

Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar

VERSÃO PRELIMINAR

Organização:



Apoio:



Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar

VERSÃO PRELIMINAR

Organização:



Apoio:



Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos – DIPRO

Avenida Augusto Severo, 84 - Glória
CEP 20021-040
Rio de Janeiro - RJ – Brasil
Tel.: +55 21 2105-0000
Disque-ANS: 0800 701 9656
<http://www.ans.gov.br>
ouvidoria@ans.gov.br

1ª Edição – 2009

Diretor de Normas e Habilitação de Produtos - DIPRO
Fausto Pereira dos Santos

Secretário-Executivo da ANS
Diretor-Adjunto de Normas e Habilitação dos Produtos - DIPRO
Alfredo José Monteiro Scaff

Gerente-Geral da Gerência-Geral Técnico-Assistencial dos Produtos - GGTAP/DIPRO
Martha Regina de Oliveira

Gerentes da Gerência-Geral Técnico-Assistencial dos Produtos - GGTAP/DIPRO
Karla Santa Cruz Coelho e Kylza Aquino Estrella

Gerente de Comunicação Social - GCOMS/DICOL
Rachel Crescenti

Presidente da Associação Médica Brasileira - AMB
José Luiz Gomes do Amaral

Elaboração técnica ANS:

Ana Carolina Rios Barbosa, Ana Paula da Silva Cavalcante, Bruna Alessandra Vale Delocco, Brunno Vieira Teixeira de Carvalho, Cristiane Branco Vidal Bustamante dos Santos, Danielle Conte Alves, Fábio de Freitas Guedes Junqueira, Flávia Silva, Jacqueline Alves Torres, Jeane R. O. Machado, Jorge Luis Carvalho, Jorge Luiz Pinho, José Felipe Riani Costa, Karla Santa Cruz Coelho, Luciana Massad Fonseca, Maria de Fátima Medeiros, Martha Regina de Oliveira, Michelle Mello de Souza Rangel, Rochele A. M. Santos, Silvana do Bomfim Oliveira.

Elaboração técnica AMB:

Wanderley Marques Bernardo - Coordenador Científico do Projeto Diretrizes; Edmund Chada Baracat - Diretor Científico, Fabio Biscegli Jatene – Coordenador do Projeto Diretrizes, Aldemir Humberto Soares – Secretário-Geral; Luciane Costamagna - Secretária da Dir. Científica da AMB; Revisores: Ricardo dos Santos Simões; Thiago Ferreira de Souza; Sandra Elisabete Vieira; Nathália Carvalho de Andrada e Noêmia Barbosa Carvalho

Projeto gráfico:

Eric Estevão (diagramação) – GCOMS/DICOL

Imagem (capa):

Sollo Comunicação e Design

Revisão ortográfica e gramatical:

Luciane Costamagna - AMB

Apoio Bibliotecário:

Iara Vidal Pereira de Souza - CODOB/DIGES

Apoio:

PNUD

Impresso no Brasil / Printed in Brasil

Ficha Catalográfica

Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil).

Primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar – versão preliminar / organizado por Agência Nacional de Saúde Suplementar, Associação Médica Brasileira. – Rio de Janeiro: ANS, 2009.

273 p.

ISBN: 978-85-63059-02-4

1. Saúde Suplementar. 2. Atenção à Saúde. 3. Guias de Prática Clínica. 4. Cuidados Médicos. I. Associação Médica Brasileira. II. Título.

CDD – 610

Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar

VERSÃO PRELIMINAR

Organização:



Apoio:



Rio de Janeiro, 2009

Sumário

Lista de Siglas	8
Apresentação	15
Lista de Diretrizes	
I. Assistência ao Trabalho de Parto	19
II. Dispepsia Funcional e Helicobacter Pylori	29
III. Doença Nodular da Tireóide: Diagnóstico	42
IV. Doença Nodular da Tireóide: Tratamento e Seguimento	53
V. Hipotireoidismo: Diagnóstico	60
VI. Hipotireoidismo: Tratamento	75
VII. Imunodeficiências Primárias: Diagnóstico	88
VIII. Incontinência Urinária Feminina: Tratamento Cirúrgico	98
IX. Nefrolitíase: Abordagem Urológica	107
X. Sepsis: Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular	116
XI. Sepsis: Ventilação Mecânica	128
XII. Sepsis : Abordagem do Agente Infeccioso – Diagnóstico	146
XIII. Sepsis: Controle do Foco e Tratamento Antimicrobiano	163
XIV. Sepsis: Avaliação da Perfusão Tecidual	182
XV. Sepsis: Ressuscitação Hemodinâmica	190
XVI. Sepsis: Uso de Hemoderivados	206
XVII. Sepsis: Intervenções Complementares	213
XVIII. Sepsis: Controle Glicêmico	224
XIX. Sepsis: Proteína C Ativada	232
XX. Sepsis: Nutrição	241
XXI. Tabagismo	254

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACCEPT	Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching
ACCP	American College of Chest Physicians
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
ADP	Difosfato de Adenosina
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ALPS	Síndrome Linfoproliferativa Autoimune
AMB	Associação Médica Brasileira
AMP	Monofosfato de Adenosina
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anti-Tg	Antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo Antiperoxidase
APACHE II	Acute Physiologic Chronic Health Evaluation II
APC	Proteína C Ativada
APCrh	Forma Recombinante da Proteína C Ativada
APECED	Poliendocrinopatia, Candidíase e Displasia Ectodérmica Autoimune
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ATP	Adenosina Trifosfato
ATPO	Autoanticorpo Antiperoxidase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BCG-ite	Bacilo Vacinal
BFLUTS	Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms
BPM	Batimentos por minuto
BUN	Nitrogênio Uréico Sanguíneo
CA	Câncer
Ca	Câncer Gástrico
CAP	Cateter da Artéria Pulmonar
CID	Coagulação Intravascular Disseminada

CID 10	Código Internacional de Doenças
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
Cmax	Concentração Máxima Antimicrobiana
CO	Monóxido de Carbono
CO₂	Dióxido de Carbono
CTG	Cardiotocografia
DAT	Doença Autoimune
DC	Débito Cardíaco
DF	Dispepsia Funcional
DGC	Doença Granulomatosa Crônica
DHR	Dihidrorodamina
DIC	Doença Isquêmica Coronariana
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNT	Doença Nodular da Tireóide
DO₂	Oferta de Oxigênio
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EAC	Exame Anatomopatológico Intraoperatório por Congelação
EAP	Edema Agudo de Pulmão cardiogênico
EMEA	Agência Reguladora Européia
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
EPCR	Receptor Endotelial da proteína C
EQ-5D	EuroQoL-5D
FDA	Food and Drug Administration
GEM	Gasto Energético Metabólico
GHRH	Hormônio Liberador de Hormônio do Crescimento
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
GTP	Trifosfato de Guanosina
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HIB	Haemophilus Influenzae B

hipoSC	Hipotireoidismo subclínico
HP	Helicobacter Pylori
HT	Hormônio Tireoidiano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HNF	Heparina Não Fracionada
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICV	Imunodeficiência Comum Variável
IDP	Imunodeficiências Primárias
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHA	Insuficiência Hepática Aguda
INDEPTH	International Integrated Database for the Evaluation of Severe Sepsis and Drotrecogin Alfa Activated Therapy
ISI	Incontinence Severity Index
IVAS	Infecções das Vias Aéreas Superiores
HSP	Heat Shock Proteins
I	Iodo
IC	Intervalo de confiança
ICSRC	Infecção da Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter
IIQ-7	Incontinence Impact Questionnaire
IMA	Ensaio Imunométrico Não Isotópicos
IMAO	Inibidor da Monoaminoxidase
IPEX	Desregulação Imune, Poliendocrinopatia, Enteropatia, Síndrome ligada ao X
IRA	Insuficiência Respiratória Aguda
IRH	Insuficiência Respiratória Hipoxêmica
ISI	Incontinence Severity Index
IvIg	Imunoglobulina para Uso Intravenoso
IPE	Injeção Percutânea de Etanol guiada com ultrassom
LAD	Deficiência de Adesão Leucocitária
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
L-T₄	Levotiroxina Sódica

MAC	Complexo de Ataque a Membrana
MASS	Motor Activity Assessment Scale
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MRSA	Staphylococcus aureus resistente à Meticilina
NBT	Nitroblue Tetrazolium
NFKB	Fator Nuclear de Transcrição de Genes Inflamatórios
NIH	Instituto Nacional de Saúde
NNT	Number Needed to Treat
NP	Nutrição Parenteral
O₂	Oxigênio
OMA	Otite Média Aguda
OPS	Polarização Ortogonal Espectral
OR	Odds Ratio
PaO₂	Pressão arterial parcial de Oxigênio
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação mecânica
PAI-1	Potente Inibidor da Ativação do Plasminogênio
PCAh	proteína C ativada
PCO₂	Pressão de Gás Carbônico
PEEP	Pressão Expiratória Final Positiva
PFC	Plasma Fresco Congelado
PGI-I	Patient Global Index of Improvement
P.I.C.O.	Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho (em inglês Outcome)
Ph	Potencial Hidrogeniônico
PNPC	Polineuropatia do Doente Critico
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
POAP	Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar
POC	Point-of-care
PP	Pressão de Platô
PPAR GAMMA	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma
PRL	Mediador de Liberação de Prolactina

PTA	Poluição Tabágica Ambiental
PVC	Pressão Venosa Central
rT3	T3 reverso
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RC	Responsividade Cardiovascular
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Risco Relativo
RM	Ressonância Magnética
RNI	Tempo de Protrombina alterado pela Sepse
SAFE	Saline versus Albumin Fluid Evaluation
SARA	Angústia Respiratória Aguda
SAS	Sedation-Agitation Scale
SBITS	Score-Based Immunoglobulin G Treatment in Sepsis study
SCA	Síndrome Compartimental Abdominal
SCID	Imunodeficiência Severa Combinada
SDE	Síndrome do Eutireoidismo Doente
SDRA	Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SLED	Sustained Low Efficiency Dialysis
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
SUS	Sistema Único de Saúde
SUV	Valor de Captação Arbitrário
SvO₂	Saturação Venosa de Oxigênio
SvcO₂	Saturação Venosa Central de Oxigênio
TAFI	Inibidor da Fibrinólise Trombina-ativável
TBG	Globulina Transportadora de Hormônio Tireoidianos
TC	Tomografia Computadorizada
TCC	Terapia Cognitivo-comportamental
TCE	Trauma Crânioencefálico
Tg	Tireoglobulina
TGI	Insuflação de Gás Traqueal
THAM	Tris-hidroximetil Amino-metano
T3	Tiiodotironina
T4	Tiroxina

