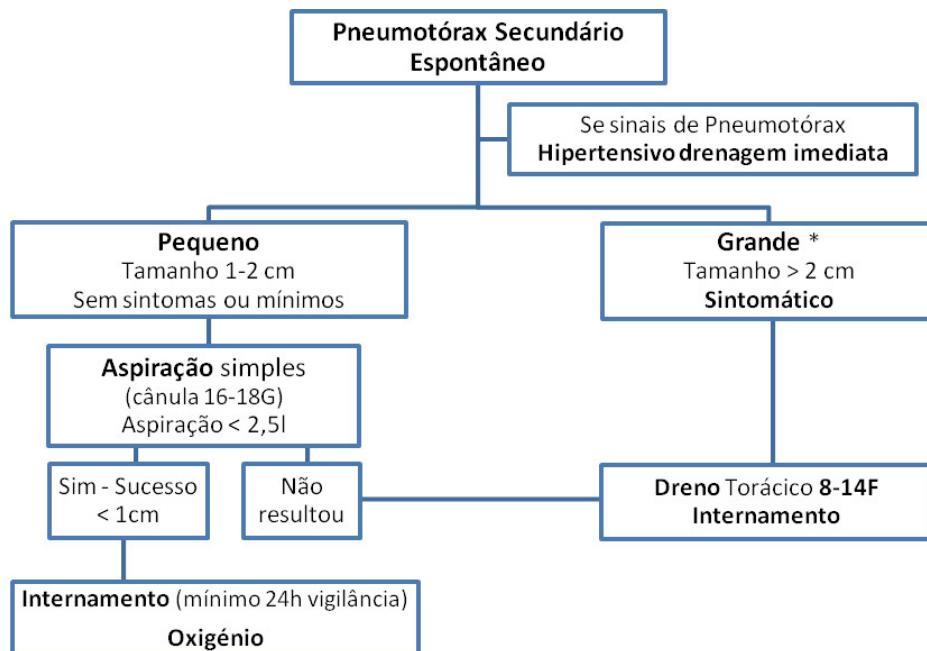
*Em alguns doentes com PPE de grande volume pouco sintomáticos, ponderar abordagem conservadora com reavaliação célere.

Caso clínico 2

Este caso ilustra a gravidade que um PSE pode ter, já que a doença pulmonar estrutural confere menor reserva ventilatória e, por isso, menor tolerância a eventos adversos. Inclusivamente, na situação apresentada, o atraso na procura de assistência médica conduziu a um pneumotórax hipertensivo (PH) que, apesar de pouco frequente (1-2% dos casos), é uma situação emergente, requerendo abordagem imediata. A sua presença não depende do tamanho do pneumotórax, relaciona-se pouco com os achados imanológicos e o desvio da traqueia ou do mediastino não são achados necessariamente hipertensivos.^[1, 2, 8] O seu diagnóstico é clínico e requer reconhecimento atempado de sintomas/sinais de dificuldade respiratória e instabilidade hemodinâmica, pelo risco de paragem cardio-respiratória associado. A presença de doença pulmonar estrutural é uma das situações de maior risco para PH, assim como traumatismo, mau posicionamento ou clampagem errática de dreno torácico e ventilação mecânica concomitante. O seu tratamento passa por oxigénio e pela descompressão imediata através da punção por agulha ao nível do 2º EIC anterior, tal como descrito, ou ao nível do 4º-5º EIC se a punção anterior falhar^[1, 2, 8]. O uso de agulhas standard com 4,5cm de comprimento pode não ser suficiente para penetrar na pleural parietal,

pelo que se recomenda o uso de agulhas com mais de 5 cm. O dreno torácico deve ser colocado logo de seguida, mantendo a agulha no EIC até confirmação de drenagem activa, para evitar novo PH.^[1, 2, 8, 9]

A abordagem de um PSE requer, na grande maioria dos casos, intervenção activa, uma vez que a absorção espontânea do ar pleural é menos provável e em ambiente hospitalar, pela morbimortalidade associada.^[1, 2, 8, 9] Também aqui a primeira medida recomendada é o aporte de oxigénio, sob maior vigilância pelo risco de hipercapnia que apresentam. A aspiração por agulha pode ser tentada em doentes pouco sintomáticos e com PSE de pequeno volume, embora com menores taxas de sucesso.^[1, 2, 9] Assim, é recomendável a sua drenagem com tubos de pequeno calibre (Algoritmo 2.) uma vez que, também aqui, a sua eficácia é sobreponível a drenos de maior diâmetro.^[1, 2, 8, 9] Se for previsível a necessidade de suporte ventilatório mecânico, será de ponderar a colocação de um dreno ligeiramente maior (> 16F). As indicações para a sucção são semelhantes, recomendando-se uma pressão inicial de 20 cm de água, com subida progressiva até um máximo de 30 cm de água.^[2, 8, 9] Os cuidados a ter após resolução do PSE são semelhantes aos do PPE, com maior ênfase na rápida procura de assistência hospitalar se recorrência dos sintomas.^[2, 9]



Algoritmo 2 - Abordagem do PSE

Caso clínico 3

Este caso é mais um exemplo típico de PPE, minimamente sintomático e com grande demora no acesso a cuidados de saúde. Pretende mostrar que, nestes doentes com pneumotórax de grande volume e com mais de 72 horas de evolução, uma drenagem demasiado rápida pode provocar um importante edema de reexpansão, mais sintomático que o próprio PPE.^[2, 8] A reperfusão de um pulmão previamente colapsado é o principal mecanismo deste edema, que pode surgir entre as 2 e as 24 horas seguintes à drenagem.^[2] A previsão (e prevenção) desta ocorrência e o seu reconhecimento precoce são fundamentais para uma abordagem assertiva, que passa pelo fornecimento de oxigénio, drenagem gradual do ar pleural, posicionamento do doente em decúbito lateral e, por vezes, diurético e suporte ventilatório.^[1, 2]

Por outro lado, este caso também ilustra que parte dos PPE apresenta doença pulmonar estrutural, nomeadamente bolhas, que passam despercebidas na ausência de TC. Os últimos estudos apontam que cerca de 80% dos PPE têm doença bolhosa ou cística associada, na sua maioria de localização subpleural.^[2] Assim, a falência de reexpansão pulmonar ou a persistência de ar na cavidade pleural são dois indicativos da complexidade do pneumotórax que implicam, por um lado, a realização de TC para melhor caracterização pulmonar e, por outro, um contacto precoce com a cirurgia cardio-tóracica, já que pode haver necessidade de uma intervenção mais agressiva.^[2, 8, 9] O *timing* de referenciação a esta especialidade ainda não está definido, já que estudos recentes apontam que grande parte dos pneumotórax com persistência de ar ao 7º dia, acabam por resolver ao final de 14 dias, sem necessidade de intervenção cirúrgica.^[2] Actualmente, recomenda-se contacto com cirurgia cardio-tóracica em pneumotórax recidivante (ipsi e contra-lateral), pneumotórax espontâneo bilateral, falência na reexpansão pulmonar ou persistência de ar pleural após 5 a 7 dias de drenagem, pneumotórax em profissionais de risco (como por exemplo pilotos e mergulhadores) ou grávidas.^[2, 9, 10] Os principais objectivos da abordagem cirúrgica passam pela resolução definitiva do pneumotórax (ressecando bolhas/cistos/alterações enfisema-like) e pela evicção de recidivas (melhorando a adesão dos folhetos pleurais).^[2] A técnica mais utilizada na actualidade é a VATS – *Video-assisted thoracoscopic surgery*, com pleurectomia e abrasão pleural, pela menor morbilidade associada (quando comparada com a toracotomia tradicional) e com taxas de sucesso semelhantes em pneumotórax primários e secundários.^[2, 8-10]