T4L	Tiroxina Livre
TP	Protombina
TPP	Tireoidite Pós Parto
TRALI	Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão
TRE	Tentativa de Respiração Espontânea
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
TRIM	Imunomodulação Mediada por Transfusão
TRN	Terapia de Reposição de Nicotina
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
TTP	Tromboplastina Parcial
TPPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada alterado pela Sepses
UD	Úlcera Duodenal
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UG	Úlcera Gástrica
UDI	Urogenital Distress Inventory
US	Ultrassonográficos
US/Doppler	Ultrassonografia com Doppler
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAS	Visual Analog Scale
VILI	Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação
VLPP	Valsalva Leak Point Pressure
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Mecânica Não-invasiva
VO	Via Oral
VO₂	Consumo de Oxigênio
VRG	Volume de Resíduo Gástrico
VV-ECMO	Métodos de Suporte Extracorpóreo com Oxigenador de Membrana
18FDG PET	Tomografia Computadorizada por Emissão de Positrons 18F-fluorodeoxiglicose
ΔPp	Variação Respiratória da Pressão de Pulso Arterial
ΔPplet	Amplitude da Onda Pletismográfica
ΔPVC	Variação Respiratória da Pressão Venosa Central

Apresentação

Quando, em 1747, o médico da Armada Britânica James Lind decidiu administrar seis diferentes substâncias a marinheiros com escorbuto para comparar os resultados, estava realizando, provavelmente, o primeiro ensaio clínico da história. Procurava avaliar se, como era postulado, o escorbuto era realmente causado pela putrefação do corpo, podendo ser prevenido e tratado pela administração de ácidos, de modo análogo à conservação de carnes. Por isso, entre as substâncias administradas estavam ácido sulfúrico diluído, vinagre e frutas cítricas. Lind observou que os indivíduos tratados com estas últimas recuperaram-se em poucos dias, ao contrário dos demais, e recomendou que laranjas e limões fossem fornecidos aos marinheiros, mesmo reconhecendo não saber o que seus sucos possuíam de especial. O ácido ascórbico, ou vitamina C, presente nas frutas, e não nas demais substâncias, só viria a ser descoberto e a ter seu papel no metabolismo compreendido no século XX. Mas em função deste experimento, cuidadosamente descrito, a Inglaterra passou a incluir laranjas e limonada na alimentação da tripulação de seus navios, praticamente extinguindo o escorbuto entre seus homens. Ainda que quarenta anos tenham se passado desde o experimento de Lind até a adoção desta conduta.

Esta pequena história serve para ilustrar duas coisas. Primeiro que, embora por trás de todo estudo experimental ou observacional sempre exista uma premissa teórica, mesmo quando equivocada a premissa, se o estudo é realizado de maneira adequada (e o de Lind o era, nos fundamentos), os seus resultados podem se impor como um valor de verdade e de utilidade. Mas o episódio mostra também o quão longo pode ser o tempo necessário até a efetiva tradução do resultado de ensaios em práticas e condutas. Neste caso, em especial, além de algumas questões circunstanciais (como a dificuldade de se estocar alimentos frescos nos navios), as resistências eram derivadas das inúmeras teorias a respeito do escorbuto, ainda baseadas principalmente em dogmas e superstições. E também da força de um racionalismo médico ainda predominantemente galênico e escolástico: como se poderia sustentar uma prática que era, em última análise, inexplicável?

O trabalho de Lind teve de esperar a mudança de paradigma ocorrida no final do século XVIII para ser valorizado e para que os seus resultados pudessem ser aplicados. Nesta época ocorreu aquilo que Michel Foucault denominou como o nascimento da clínica, em obra do mesmo nome: uma profunda mudança nas maneiras de produção do saber médico. E também do poder médico, indissociável deste e de qualquer outro saber, conforme a formulação do pensador francês, mas isto é uma outra história. Fato é que, a partir daí, ocorreu um desenvolvimento extraordinário da Medicina. Abandonaram-se dogmas milenares, como a teoria dos quatro humores, em favor da prática clínica nos moldes modernos, baseada na experimentação e na observação da evolução natural das doenças, as quais passaram a ser classificadas a partir de sinais e sintomas e da sua correlação com a anatomia patológica e com medidas laboratoriais.

Em 1835, o francês Pierre Charles-Alexandre Louis deu um novo e importante passo para a produção do conhecimento médico. Louis não apenas comparou, como também mediu estatisticamente, a evolução de pacientes com pneumonia que eram submetidos ou não à sangria. A sangria, realizada diretamente ou com o emprego de sanguessugas, era o tratamento favorito da época, panacéia para inúmeros males, especialmente para doenças inflamatórias. Aplicando métodos matemáticos, Louis verificou que, embora nos dois grupos os pacientes morressem, estatisticamente, a mortalidade era maior nos pacientes submetidos à prática. Novamente, várias décadas se passaram antes que a sangria fosse de vez abandonada e as sanguessugas deixadas em paz, mas estava estabelecida a utilidade da associação dos métodos matemáticos às pesquisas médicas.

Muitos anos se passaram desde então, e Lind e Louis são apenas dois nomes destacados, entre inúmeros outros que contribuíram para a evolução da Medicina neste período. Entretanto, tantos anos passados desde os primórdios dos ensaios clínicos e da aplicação de métodos estatísticos às pesquisas, ainda hoje boa parte da prática médica é baseada em observações não sistemáticas, em

concepções derivadas por extensão das pesquisas básicas e em condutas ditas “consagradas”.

Naturalmente, muitas coisas o próprio tempo, com perdão do lugar-comum, o Senhor da Razão, se encarregou de demonstrar. Henry Hancock realizou em 1848, na Inglaterra, a primeira apendicectomia bem sucedida, e não faria sentido, hoje, comparar se a melhor conduta é a expectante ou a cirúrgica para pacientes com apendicite aguda. Não faria sentido e, principalmente, não seria ético. Ocorre que, no presente contexto, décadas não são um tempo razoável para se avaliar a efetividade das condutas, ou para que o resultados das pesquisas se traduzam em orientações práticas.

Um dos pioneiros a apontar como a clínica moderna ainda é fundamentalmente baseada em consensos ou opiniões de especialistas, em um empirismo não sistematizado, e em racionalizações nem sempre corretas a partir de dados derivados de pesquisas básicas, foi o pneumologista escocês Archie Cochrane, que em seu influente trabalho *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections of Health Services*, publicado em 1972, apontava como, para que a prática médica se tornasse mais eficiente, ainda mais em um cenário de recursos limitados, era fundamental que fosse baseada em estudos adequados. Em especial, em ensaios clínicos controlados e randomizados, tipo de estudo, realizado de maneira incipiente por seu compatriota James Lind, que compara os resultados de intervenções distintas sobre duas ou mais populações separadas aleatoriamente, e na aplicação de métodos estatísticos para avaliação dos resultados.

Com a introdução incessante de novas tecnologias para o diagnóstico e o tratamento das doenças, e com o envelhecimento da população (em boa parte, e inegavelmente, proporcionado pelos avanços da própria Medicina), o final da década de 1970 assistiu a uma preocupação crescente com a reorientação da prática clínica, em direção à adoção de condutas que fossem embasadas em estudos metodologicamente adequados. Para isso, não era suficiente apenas a realização e a publicação de pesquisas, como também a revisão exaustiva e sistemática dos ensaios publicados e sua tradução em recomendações aplicáveis à prática.

Um novo paradigma surgia, a Medicina Baseada em Evidências. Neste novo paradigma, a intuição, a experiência clínica não sistematizada e o racionalismo patofisiológico davam lugar à tomada de decisões clínicas com base em pesquisas com boa metodologia e na aplicação de métodos estatísticos rigorosos. Diretrizes embasadas em evidências científicas de qualidade passaram então a ser vistas como instrumento primordial para a qualificação da assistência à saúde. Um marco inicial deste processo foi a parceria entre o Medicare, sistema público de saúde norte-americano que atende à população idosa, e a American Heart Association, no início dos anos 1980, para a elaboração de orientações sistematizadas para a indicação do uso de marcapassos, então uma tecnologia ainda relativamente nova e de alto custo.

Na década de 1990 ocorreu um grande impulso com relação ao emprego de diretrizes clínicas, motivado principalmente pela percepção de que ao grande incremento nos custos assistenciais, em especial nos países desenvolvidos, não correspondia uma melhora proporcional nos indicadores de saúde, e pela constatação de que muitas vezes práticas discordantes eram adotadas frente às mesmas situações clínicas. Este impulso foi amplificado pela disseminação do uso de computadores e o advento da Internet, que facilitaram a produção e a aplicação de modelos matemáticos às pesquisas e, principalmente, a realização de revisões sistemáticas da literatura científica. Neste período países como o Reino Unido, a Holanda, o Canadá e os Estados Unidos iniciaram projetos ou criaram instituições voltadas especificamente para o desenvolvimento e a implementação de diretrizes.

No Brasil surgiram algumas iniciativas, promovidas por sociedades médicas, operadoras de planos de saúde e por alguns grandes hospitais. Embora louváveis, estas iniciativas, por isoladas ou mesmo episódicas, não tinham metodologias homogêneas (o que por vezes se traduzia em conclusões conflitantes), e a seleção de tópicos obedecia aos interesses de cada entidade. Além disso, algumas das diretrizes produzidas neste período eram meras traduções de outras, elaboradas no exterior, sem levar em conta a realidade de nosso país.

No ano 2000 teve início um importante empreendimento, o Projeto Diretrizes, desenvolvido pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). O Projeto Diretrizes trouxe para o centro do processo as sociedades de especialidades, fator fundamental para a aceitação das mesmas pela classe médica, tendo produzido diretrizes de grande qualidade. Entretanto, estas diretrizes, pela seleção dos temas ou pela pouca diretividade das recomendações, nem sempre respondiam ao desafio da regulação e do aprimoramento da assistência no sistema de saúde suplementar.

No momento atual a assistência à saúde passa por impasses em todo o mundo, e estes impasses se apresentam também no setor de saúde suplementar brasileiro: novas tecnologias são introduzidas incessantemente, sem que isto se reflita em grande evolução nos indicadores de saúde, os gastos aumentam, pacientes e profissionais de saúde se mostram insatisfeitos. Neste cenário aumentam as disputas e divergências, e muitas destas acabam chegando aos tribunais.

Assim, em janeiro de 2009 a Agência Nacional de Saúde Suplementar estabeleceu com a AMB um convênio destinado à elaboração de diretrizes clínicas especificamente voltadas para a assistência na saúde suplementar brasileira. Os temas foram priorizados pela ANS, com a participação de operadoras de planos de saúde, e a sua elaboração ficou a cargo das sociedades de especialidades, sob a coordenação de um grupo de revisores da AMB.

O diferencial que se espera destas novas diretrizes, além da priorização dos temas mais relevantes para o setor suplementar, é o seu caráter diretivo, traduzido em recomendações claras e implementáveis, mas também flexíveis o bastante para prever o diferente, o pouco usual.

Transparência é outro mérito deste projeto. Transparência na metodologia adotada para a coleta de evidências, na declaração de conflitos de interesses, na reprodutibilidade dos resultados. Mas transparência também na utilização das verbas públicas, sendo este o primeiro convênio da ANS celebrado dentro dos moldes do SICONV, sistema destinado a permitir o controle social dos convênios firmados pelo Governo Federal.