Uma alternativa terapêutica (menos recomendada) é a pleurodese química, que pode ser feita através do dreno torácico (se doente não candidato a cirurgia), com tetraciclinas ou talco, ou aquando da VATS, usando talco. Esta medida tem apresentado bons resultados em pneumotórax recorrentes ou de difícil controlo, quando efectuada por uma equipa experiente. As complicações classicamente apontadas, como síndrome de dificuldade respiratória aguda ou empiema, são agora raras, pelos processos de preparação e esterilização das partículas de talco.^[2, 8-10]

Situações particulares, como pneumotórax associados a gravidez, ao cataménio, ao vírus da imunodeficiência humana, a fibrose cística ou iatrogénicos, requerem cuidados específicos e abordagens multidisciplinares.^[2]

CONCLUSÃO

O Pneumotórax é uma patologia frequente, de etiologia variada e com um prognóstico que depende não só da sua forma de abordagem como, também, do reconhecimento de patologias que lhe possam estar associadas. A abordagem sistemática apresentada é de interesse particular para qualquer clínico que trabalhe com doentes agudos e, em particular, em contexto de urgência, cuidados intermédios e intensivos.

LEARNING - POINTS

- O tamanho do pneumotórax não se correlaciona bem com a clínica, sendo os secundários habitualmente mais sintomáticos.
- A definição de pneumotórax hipertensivo é meramente clínica, não havendo sinais imanológicos característicos, sendo por isso indispensável o reconhecimento dos sinais clínicos de gravidade e punção imediata do 2º EIC anterior.
- É fundamental prevenir o edema de reexpansão em pneumotórax com mais de 72 horas de evolução.
- A TC não está preconizada por rotina, mas reservada para situações específicas: suspeita de doença estrutural, suspeita de patologia cirúrgica, de ar loculado ou de mau posicionamento do dreno.
- Recomenda-se o uso de drenos de pequeno calibre (14-16F), já que a sua eficácia é

sobreponível aos de grande calibre e condicionam menor morbidade.

- Sistemas de sucção de alto-volume e baixa-pressão só devem ser usados se persistência de ar na cavidade pleural, com ou sem reexpansão pulmonar.
- Cerca de 80% dos PPE apresentam doença pulmonar bolhosa ou cística associada, podendo requerer avaliação posterior por cirurgia cardio-torácica.

BIBLIOGRAFIA

1. Henry M, Arnold T, Harvey J et al. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003; 58(Suppl II):ii39-ii52
2. MacDuff A, Arnold A, Harvey J et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65(Suppl 2):ii18-ii31
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. Harrison Medicina Interna, 17^a edição, Volume II, Capítulo 257 – Distúrbios da pleura e do mediastino, Rio de Janeiro, McGraw Hill, 2008
4. Light RW. Primary spontaneous pneumothorax in adults. UpToDate 2012, disponível em www.uptodate.com, acedido em 16/05/2012
5. Lesur O, Delorme N, Frogamet JM et al. Computed tomography in the aetiological assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. Chest 1990; 98:341-7
6. Stark P. Imaging of pneumothorax. UpToDate 2012, disponível em www.uptodate.com, acedido em 16/05/2012
7. Leyn PD, Lismonde M, Ninane V et al. The pneumothorax task force of Belgian Society of Pneumology: Guidelines on the management of spontaneous pneumothorax, 2009
8. Rivas de Andrés, JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. SEPAR – Archivos Bronconeumología, 2008;44(8):437-48
9. Secondary spontaneous pneumothorax in adults. UpToDate 2012, disponível em www.uptodate.com, acedido em 16/05/2012
10. Sachithanandan, A & Badmanaban, B. Initial Management of Spontaneous Pneumothorax – Role of the Thoracic Surgeon. Med J Malaysia 2011; Vol 66, No 2