Assim, não é sem uma ponta de orgulho que apresentamos à sociedade brasileira os resultados preliminares desta iniciativa. Preliminares porque ainda se encontram em sua fase inicial, pré-implementação, e porque ainda estão sujeitos a reavaliações e a contribuições que só podem ser feitas a partir de sua divulgação.

Esperamos, com esta empreitada, tornar mais eficiente a assistência na saúde suplementar, fornecer um instrumento seguro para que o profissional de saúde embase suas decisões e minimizar as situações conflituosas que chegam ao ente regulador e ao judiciário. Esperamos, em especial, estar cumprindo a missão institucional da ANS de qualificar a assistência prestada aos 50 milhões de brasileiros que são atendidos no setor de saúde suplementar.

Fausto Pereira dos Santos
Diretor – Presidente

José Luiz Gomes do Amara
Presidente AMB

I. Assistência ao Trabalho de Parto

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Elaboração final: 25 de maio de 2009

Participantes: Parpinelli MA, Surita FG, Pacagnella RC, Simões R

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (pregnancy OR delivery ,obstetric OR labor stage) AND pregnancy, prolonged AND cardiotocography AND fetal heart rate AND auscultation AND episiotomy AND (Amniotomy OR Amnion/surgery) AND Labor, Obstetric AND (partogram OR partograph) AND analgesia, obstetrical AND labor induced AND trial of labor AND cesarean section AND perinatal mortality AND fetal macrosomia AND pregnancy outcome.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Examinar as principais condutas na assistência ao parto à luz das melhores evidências disponíveis.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Embora no século XX a atitude expectante frente à parturiente tenha sido transferida para o espaço hospitalar, que possui as condições propícias para a prática de intervenções médicas, o incremento da utilização de procedimentos e rotinas cirúrgicas nem sempre foi acompanhado de evidências científicas claras de benefício à mulher e ao concepto.

Alguns recursos técnicos rotineiramente utilizados, muitas vezes reforçados em detrimento da humanização do trabalho de parto, por vezes se mostraram prejudiciais à evolução natural e saudável deste. A qualidade da assistência ao trabalho de parto deve atender às necessidades de cada mulher, mas sempre deve estar respaldada pela evidência científica mais atual.

Dessa forma, a revisão constante desses procedimentos é imprescindível dentro do atual entendimento da Medicina Baseada em Evidências. Nesse sentido, apresenta-se uma revisão de alguns dos mais frequentes procedimentos realizados na prática clínica e discutem-se algumas das práticas obstétricas vigentes, com o objetivo de iluminar a assistência ao trabalho de parto com base nas melhores evidências científicas disponíveis atualmente.

1. EXISTE BENEFÍCIO EM SE REALIZAR A MONITORIZAÇÃO CARDIOTOCOGRÁFICA CONTÍNUA INTRAPARTO EM GESTANTES DE BAIXO RISCO?

A monitorização cardiotocográfica ou cardiotocografia (CTG) contínua é a avaliação contínua através de monitorização eletrônica da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto, isto é, mantida durante o primeiro e segundo estágios do trabalho de parto, enquanto a monitorização intermitente é feita de maneira contínua somente no segundo estágio do trabalho de parto, sendo que no primeiro estágio é mantida por apenas 15 a 30 minutos a cada 2 horas.

Avaliando-se parturientes com baixo ou moderado risco obstétrico, incluindo trabalho de parto não complicado pré-termo (33 a 36 semanas de gestação) ou pós-termo (\geq que 42 semanas de gestação), observou-se que, mediante a monitorização contínua no primeiro estágio do trabalho de parto, é encontrado um maior número de características suspeitas na monitorização da frequência cardíaca fetal, entretanto o número de monitoragens alteradas caracterizadas por frequência cardíaca fetal < 100 bpm ou > 170 bpm, característica sinusoidal ou desacelerações variáveis tardias e prolongadas, mostram-se similar entre a monitorização contínua e a intermitente 6,6% e 6,3% respectivamente (IC 95% - 0,018 - 0,012)¹(A). Observando-se as condições do neonato, não se avalia diferença significativa com relação ao índice de Apgar < 7 no 5º minuto (0,1% versus 0,4%) ou admissão em unidade de UTI neonatal (2,1% versus 2,9%) para monitorização intermitente e contínua respectivamente¹(A).

A avaliação de gestantes, com feto único e vivo, idade gestacional ≥ 26 semanas, admitidas em trabalho de parto espontâneo ou para indução do trabalho de parto, quando monitorizadas para avaliação da frequência cardíaca fetal por meio da cardiotocografia realizada a cada 15 minutos durante o primeiro estágio do trabalho de parto e a cada 5 minutos durante o segundo estágio do trabalho de parto, em comparação à ausculta intermitente realizada antes e imediatamente após as contrações pelo período de 1 minuto, com o emprego de dispositivo Doppler, observa-se um maior número de indicações de cesarianas por padrão anormal da frequência cardíaca fetal, 5,3% utilizando-se a cardiotocografia, ante 2,3% para a ausculta intermitente²(B). Entretanto, não é observada diferença estatisticamente significativa, entre os dois métodos de monitorização da frequência cardíaca fetal com relação aos resultados neonatais tais como índice de Apgar < 7 no 10 e 50 minutos e pH arterial de cordão umbilical $< 7,12$ (B).

Recomendação:

A realização da cardiotocografia contínua em gestações de baixo risco pode aumentar a indicação de cesariana por sofrimento fetal sem diferença estatisticamente significativa nos resultados neonatais.

2. QUAL A IMPORTÂNCIA DE SE REALIZAR A CARDIOTOCOGRAFIA EXTERNA NA AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL NO INÍCIO DO PERÍODO DE DILATAÇÃO?

A cardiocotografia (CTG) utilizada no início do trabalho de parto pode ser usada como método de screening para avaliação da vitalidade fetal em gestações de baixo risco.

Avaliando-se parturientes, de baixo risco obstétrico com gestação a termo variando de 37 a 42 semanas em apresentação cefálica e sem fatores de risco à admissão, observa-se que mediante exame cardiocotográfico reativo, caracterizado pela presença de duas acelerações maiores a 15 batimentos por minuto pelo período maior do que 15 segundos em 20 minutos de exame, as taxas de sofrimento fetal avaliadas pelo pH de couro cabeludo $< 7,2$, índice de Apgar < 7 no 50 minuto e ou pH arterial de cordão umbilical $< 7,15$, ocorrem em 0,9% dos casos. Avaliando-se traçados cardiocotográficos anormais, caracterizados como linha de base com variabilidade menor do que cinco batimentos por minuto, presença de desacelerações tardias ou variáveis com duração maior do que 60 segundos ou desacelerações maiores do que 60 bpm da linha de base observa-se maior número de casos de sofrimento fetal, totalizando 50%³(B).

Em vista de tais resultados, observa-se que a realização da cardiocotografia em parturientes de baixo risco obstétrico, apresenta-se como método simples e conveniente, que pode detectar ainda na admissão o sofrimento fetal, evitando-se dessa maneira um atraso de intervenção.

Recomendação:

O emprego da cardiocotografia (CTG) na admissão da parturiente tem sido uma prática cada vez mais utilizada nos serviços onde existe a disponibilidade do exame, chegando a ser rotina em muitas maternidades. Entretanto, não existe evidência suficiente para indicar ou abolir o exame de CTG na admissão da gestante em trabalho de parto. Como alguns estudos apontam para um seguimento do trabalho de parto mais tranquilizador quando a cardiocotografia da admissão é normal e também para resultados neonatais potencialmente desfavoráveis quando a mesma está alterada, sugerimos que o exame seja realizado onde haja facilidade para esse procedimento.

3. QUAL A IMPORTÂNCIA DO PARTOGRAMA NA CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO?

Embora a utilização do partograma como método de representação gráfica da evolução do trabalho de parto seja amplamente disseminada no mundo todo, existem poucos estudos comparando o uso do partograma com a sua não utilização.

Observa-se que em um centro hospitalar terciário com fluxo de atendimento de cerca de 50% de parturientes com risco perinatal, a utilização do partograma com linhas de alerta e ação, em nuligestas, na ausência de complicações obstétricas, com gestação a termo e feto único e cefálico comparado ao acompanhamento do trabalho de parto feito com anotações escritas no prontuário em mulheres nas mesmas condições, não demonstra diferença nas taxas de cesárea (cerca de 25% quando da realização de anotações escritas e 24% mediante a utilização do partograma - IC 95% - 0,046 - 0,032)⁴(A). Além disso, não se observa diferença nas taxas de parto vaginal operatório, 31% versus 30% respectivamente; na realização da amniotomia (54,1% contra 53,7%); na média de exames vaginais após 2,0 cm de dilatação (quatro em ambos os grupos) e desfechos neonatais como o índice de Apgar < 7 no 1º e 5º minutos, admissão em UTI e uso de antibióticos⁴(A).

Em contrapartida, ao se avaliar a condução do trabalho de parto em parturientes de baixo risco obstétrico feita por enfermeiras obstétricas munidas do partograma observa-se uma diminuição no número de trabalho de parto prolongado (2,6% com emprego do partograma e 6,8% quando da não utilização - IC 95% - 0,009 - 0,075). Além disso, é encontrado um aumento no número de encaminhamentos quando utilizado o partograma. Entretanto, não é observada diferença com relação às taxas de cesárea⁵(B).

Recomendação:

Levando-se em consideração as taxas de cesárea, não se observa diferença significativa comparando-se a utilização do partograma à anotação escrita⁴(A).

Contudo, a utilização do partograma apresenta-se como ferramenta extremamente barata, de fácil utilização e apresentação gráfica para anotação da evolução do trabalho de parto, funcionando como orientador para a formação dos profissionais de saúde e facilitando transferências hospitalares, não devendo ser o seu uso desestimulado⁶(D).

4. EXISTE BENEFÍCIO EM SE REALIZAR A AMNIOTOMIA PRECOCE PARA A ABREVIÇÃO DO PERÍODO DE DILATAÇÃO?

A amniotomia, rotura artificial das membranas amnióticas com a intenção de acelerar o progresso do trabalho de parto, está entre os procedimentos mais realizados na prática obstétrica. No entanto, a sua indicação permanece controversa. Apesar de permitir uma monitorização direta do fluido amniótico, tal intervenção está associada a desvantagens, tais como o aumento na deformação da cabeça fetal determinando, por conseguinte, alterações na característica da frequência cardíaca fetal e risco de prolapso de cordão, esta última resultante da realização da amniotomia em apresentações altas.

Observa-se que a realização da amniotomia em primíparas com gestação a termo, e admitidas com dilatação cervical inferior a 6,0 cm, determina diminuição na duração total do trabalho de parto em torno de 155 minutos⁷(A). Quando praticada durante o primeiro estágio do trabalho de parto, encontra-se redução de aproximadamente 155 ± 40 minutos⁸(A). Ao final, observa-se uma redução média no tempo total do trabalho de parto de aproximadamente 170 minutos quando da realização da amniotomia⁸(A).

Entretanto, no trabalho de parto disfuncional em parturientes com gestação a termo, apresentação cefálica com dilatação cervical \geq a 3,0 cm e contrações uterinas regulares com duração de 20 segundos cada, diagnosticado por meio da utilização do partograma e identificado quando a evolução do trabalho de parto ultrapassa a linha de ação, não se observa diferença estatisticamente significativa na duração do trabalho de parto na comparação entre a amniotomia e a conduta expectante⁹(A). O mesmo é observado em primíparas, sem risco obstétrico e admitidas em trabalho de parto espontâneo¹⁰(A).

Recomendação:

Não existem evidências de que a amniotomia praticada durante o trabalho de parto esteja relacionada à abreviação do período de dilatação. Embora alguns estudos observem redução da duração do trabalho de parto, outros, de semelhante força de evidência, não observam tais achados.

5. A ANALGESIA DE CONDUÇÃO REALIZADA ANTES DE 3,0 CM DE DILATAÇÃO CERVICAL AUMENTA A CHANCE DE CESÁREA?

A realização da analgesia peridural precoce, indicada antes de 4,0 cm de dilatação, não eleva as taxas de cesárea. Avaliando-se o impacto da realização da analgesia peridural em dois momentos distintos da dilatação do colo uterino (ropivacaína 0,2% e fentanil 50 µg por cateter peridural na primeira solicitação materna, independentemente da dilatação cervical ou mediante solicitação materna somente com dilatação cervical superior a 4,0 cm) em nulíparas com pelo menos 36 semanas de gestação completas, admitidas em pleno trabalho de parto, espontâneo ou induzido, e com esvaecimento cervical de pelo menos 80%, não se observa diferença significativa nas taxas de cesárea (13% quando realizada com dilatação média de 2,4 cm e 11% com dilatação maior a 4,0 cm). Similarmente não é observada diferença significativa na indicação de cesárea por falha de progresso do trabalho de parto¹¹(A).

Quando analisadas nulíparas em trabalho de parto espontâneo e dilatação cervical menor que 4,0 cm, a utilização da técnica combinada espinhal-epidural, com o emprego de 25 µg de fentanil intratecal seguido da aplicação de analgesia peridural na primeira solicitação materna (nas doses de 15 ml em bolus de bupivacaina 0,625 mg/ml associado ao fentanil 2 µg/ml se dilatação cervical menor que 4,0 cm e 15 ml de bupivacaina 1,25 mg/ml se maior que 4,0 cm), quando comparada à administração de opióide sistêmico (risco C pela classificação do FDA tanto intramuscular quanto endovenoso) na primeira solicitação materna e analgesia peridural com dilatação do colo maior que 4,0 cm na segunda solicitação, não se observam taxas de cesáreas significativamente diferentes (17,8% para a analgesia intratecal comparada a 20,7% para a sistêmica com IC 95% - 0,086 - 0,028)¹²(A).

Recomendação:

A administração de analgesia peridural no início do trabalho de parto em nulíparas na primeira solicitação materna, comparado à sua utilização apenas com dilatação cervical de pelo menos 4,0 cm, não resulta em aumento nas taxas de cesárea¹¹(A). O mesmo pode ser observado com a utilização da analgesia sistêmica com opióides¹²(A).

6. EXISTE VANTAGEM NA REALIZAÇÃO DA EPISIOTOMIA DE ROTINA COMO NORMA DE CONDUTA NO PARTO, DURANTE O PERÍODO EXPULSIVO?

A episiotomia tem sido rotineiramente realizada como componente do parto vaginal, visando minimizar o risco de trauma ao nascimento e evitar lesão do esfíncter anal. Entretanto, a utilização da episiotomia em primíparas com gestação a termo ≥ 37 semanas, apresentação cefálica, durante o período expulsivo não previne a mulher de lacerações perineais de terceiro ou quarto grau. Resultados apontam para a ausência de diferença na frequência de lesão perineal de terceiro e quarto grau mediante a realização da episiotomia de rotina quando comparada à restritiva, realizada quando a laceração torna-se iminente (8,1% e 10,9% respectivamente com IC 95% - 0,109 - 0,053)¹³(A). Entretanto, em primíparas com idade gestacional maior do que 28 semanas, a realização da episiotomia mediana de rotina determina lacerações de terceiro ou quarto grau em 14,3% enquanto que na indicação da episiotomia de maneira seletiva, isto é, somente realizada na iminência de laceração, encontra-se em torno de 6,8% (IC 95% - 1,18 - 3,81)¹⁴(A). Dito isto, tem-se, portanto um risco aumentado para laceração de terceiro ou quarto grau quando da indicação da episiotomia mediana de rotina com RR= 2,12¹⁴(A). Todavia, observa-se que a realização da episiotomia mediana restritiva acompanha-se de maior risco para a ocorrência de lacerações superficiais com 10,4% quando comparado a 2,2% na indicação de episiotomia de rotina (IC 95% - 0,08 - 0,56) e RR= 2,2¹⁴(A).

Com relação à análise dos desfechos secundários avaliados após seis semanas de pós-parto, tais como hemorragia pós-parto, percepção da dor, duração da hospitalização após o parto, sintomas urinários ou intestinais, taxa de cicatrização e complicações, não se observam diferenças entre as mulheres submetidas à episiotomia restritiva e de rotina¹³(A).

Quando se avaliam desfechos neonatais, não se encontram diferenças em baixos índices de Apgar dos neonatos, tanto no 1º quanto no 5º minuto, gasometrias umbilicais alteradas (pH < 7), trauma neonatal como contusões, abrasões cutâneas, paralisia do nervo facial, fraturas, hemorragia da retina, encefalopatia e céfalo-hematoma e admissão da criança em unidade de terapia intensiva¹³(A).

Avaliando-se desfechos no terceiro mês após o parto, observa-se que na presença de períneo intacto ou de lacerações do períneo espontâneas de primeiro e segundo grau, não se encontra diferença significativa na função do assoalho pélvico com relação à incidência de incontinência urinária, incontinência fecal ou prolapso genital. Porém, avaliando-se a presença de dispareunia e

dor perineal, a realização da episiotomia está relacionada a maior número de eventos (frequência de dispareunia de 7,9% versus 3,4% com períneo intacto, e de dor perineal de 6,7% versus 2,3%, respectivamente)¹⁵(B).

Quando o período analisado de puerpério passa a ser de quatro anos, observa-se risco relativo de incontinência fecal de 1,8 para mulheres submetidas à episiotomia de rotina, porém, sem diferenças com relação à ocorrência de incontinência urinária, dor perineal ou dispareunia¹⁶(B).

Recomendação:

A realização da episiotomia de rotina demonstra estar relacionada à maior frequência de dor perineal e dispareunia, não demonstrando benefícios quando da indicação materna ou fetal.

7. EXISTE BENEFÍCIO PERINEAL EM LONGO PRAZO NA REALIZAÇÃO DA EPISIOTOMIA DE ROTINA DURANTE O PERÍODO EXPULSIVO?

A episiotomia tem sido há muito tempo recomendada como procedimento utilizado com a finalidade de evitar sequelas perineais após o parto. Entretanto, pouco é conhecido sobre os seus benefícios e sequelas em longo prazo.

Avaliando-se alterações urogenitais (média de observação de 7,3 meses pós-parto), através de estudo urodinâmico e por meio do índice de Oxford, em puérperas que deram à luz a feto único com mais de 34 semanas, não se encontra diferença significativa nos parâmetros de pressão máxima de fechamento da uretra, pressão anal máxima, comprimento funcional do esfíncter anal em repouso e durante contração e força muscular do assoalho pélvico, quando da realização da episiotomia médio-lateral-direita restritiva (realizada somente por indicação fetal mesmo mediante o severo trauma perineal) comparada à episiotomia de rotina¹⁷(B).

A avaliação de puérperas no terceiro mês após o parto que se apresentaram com períneo íntegro comparadas à puérperas com lacerações espontâneas de primeiro e segundo grau demonstra que primíparas submetidas à episiotomia médio-lateral-direita não apresentam diferença significativa com relação à incontinência urinária de esforço e incontinência fecal (12,9% e 12,1% respectivamente, avaliando-se a incontinência urinária e 2,8% e 1,9% respectivamente para incontinência fecal)¹⁵(B). Também não são encontradas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao prolapso genital anterior e posterior¹⁵(B). Avaliando-se a dispareunia e a dor em região perineal, observa-se uma maior frequência de dor em mulheres com episiotomia médio-lateral-direta quando comparadas a mulheres com períneo íntegro ou com lacerações espontâneas de primeiro e segundo grau (7,9% e 3,4% respectivamente para a dispareunia e 6,7% e 2,3% para a dor perineal)¹⁵(B).

Quando o tempo analisado passa a ser de quatro anos, observa-se que a prevalência da incontinência fecal apresenta-se maior nas mulheres submetidas à episiotomia de rotina quando comparadas às mulheres submetidas ao procedimento restritivo (16% e 11% respectivamente)¹⁶(B).

Recomendação:

A realização da episiotomia médio-lateral-direta não determina proteção contra o surgimento da incontinência urinária de esforço, incontinência fecal e prolapso genital após o terceiro mês pós-parto, estando associada à maior frequência de dispareunia e dor perineal.

8. EM RELAÇÃO À MORBIDADE FETAL, QUAL SERIA A SEGURANÇA DA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO NO PÓS-DATISMO?

A gestação pós-termo ou prolongada é reconhecida como aquela que ultrapassa 42 semanas de gestação. O número de gestações pós-termo tem sido reduzido em torno de 70%, com a realização de ultrassonografia precoce, durante o primeiro trimestre. Entretanto, embora os riscos maternos e fetais estejam aumentados na gestação prolongada, seu manejo na gestação de baixo risco ainda é

controverso. Nesse sentido a indução eletiva do trabalho de parto às 41 semanas tem sido recomendada baseada no aumento da ocorrência de cesárea de urgência por sofrimento fetal agudo.

Observa-se que em gestantes, com feto único e vivo, apresentação cefálica, membranas amnióticas intactas, com idade gestacional de 41 semanas completas, confirmada por exame ultrassonográfico de primeiro trimestre, com índice de Bishop desfavorável (< 5) e ausência de contrações uterinas, a comparação da indução do trabalho de parto por três métodos distintos (misoprostol 50 µg via vaginal a cada 6 horas, ocitocina na dose inicial de 1 mU/minuto aumentada a cada 15 minutos na mesma dose até atingir contrações de 200-250 unidades Montevideo, ou introdução de cateter de foley 18-G) com a conduta expectante (avaliações semanais do líquido amniótico e realização do perfil biofísico fetal) demonstra maior ocorrência de partos por cesariana indicados por alteração na frequência cardíaca fetal mediante indução com a ocitocina quando comparado ao seguimento realizado sem intervenções, (13% de indicação de cesariana mediante utilização de ocitocina e 8% no seguimento apenas)¹⁸(A).

Quando se avalia a macrosomia fetal (peso > 4000 g), observa-se menor ocorrência de indicação de cesárea por alteração na frequência cardíaca fetal quando se induz o trabalho de parto (9% na indução com misoprostol; 7% com o emprego da ocitocina; 7% com a sonda de foley e 24,7% na conduta expectante)¹⁸(A).

Avaliando-se desfechos neonatais, tais como distócia de bisacromial, aspiração de mecônio, índice de Apgar < 7 no 1º ou 5º minutos, pH de cordão umbilical < 7,16 ou admissão na UTI neonatal, não se observa diferença significativa quando se comparam os diferentes tipos de indução ou a conduta expectante de seguimento. No entanto, mediante a conduta expectante, observa-se maior ocorrência de líquido meconial e síndrome de aspiração de mecônio¹⁸(A).

Recomendação:

Quando o trabalho de parto é induzido a partir das 41 semanas de gestação, a morbidade neonatal apresenta-se reduzida, sem aumentar a taxa de cesárea ou a permanência hospitalar.

9. LEVANDO-SE EM CONTA A MORBIDADE MATERNA E FETAL, EXISTIRIAM BENEFÍCIOS NA INDICAÇÃO DE CESÁREA ELETIVA EM FETOS COM ESTIMATIVA DE PESO ACIMA DE 4.000 G QUANDO COMPARADO AO PARTO NORMAL?

A estimativa de peso através do emprego da ultrassonografia pode apresentar variabilidade em superestimar a ocorrência de macrosomia em torno de 16% a 20% dos casos. Tal fato tem conduzido a vieses na prática obstétrica, conseqüente à menor tolerância do obstetra em acompanhar o trabalho de parto em casos com estimativa de macrosomia fetal.

Não existe um consenso geral sobre a definição de macrosomia fetal, apresentando-se distintos pontos de corte desde o peso ao nascimento maior que 4.000 g, 4.500 g, ou 5.000 g independentemente da idade gestacional. Portanto, a prevalência de macrosomia varia de 0,5% a 15% dependendo da definição utilizada.

Os riscos maternos associados à macrosomia fetal incluem trabalho de parto prolongado, parto cesariano, hemorragia pós-parto, infecção, lacerações perineais de terceiro e quarto grau, eventos tromboembólicos e acidentes anestésicos. A macrosomia fetal também está associada a elevado risco perinatal, tais como o trauma ao nascimento, asfixia perinatal, aspiração de mecônio. Entretanto, apesar dos riscos citados estarem bem relacionados à macrosomia fetal, a melhor via de parto nestes casos tem-se mantido controversa.

Avaliando-se a taxa de sobrevivência neonatal entre nascidos com peso variando de 4.000 g a 4.499 g e 4.500 g a 4.999 g a cesárea aumenta o risco de morte neonatal. Após controle de várias características maternas e complicações tais como tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão, os nascidos vivos por via alta com peso entre 4.000g a 4.499g apresentam 1,3 vezes mais probabili-

dade de morrer durante o período neonatal, quando comparado aos nascimentos de semelhante peso por via vaginal (IC 95% -1,11 – 1,53)¹⁹(B). Além disso, o risco de morte neonatal entre os nascidos vivos por parto cesariano com peso variando de 4.500 g a 4.999 g apresenta-se 40% maior quando comparados àqueles nascidos por via vaginal (IC 95% 1,00 – 1,95)¹⁹(B).

No entanto, entre os nascidos com mais de 5.000 g, a realização de cesárea apresenta-se como fator protetor, demonstrando redução de aproximadamente 15% na mortalidade em comparação aos nascidos por via vaginal (IC 95% - 0,44 – 1,64 - p= 0,62)¹⁹(B).

Recomendação:

Apesar de a macrosomia fetal estar associada a maior risco de complicações materno-fetais, uma política visando à promoção de cesárea profilática por macrosomia suspeita não se apresenta associada à redução de mortalidade neonatal. Entretanto, o parto cesariano parece ser um fator protetor para a mortalidade em nascidos vivos com mais de 5000 g.

REFERÊNCIAS

1. Herbst A, Ingemarsson I. Intermittent versus continuous electronic monitoring in labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:663-8.
2. Vintzileos AM, Antsaklis A, Varvarigos I, Papas C, Sofatzis I, Montgomery JT. A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. *Obstet Gynecol* 1993;81:899-907.
3. Ingemarsson I, Arulkumaran S, Ingemarsson E, Tambyraja RL, Ratnam SS. Admission test: a screening test for fetal distress in labor. *Obstet Gynecol* 1986;68:800-6.
4. Windrim R, Seaward G, Hodnett E, Akoury H, Kingdom J, Salenieks ME. A randomized controlled trial of a bedside partogram in the active management of primiparous labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;29:27-34.
5. Fahdhy M, Chongsuivatwong V. Evaluation of World Health Organization partograph implementation by midwives for maternity home birth in Medan, Indonesia. *Midwifery* 2005;21:301-10.
6. Mathai M. The partograph for the prevention of obstructed labor. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:256-69.
7. Franks P. A randomized trial of amniotomy in active labor. *J Fam Practice* 1990;30:49-52.
8. Shobeiri F, Tehranian N, Nazari M. Amniotomy in labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:197-8.
9. Blanch G, Lavender T, Walkinshaw S, Alfirevic Z. Dysfunctional labour: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:117-20.
10. Johnson N, Lilford R, Guthrie K, Thornton J, Barker M, Kelly M. Randomised trial comparing a policy of early with selective amniotomy in uncomplicated labour at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:340-6.
11. Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:600-5.
12. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005;352:655-65.
13. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study. *BJOG* 2008;115:1695-703.
14. Rodriguez A, Arenas EA, Osorio AL, Mendez O, Zuleta JJ. Selective vs routine midline episiotomy for the prevention of third- or fourth-degree lacerations in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:285.e4.
15. Sartore A, De Seta F, Maso G, Pregazzi R, Grimaldi E, Guaschino S. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103:669-73.

16. Fritel X, Schaal JP, Fauconnier A, Bertrand V, Levet C, Pigné A. Pelvic floor disorders 4 years after first delivery: a comparative study of restrictive versus systematic episiotomy. *BJOG* 2008;115:247-52.
17. Dannecker C, Hillemanns P, Strauss A, Hasbargen U, Hepp H, Anthuber C. Episiotomy and perineal tears presumed to be imminent: the influence on the urethral pressure profile, analmanometric and other pelvic floor findings--follow-up study of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:65-71.
18. Gelisen O, Caliskan E, Dilbaz S, Ozdas E, Dilbaz E, Ozdas E, et al. Induction of labor with three different techniques at 41 weeks of gestation or spontaneous follow-up until 42 weeks in women with definitely unfavorable cervical scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:164-69.
19. Boulet SL, Salihu HM, Alexander GR. Mode of delivery and the survival of macrosomic infants in the United States, 1995-1999. *Birth* 2006;33:278-83.

II. Dispepsia Funcional e Helicobacter Pylori

Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia
Elaboração final: 30 de abril de 2009
Participantes: Carvalhaes A, Eisig JN, Magalhães AF, Zaterka S, Mazzoleni LE, Coelho LGV, Maguilnik I, Núcleo Brasileiro para o estudo do Helicobacter Pylori

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A coleta de trabalhos foi realizada no PubMed durante o mês de julho de 2008, com estratégia de pesquisa baseada no “PICO” (Paciente, Intervenção ou Indicador, Controle, Outcome ou Desfecho) utilizando diferentes combinações dos seguintes grupos de descritores:

- dyspepsia, uninvestigated, functional;
- helicobacter pylori, helicobacter infections, cagA protein;
- diagnosis, diagnostic techniques and procedures, laboratory techniques and procedures;
- urease, digestive system endoscopy, biopsy;
- therapeutics, therapeutic test, eradication, anti-bacterial agents, anti-ulcer agents, dose-response relationship, treatment outcome, treatment failure, bacterial drug resistance, randomized controlled trials;
- prognosis, recurrence, time factors, disease progression, clinical evolution;
- epidemiologic studies, prevalence, epidemiology;
- english, portuguese, Spanish;
- humans.

Foram recuperados 4.096 artigos dos quais os do tipo review, guideline, case reports, letter, editorial, comment, news foram excluídos, bem como artigos que não preencheram os critérios de elegibilidade quanto ao tema estudado, permanecendo 773 artigos que foram cuidadosamente avaliados, utilizando-se os critérios do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, Inglaterra. Estudos dirigidos exclusivamente para fisiologia, fisiopatologia, aspectos microbiológicos e desenvolvimento de técnicas laboratoriais foram excluídos. Uma busca adicional com descritores “Helicobacter pylori” em qualquer campo com “Brasil ou Brazil” foi realizada, resultando em 256 trabalhos, dos quais 16 foram selecionados utilizando os mesmos critérios acima referidos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Estabelecer o grau de correlação de variáveis pré-determinadas da Dispepsia Funcional (DF) com a infecção pelo *Helicobacter Pylori* (HP), em particular em relação ao diagnóstico e tratamento da infecção e sua repercussão nos sintomas da DF. Os trabalhos selecionados incluíam apenas pacientes adultos desde que excluídas condições como gestação, co-morbidades, abordagem psíquica ou práticas alternativas de tratamento.

CONFLITO DE INTERESSE

Coelho LGV: Recebeu honorários das empresas EMS S/A, Medley S/A e Jansen Cilag Farmacêutica para participar de simpósios; recebeu honorários da Nycomed Pharma Ltda por participar de estudos clínicos.

1. QUAL PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI EM DIFERENTES GRUPOS POPULACIONAIS BRASILEIROS?

Os trabalhos incluídos se referiam a grupos populacionais, muitos dos quais não diferenciavam indivíduos sintomáticos dos assintomáticos. A tabela 1 nos informa quanto ao tipo de população estudada e a prevalência da infecção pelo HP.

Tabela 1 Prevalência de infecção por *Helicobacter Pylori* em diferentes populações brasileiras assintomáticas, em valores percentuais e absolutos.

Local	Prevalência		População
	%	N	
Recife ¹ (B)	31,4%	127/405	Estudantes de medicina e residentes
São Paulo ² (B)	39,2%	406/1037	Japoneses voluntários saudáveis
4 cidades ³ (B)¥	48,1%	463/963	Japoneses voluntários saudáveis
Belo Horizonte ⁴ (B)	62,1%	191/308	Doadores de sangue assintomáticos
Fortaleza ⁵ (B)	63,0%	3848/610	População Geral
Pelotas ⁶ (B)	63,4%	230/363	Indivíduos voluntários§
São Paulo ⁷ (B)	65,6%	652/993	Doadores de sangue
Amazonas ⁸ (B)	78,8%	175/222	Indígenas
Belo Horizonte ⁹ (B)	81,7%	142/174	Voluntários
Mato Grosso ¹⁰ (B)	83,3%	170/204	Moradores da zona rural
Valor Médio	55,7%	2940/5279	

¥ São Paulo, Curitiba, Mogi das Cruzes e Mirandópolis

§ teste respiratório, os outros nove estudos usaram métodos sorológicos

Foram estabelecidas as seguintes conclusões, com os respectivos graus de evidência:

- A prevalência da infecção é semelhante em homens e mulheres^{1,2,7}(B);
- A prevalência da infecção aumenta com a idade^{3-5,7,8,10}(B);
- A prevalência da infecção é maior na classe socioeconômica mais baixa^{3,6,7,9,10}(B);
- Quanto maior a promiscuidade (número de indivíduos compartilhando a mesma casa ou cômodo), maior a prevalência da infecção⁸(B).

Em um dos trabalhos a prevalência aumentou nos indivíduos com menor consumo de frutas e legumes³(B).

A transmissão mãe-filho foi investigada em um trabalho com correlação positiva²(B).

2. QUAL A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI EM DISPEPSIA FUNCIONAL E EM DISPÉPTICOS COM DOENÇA ORGÂNICA?

O diagnóstico de DF se baseou nos critérios de Roma II e Roma III, nos quais a endoscopia digestiva alta foi utilizada para afastar doença orgânica. A tabela 2 mostra a prevalência na DF, úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD) e câncer gástrico (Ca).

Tabela 2 Prevalência de infecção por HP na DF e na dispepsia orgânica em diferentes populações mundiais, valores percentuais e absolutos.

Dispepsia Funcional		Úlcera Gástrica		Úlcera Duodenal		Câncer Gástrico		Ref
%	N	%	n	%	n	%	n	
74	32/43	79	23/29			67	8/12	¹¹ (B)
56	56/101	76	93/122	87	104/119	60	97/161	¹² (B)
-	0/15	78	11/14	85	44/52	-	-	¹³ (B)
52	91/175	87	14/16	84	31/37	-	1/1	¹⁴ (B)
77	77/100	-	4/4	96	26/27	-	1/1	¹⁵ (B)
69	23/33	81	30/37			-	-	¹⁶ (B)
39	24/62	86	18/21	96	23/24	-	1/2	¹⁷ (B)
79	38/48	-	-	100	13/13	-	-	¹⁸ (B)
33	54/161	72	64/89	86	150/174	-	-	¹⁹ (B)
67	61/91	100	10/10	98	64/65	-	1/1	²⁰ (B)
35	30/86	-	-	96	90/94	-	-	²¹ (B)
57	157/275	85	103/121	-	-	-	1/9	²² (B)

Como podemos verificar, a prevalência média em dispépticos funcionais (55%) foi inferior à constatada nos ulcerosos (UG-82% e UD-90%). Como somente dois trabalhos se referiam ao adenocarcinoma gástrico, não foi estabelecida a média ponderal.

Recomendação:

A prevalência em dispépticos funcionais é inferior à prevalência em pacientes com dispepsia orgânica.

3. QUAL A PREVALÊNCIA DE CEPAS HP CAGA+ NA DISPEPSIA FUNCIONAL, ÚLCERA PÉPTICA E CA GÁSTRICO?

Cepas CagA+ são consideradas mais virulentas que as negativas. Em média 57% das cepas analisadas nos pacientes com DF eram CagA+, variando entre 7% e 77%; em pacientes com úlcera péptica 76%, variando entre 60% e 98%; e em pacientes com câncer gástrico 84%, variando entre 83% e 86%²³⁻²⁷(B).

Recomendação:

A prevalência em dispépticos funcionais CagA+ é inferior à prevalência em pacientes com dispepsia orgânica.

4. A PRESENÇA DE HELICOBACTER PYLORI É FATOR DE RISCO PARA ADENOCARCINOMA GÁSTRICO?

Várias observações sugerem relação entre a infecção pelo HP e maior risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, em particular do tipo distal²⁸(A). Risco relativo em torno de 2 foi observado por diferentes investigadores em populações consideradas como de alto risco²⁹⁻³¹(B). O risco relativo para adenocarcinoma não cárdico varia de 5 a 11. Maior magnitude na força de

associação foi observada em pacientes mais jovens³²(B) e em estágio evolutivo mais avançado do tipo indiferenciado³³(B). Riscos relativos de 5 a 11 foram observados em pacientes com adenocarcinoma gástrico acometendo outro local diferente da cárdia^{34,35}(B).

Recomendação:

Há associação entre HP e adenocarcinoma gástrico.

5. ALGUM SINTOMA DISPÉPTICO PODE SER CONSIDERADO COMO INDICATIVO DA INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI?

Os dados obtidos por diferentes investigadores são conflitantes. Os sintomas tipo dor e tipo dismotilidade (ou tipo pós-prandiais) são igualmente observados em pacientes infectados e não infectados³⁶⁻³⁸(B).

Os sintomas tipo refluxo, dor e pós prandiais são semelhantes nos casos infectados e não infectados (refluxo-73% vs 76%, dor- 88% vs 92% e pós- prandial- 81% vs 82%)³⁶(B). A queixa de dor epigástrica pode ser predominante nos casos positivos, 81% vs 59%, quando comparado aos negativos³⁹(B). Em pacientes com DF, os diferentes tipos de sintomas não caracterizam a presença de infecção pelo HP^{37,38}(B).

Na DF o tipo de sintoma não se correlaciona com a presença de infecção pelo HP^{37,38}(B).

Recomendação:

Na DF o tipo de sintoma não está correlacionado com a infecção por HP.

6. A ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI MELHORA OS SINTOMAS DO PACIENTE COM DISPEPSIA FUNCIONAL?

Os resultados quanto à melhora dos sintomas do paciente com DF decorrente da erradicação do HP são controversos. Melhora dos sintomas ou qualidade de vida foram encontrados em nove artigos⁴⁰⁻⁴⁷(A)⁴⁸(B). Por outro lado, em 13 artigos não se encontrou diferença nos resultados de melhora dos sintomas ou qualidade de vida no grupo de pacientes com DF tratados da infecção, quando comparado com o grupo controle⁴⁹⁻⁵⁹(A)⁶⁰(B).

Recomendação:

É controverso se a erradicação do HP melhora os sintomas do paciente com DF.

7. QUAL O NNT PARA MELHORA DOS SINTOMAS RESULTANTE DO TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI NO PACIENTE COM DISPEPSIA FUNCIONAL?

Não houve diferença significativa no número dos pacientes com melhora dos sintomas na erradicação da bactéria (81%) e os não erradicados (65%)⁴⁹⁻⁵¹(A).

Foi necessária a erradicação da bactéria em sete pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica em um paciente, comparado ao uso isolado do omeprazol, em avaliação realizada após um ano⁴⁰(A). Foi necessária a erradicação da bactéria em quatro pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica de um paciente, comparado ao placebo, em avaliação realizada após um ano⁴¹(A). Outro trabalho mostrou que foi necessária a erradicação da bactéria em 12 pacientes com DF para melhorar a queixa dispéptica de um paciente, tratado isoladamente com lansoprazol, em avaliação realizada após um ano⁴²(A)

Recomendação:

É controverso se a erradicação da bactéria produz melhora dos sintomas em pacientes com DF. Nos estudos em que se obteve melhora de sintomas, o NNT variou entre 4 e 12.

8. A MELHORA DOS SINTOMAS RESULTANTE DO TRATAMENTO COM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTON NOS PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL É DIFERENTE ENTRE OS HELICOBACTER PYLORI POSITIVO E NEGATIVO?

Embora o uso de inibidor de bomba de próton seja superior ao placebo no alívio dos sintomas do paciente com DF, não houve diferença na resposta quanto à ausência ou presença de infecção por HP tratada concomitantemente com a erradicação da bactéria⁶¹⁻⁶⁸(A).

Recomendação:

A resposta sintomática ao uso de inibidor de bomba de próton não é diferente no paciente HP positivo em relação ao HP negativo.

9. NA DISPEPSIA FUNCIONAL DEVE SER PESQUISADO O HELICOBACTER PYLORI?

A infecção pelo HP é fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico não cárdico. Mesmo considerando que apenas alguns trabalhos demonstraram melhora dos sintomas de DF em pequena porcentagem de pacientes, indivíduos dispépticos de comunidades com alto risco de Ca gástrico devem ser investigados quanto à presença do HP e se positivos, tratados.

Recomendação:

Devido à associação entre adenocarcinoma e HP, este último deve ser pesquisado na DF.

10. O TESTE DA UREASE É SUFICIENTE PARA O DIAGNÓSTICO DE HELICOBACTER PYLORI NA DISPEPSIA FUNCIONAL?

Em pacientes com DF, o teste de urease apresenta sensibilidade entre 90% e 98% e especificidade entre 98% e 100%. Em população de pacientes com DF, na qual a prevalência do HP está próxima de 50%, o teste da urease positivo confere certeza diagnóstica de 97% a 99%. Por outro lado, quando o resultado é negativo a certeza para exclusão do diagnóstico também é alta, entre 95% e 98%⁶⁹(A)^{70,71}(B).

Recomendação:

O teste da urease está indicado no diagnóstico de HP na DF.

11. QUAL O NNT COM PROCINÉTICO PARA ALÍVIO DOS SINTOMAS DE PACIENTES COM DISPEPSIA FUNCIONAL ASSOCIADA OU NÃO À INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI?

Em paciente com DF e HP positivo, com um ano de seguimento, não houve diferença significativa no número dos pacientes com melhora dos sintomas com o uso de cisapride ou domperidone em relação à erradicação⁷²(A). O uso de mosapride não reduziu na média o escore total de sintomas, nem a severidade dos sintomas, comparado ao placebo⁷³(A).

Em paciente com DF com oito semanas de seguimento, houve diferença significativa no número dos pacientes com índice de melhora dos sintomas com o uso de itopride em relação ao placebo (NNT de 5)⁷⁴(A). O uso de simeticone ou cisapride em pacientes dispépticos reduziu a média do escore total de sintomas e da escala visual análoga comparado ao placebo⁷⁵(A). Em paciente com dispepsia resistente a metoclopramida ou domperidone, o uso de cisapride reduziu na média a frequência e intensidade da dor e desconforto, diurno ou noturno, comparado ao placebo. O número de pacientes e médicos que consideraram a eficácia global boa ou excelente foi superior com cisapride em relação ao placebo, com NNT de 2⁷⁶(A).

Houve resposta clínica com o uso de procinéticos em três dos cinco trabalhos apresentados, entretanto essa resposta foi indiferente à condição de infecção pelo HP. Além disso, os proci-

néticos metoclopramida, bromoprida e domperidona, disponíveis em nosso meio, não foram adequadamente estudados na DF.

Recomendação:

A resposta do paciente com DF ao procinético é controversa, além de ser indiferente à condição de infecção por HP.

REFERÊNCIAS

1. Melo ET, Lopes EP, Almeida JR, Albuquerque MF, Moura IM. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in medical students and residents in Recife, Brazil. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:134-8.
2. Ito LS, Oba-Shinjo SM, Shinjo SK, Uno M, Marie SK, Hamajima N. Community-based familial study of *Helicobacter pylori* infection among healthy Japanese Brazilians. *Gastric Cancer* 2006;9:208-16.
3. Ito LS, Oba SM, Hamajima N, Marie SK, Uno M, Shinjo SK, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity among 963 Japanese Brazilians according to sex, age, generation, and lifestyle factors. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:1150-6.
4. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, Oliveira AM, Moura SB, Barbosa MT, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:683-9.
5. Rodrigues MN, Queiroz DM, Rodrigues RT, Rocha AM, Luz CR, Braga LL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2005;39:847-9.
6. Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NC, Halal CS, Bachilli MC, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005;5:118.
7. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter* 2007;12:82-8.
8. Almeida Cunha RP, Alves FP, Rocha AM, Rocha GA, Camargo LM, Nogueira PO, et al. Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:382-6.
9. de Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, de Moura SB, Rabello AL. Seroconversion for *Helicobacter pylori* in adults from Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:261-3.
10. Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998;93:171-4.
11. Baako BN, Darko R. Incidence of *Helicobacter pylori* infection in Ghanaian patients with dyspeptic symptoms referred for upper gastrointestinal endoscopy. *West Afr J Med* 1996;15:223-7.
12. Lin JT, Wang JT, Wu MS, Wang TH, Lee TK, Chen CJ. Seroprevalence study of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastroduodenal diseases. *J Formos Med Assoc* 1994;93:122-7.
13. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM, Zuberi SJ, Kazi AM, Qureshi H, et al. Association of *Helicobacter pylori* with acid peptic disease in Karachi. *J Pak Med Assoc* 1990;40:240-1.
14. Fraser AG, Ali MR, McCullough S, Yeates NJ, Haystead A. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*-can they help select patients for endoscopy? *N Z Med J* 1996;109:95-8.

15. Bakka AS, El-Gariani AB, AbouGhrara FM, Salih BA. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients in Libya. *Saudi Med J* 2002;23:1261-5.
16. Gabay G, Novis BH, Pomeranz IS, Bernheim J, Leichtmann G, Peri M, et al. *Helicobacter pylori* infection--its prevalence and diagnosis in Israel. *Isr J Med Sci* 1991;27:335-7.
17. Solari CA, Araruna RP, Reis EM, Hofer E, Dias G, Moraes G, et al. *Helicobacter pylori* in dyspeptic children and adults: endoscopic, bacteriologic and histologic correlations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89:581-6.
18. Magalhaes AF, Almeida JR, Guerrazzi F, Yamanaka A, Mesquita MA, Trevisan MA, Ulson CM. Chronic gastritis associated to *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcerating dyspepsia and with duodenal ulcer. *Rev Paul Med* 1991;109:197-203.
19. Hashemi MR, Rahnnavardi M, Bikdeli B, Dehghani ZM. *H pylori* infection among 1000 southern Iranian dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:5479-82.
20. Kolk H. Evaluation of symptom presentation in dyspeptic patients referred for upper gastrointestinal endoscopy in Estonia. *Croat Med J* 2004;45:592-8.
21. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-11.
22. Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than *Helicobacter pylori* testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1275-82.
23. Magalhães AF, Carvalhaes A, Natan-Eisig J, Paraíso-Ferraz JG, Trevisan M, Zaterka S. CagA status and *Helicobacter pylori* eradication among dyspeptic patients. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:441-4.
24. Peters TM, Owen RJ, Slater E, Varea R, Teare EL, Saverymuttu S. Genetic diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island and effect on expression of anti-CagA serum antibody in UK patients with dyspepsia. *J Clin Pathol* 2001;54:219-23.
25. Faundez G, Troncoso M, Figueroa G. cagA and vacA in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients. *BMC Gastroenterol* 2002;2:20.
26. Holtmann G, Talley NJ, Mitchell H, Hazell S. Antibody response to specific *H. pylori* antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1222-7.
27. Ali M, Khan AA, Tiwari SK, Ahmed N, Rao LV, Habibullah CM. Association between cag-pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes. *World J Gastroenterol* 2005;11:6815-22.
28. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79.
29. Ma JL, Zhang L, Pan KF, Liu WD, Feng GS, You WC. *Helicobacter pylori* and the progression of gastric cancer: a 10-year cohort study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:2758-61.

30. Wang RT, Wang T, Chen K, Wang JY, Zhang JP, Lin SR, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: evidence from a retrospective cohort study and nested case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:1103-7.
31. Yuan JM, Yu MC, Xu WW, Cockburn M, Gao YT, Ross RK. Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer in Shanghai, China: updated results based upon a locally developed and validated assay and further follow-up of the cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:621-4.
32. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, Sun XD, Katki H, Fan JH, et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007;96:172-6.
33. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group. Different etiological role of Helicobacter pylori (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncol* 2008;47:360-5.
34. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:353-60.
35. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Association between Helicobacter pylori and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1215-21.
36. Werdmuller BF, van der Putten AB, Loffeld RJ. Symptom clusters cannot be used in distinguishing Helicobacter pylori positive or negative patients with functional dyspepsia. *Neth J Med* 1998;53:164-7.
37. Lu CL, Chang FY, Chen TS, Chen CY, Jiun KL, Lee SD. Helicobacter pylori colonization does not influence the symptomatic response to prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:500-4.
38. Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, Muller P, Adler G. Relationship between Helicobacter pylori infection, histological gastritis, and functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2238-43.
39. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2082-8.
40. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
41. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Hermosa Hernán JC, Arranz Martínez E, Villares Rodríguez JE. Effect of the Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia: randomised placebo-controlled trial]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:401-5.
42. Malfertheiner P, MOssner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-25.

43. Raghunath AS, Hungin AP, Mason J, Jackson W. Helicobacter pylori eradication in long-term proton pump inhibitor users in primary care: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:585-92.
44. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten Sj, Escobedo S, Grace E, Lee J, Sinclair P, et al. Economic evaluation of helicobacter pylori eradication in the cadet-hp randomized controlled trial of h. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:349-58.
45. Bruley Des Varannes S, Fléjou JF, Colin R, Zaïm M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1177-85.
46. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthucheary SD. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1123-31.
47. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
48. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1652-60.
49. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi CF, Polanczyk CA, et al. Clinical outcomes of eradication of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006;51:89-98.
50. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wortmann AC, Theil AL, et al. Helicobacter pylori eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1231-9.
51. Koskenpato J, Farkkilä M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3 month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-72.
52. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK, et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
53. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*;96:2329-36.
54. Whitehead MW, Phillips RH, Sieniawska CE, Delves HT, Seed PT, Thompson RP, et al. Double-blind comparison of absorbable colloidal bismuth subcitrate and nonabsorbable bismuth subnitrate in the eradication of Helicobacter pylori and the relief of nonulcer dyspepsia. *Helicobacter* 2000;5:169-75.
55. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *Omeprazole plus*

Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.

56. Veldhuyzen van Zanten SJ, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-9.
57. Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:317-24.
58. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
59. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;318:833-7.
60. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1991;303:1238-40.
61. Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
62. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329-37.
63. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-4.
64. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: H. pylori "test and treat" compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:534-44.
65. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002;50:iv36-41.
66. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
67. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-6.
68. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1395-402.

69. Chomvarin C, Kulsuntiwong P, Mairiang P, Sangchan A, Kulabkhow C, Chau-in S, et al. Detection of *H. pylori* in dyspeptic patients and correlation with clinical outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:917-22.
70. Yoosuf HM, Rao UA, Thyagarajan SP. A comparative study between rapid urease (modified), CLO test, culture and histopathological examination for *Helicobacter pylori* in patients with acid peptic diseases. *Indian J Pathol Microbiol* 1995;38:349-54.
71. Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI rapid urease test: a new ultra-rapid biopsy urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2007;8:139-42.
72. Ang TL, Fock KM, Teo EK, Chan YH, Ng TM, Chua TS, et al. *Helicobacter pylori* eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind study. *J Gastroenterol* 2006;41:647-53.
73. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-67.
74. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-40.
75. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-8.
76. Van Outryve M, De Nutte N, Van Eeghem P, Gooris JP. Efficacy of cisapride in functional dyspepsia resistant to domperidone or metoclopramide: a double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;195:47-52.

III. Doença Nodular da Tireóide: Diagnóstico

Autoria:	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Elaboração final:	30 de maio de 2009
Participantes:	Kimura ET, Tincani AJ, Ward LS, Nogueira CR, Carvalho GA, Maia AL, Tavares MR, Teixeira G, Kulcsar MAV, Biscolla RPM, Cavalcanti CEO, Correa LAC, del Negro A, Friguglietti CUM, Hojaj F, Abrahão M, Volpi EM, Vaisman M, Andrada NC

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A base consultada foi o MEDLINE/Pubmed, através dos descritores: thyroid; thyroid nodule; thyroid neoplasms; microcarcinoma thyroidectomy; ultrasonography; ultrasonography doppler, color; incidentaloma; palpation; biopsy, fine-needle; radionuclide imaging, positron - emission tomography, tomography; diagnosis; frozen section; follow-up; goiter; hyperthyroidism; hyperfunctioning.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de medicina, orientações sobre como diagnosticar a doença nodular da tireóide, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado - parcial.

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são encontrados frequentemente na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas. Estudos epidemiológicos conduzidos em áreas suficientes em iodo têm demonstrado que 4% a 7 % das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo palpável¹(C). Entretanto, estudos ultrassonográficos (US) mostram que esta prevalência é ainda maior, variando de 19% a 67%, com maior incidência em mulheres e idosos¹(C)²(B). A grande importância no manejo dos nódulos tireoidianos baseia-se no fato de que, apesar da grande maioria representar lesões benignas, é necessário excluir o câncer da tireóide, que ocorre em 5% a 10 % dos casos³(D)^{4,5}(B).

1. TODO NÓDULO DE TIREÓIDE DEVE SER INVESTIGADO COM MÉTODOS COMPLEMENTARES?

Quando se detecta um nódulo tireoidiano, uma história clínica completa e um exame clínico cuidadoso deverão ser realizados visando principalmente à definição das características do nódulo e a avaliação da presença de linfadenomegalia cervical e a função tireoidiana. Apesar da história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns sintomas e/ou sinais que sugerem um maior risco para malignidade⁶⁻⁸(B). Na tabela 1 estão listados alguns dos sinais, sintomas e dados de história clínica que auxiliam na avaliação de risco para malignidade.

Tabela 1 Sinais e história clínica de risco de malignidade em pacientes com doença nodular tireoidiana

História Clínica	Sinais clínicos
Irradiação prévia na região cervical	Nódulo de crescimento rápido
Paciente jovem (<20) ou acima de 60 anos	Nódulo de consistência endurecida e/ou irregular
Sexo masculino	Fixação no tecido adjacente
História familiar de câncer de tireóide ou NEN2	Linfadenomegalia ipsilateral
Mudança de voz ou na deglutição	Paralisia da corda vocal ipsilateral

O risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por métodos diagnósticos por imagem, os chamados incidentalomas⁹(B).

Recomendação:

A história clínica e o exame físico podem sugerir malignidade, mas métodos complementares são necessários para a definição do diagnóstico de benignidade ou malignidade de um nódulo^{7,10-13}(B). Todo o nódulo de tireóide deve ser investigado com métodos complementares, pois sejam incidentalomas ou nódulos palpáveis, independente do tamanho, eles têm o mesmo risco de câncer⁹(B).

2. QUE EXAMES LABORATORIAIS PODEM SER RECOMENDADOS E EM QUAIS SITUAÇÕES?

Como a avaliação clínica nem sempre é sensível para detectar uma disfunção tireoidiana, principalmente no idoso, a dosagem de TSH deve ser solicitada na avaliação inicial do nódulo tireoidiano¹⁴(B). Se a concentração de TSH estiver subnormal, as concentrações de T4 e T3 livres deverão ser solicitadas para se caracterizar a presença e o grau do hipertireoidismo observando sempre que diversas situações ou drogas podem levar à supressão dos níveis de TSH⁸(B). Investi-

gação adicional será necessária, caso se confirme o hipertireoidismo.

Um estudo recente sugere que valores elevados do TSH estão associados a um risco maior de neoplasia maligna¹⁴(B). A grande maioria dos pacientes com carcinoma da tireóide são eutireoidianos¹⁵(C).

Se as concentrações de TSH estiverem elevadas, a dosagem de anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) deve ser solicitada para confirmar Tireoidite de Hashimoto^{16,17}(A).

A utilidade da determinação sérica da calcitonina na avaliação inicial do nódulo tireoidiano não está bem determinada na literatura, pois persistem dúvidas quanto à sensibilidade dos ensaios existentes e da relação custo/ benefício de tal determinação¹⁸(B). No entanto, deve ser indicada quando há suspeita clínica de tumor medular (história pessoal e/ou familiar)¹⁹(A). Em relação à tireoglobulina (Tg), é um teste relativamente insensível no diagnóstico de neoplasia maligna da tireóide e não deve ser solicitado na avaliação inicial do nódulo tireoidiano²⁰(B).

Recomendação:

Toda doença nodular necessita fazer dosagem de TSH, pois valor elevado do mesmo associa-se a risco maior de neoplasia¹⁴(B). E nos casos de TSH elevado dosa-se anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) para confirmar associação de DNT com Tireoidite de Hashimoto¹⁶(A). Na investigação laboratorial inicial de uma doença nodular da tireóide não há necessidade de dosar tireoglobulina (Tg)²⁰(B); assim como calcitonina¹⁸(B), que deve ser dosada apenas quando houver suspeita clínica de carcinoma medular da tireóide¹⁹(A).

3. QUAL O VALOR DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE (DNT)?

O exame de ultrassonografia (US) convencional ou com Doppler (US/Doppler) é o principal exame de imagem no diagnóstico dos nódulos tireoidianos. Permite avaliar a textura da glândula, tamanho, extensão, ecogenicidade, presença, tamanho, número, posição e características de nódulos, relação da glândula e nódulos com as estruturas cervicais, presença de malformações glandulares, além de estudar alterações da cadeia linfática do pescoço. Na suspeita de nódulos em tireóide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos de tireóide não identificados à palpação²¹(B). O exame ultrassonográfico de pescoço para avaliação de tireóide deve ser solicitado na presença de suspeita clínica de doença nodular da tireóide e na avaliação de nódulo de tireóide diagnosticado por outro método de imagem tais como: cintilografia, tomografia computadorizada (TC) de pescoço, ressonância magnética (RM) de pescoço; e não deve ser utilizado como método de screening para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático²²(D).

Na presença de nódulos, além do número, tamanho e localização, é importante a avaliação de características como ecogenicidade, bordos, presença de calcificações, e características do fluxo sanguíneo nodular e glandular, possíveis ao exame US/Doppler. A presença de alterações nodulares como ecogenicidade heterogênea de nódulo sólido (isoecogenicidade e hipocogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular na ultrassonografia com Doppler⁷(B) e linfonodos cervicais anormais excluindo os submandibulares (tamanho acima de 7 mm no menor eixo, forma irregular, alteração da arquitetura interna com perda da hiperecogenicidade central, ecotextura heterogênea, calcificações internas, áreas de cistificação e hipervascularização)²³(B), determinam o aumento do risco destes nódulos serem neoplasia maligna.

Como orientação básica é indicado que o exame de US englobe todo o pescoço, incluindo o compartimento visceral e linfático em todas as avaliações, e se possível, com profissional habili-

tado. Além da avaliação da doença nodular da tireóide, o US auxilia no exame de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) ao orientar a posição da agulha na região mais representativa do nódulo, aumentando a sensibilidade do método de 91,8% para 97,1%²⁴(B).

No seguimento do doente portador de nódulo de tireóide, a US de pescoço possui papel importante no controle de nódulos maiores que 1,0 cm, sabidamente benignos por exame de PAAF prévio. Observando-se um crescimento acima de 15% no seu volume em 89% dos doentes num período de cinco anos²⁵(B), a US orienta a necessidade de repunção quando indicado e monitoriza o tamanho do nódulo, antecipando o surgimento de sintomas compressivos em situações de aumento de volume maior e mais rápido.

Recomendação:

Os exames de US convencional ou com Doppler (US/Doppler) não devem ser utilizados como método de screening para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático²²(D).

Na suspeita clínica de doença nodular da tireóide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos não identificados à palpação²¹(B). No seguimento clínico destes nódulos maiores que 1,0 cm, sabidamente benignos por exame de PAAF prévio, o US ou US/Doppler orientam a necessidade de repunção²⁵(B). No caso de incidentaloma (nódulo de tireóide menor que 1 cm e diagnosticado por outros métodos de imagem realizados com a intenção de diagnóstico de doenças que não seja a DNT); deve o diagnóstico ser complementado por avaliação ultrassonográfica, pois as características da ecogenicidade avaliam o risco deste nódulo, achado acidentalmente, ser maligno²³(B).

4. O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO COM DOPPLER AUXILIA NA DETECÇÃO DE NÓDULOS MALIGNOS NA INVESTIGAÇÃO DA DNT?

Pacientes portadores de nódulos tireoidianos solitários podem se beneficiar da sequência de exames auxiliares, iniciando-se com US convencional, com o qual se avalia a ecogenicidade do nódulo, presença de halo periférico e microcalcificações²⁶(B).

Hipoecogenicidade, microcalcificações e halo incompleto favorecem o diagnóstico de malignidade. O tamanho do nódulo per se, maior ou menor que 1 cm, não sugere a histologia benigna ou maligna do mesmo²⁶(B).

Na presença de características suspeitas ao US convencional, o Doppler pode auxiliar na avaliação dos nódulos sugestivos de malignidade, avaliando-se a presença de vascularização central, seja pelo critério de Chammas ou Lagalla^{7,9,26,27}(B).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do US simples é 46%, 73%, 34% e 82% para nódulos tireoidianos isolados e 35%, 72%, 14% e 90% na doença multinodular. A vascularização do nódulo com Doppler aumenta discretamente a sensibilidade, mas reduz ligeiramente a especificidade²⁸(A). Embora o Doppler auxilie na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, ele não substitui a punção aspirativa²⁸(A)^{7,9,26,27}(B).

Recomendação:

Embora o US e/ou USDoppler auxiliem na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, eles não substituem a punção aspirativa²⁸(A)^{7,9,26,27}(B). A investigação da Doença Nodular da Tireóide deve iniciar-se com exame ultrassonográfico (US) convencional²⁶(B). Na presença de características suspeitas ao US convencional de malignidade, pode-se acrescentar o Doppler (US/Doppler), pois a avaliação da vascularização central aumenta discretamente a sensibilidade do US simples²⁸(A).

5. COMO SELECIONAR OS PACIENTES COM DNT QUE DEVEM OU NÃO SER SUBMETIDOS À PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)?

A punção biópsia com agulha fina em nódulos tireoidianos é o exame mais acurado para se distinguir a natureza maligna ou benigna dos referidos nódulos^{2,29}(B).

Pacientes com nódulo maior que 1 cm e função tireoidiana normal devem ter seu nódulo puncionado²(B). Nódulos menores que 1 cm deverão ser puncionados se apresentarem sinais de suspeita de malignidade à ultrassonografia^{8,30}(B), conforme já apresentadas as características em outra questão. Estes também são os critérios para selecionar nódulos a serem puncionados em paciente portador de múltiplos nódulos da tireóide^{8,30}(B).

A biópsia dirigida pela ultrassonografia diminui significativamente a possibilidade de material insuficiente para avaliação do nódulo, com $p < 0,001$, mas as pequenas alterações de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de malignidade não são significativas ($p=0,74$)³¹(B).

Punção com agulha fina feita por palpação tem sensibilidade de 100%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 67% e valor preditivo negativo de 100%. Já a punção com agulha fina guiada por ultrassonografia tem sensibilidade de 100%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100%³¹(B).

Paciente que na primeira punção por agulha fina não teve diagnóstico poderá repetir a PAAF com biópsia preferencialmente dirigida por ultrassonografia³²(C). Quando não tiver definição de um diagnóstico (resultado indeterminado), o diagnóstico só será definido pela anatomia patológica³³(B).

Recomendação:

Recomenda-se a PAAF em pacientes eutiroideos com nódulo (s) maior (es) que 1 cm²(B) e esta biópsia pode ser feita por palpação ou guiada por ultrassonografia^{31,34}(B). Quando não se estabelece um diagnóstico (indeterminado) na primeira biópsia, o PAAF poderá ser repetido e neste caso, de preferência com ultrassonografia. A punção de nódulo(s) menor (es) que 1 cm devem ser guiados por ultrassonografia^{8,30}(B).

6. NO DIAGNÓSTICO DE DNT, ALÉM DA ULTRASSONOGRAFIA E DO PAAF, O QUE A TOMOGRAFIA E O PET-SCAN PODERIAM ACRESCENTAR?

A TC não tem indicação na detecção de malignidade na DNT por sua baixa sensibilidade^{34,35}(B).

A TC por emissão de positrons 18F-fluorodeoxiglicose (18FDGPET), com TC (18FDG-PET/CT) ou sem, poderia distinguir nódulos benignos de malignos já que a atividade metabólica no carcinoma teoricamente tornaria esta lesão mais ávida pelo radiofármaco. Entretanto, a sensibilidade da 18FDG-PET/CT varia em torno de 60%^{36,37}(B). O método pode ser interessante para afastar malignidade, já que possui valor preditivo negativo de 83% com o uso de um valor de captação arbitrário (SUV) de 5³⁷(B). Foi sugerido que o 18FDG-PET/CT poderia prevenir cirurgias desnecessárias em lesões de citologia indeterminada onde seu valor preditivo negativo foi descrito como de 95 a 100%³⁸(A)³⁹(B), mas outros estudos com 18FDG-PET^{40,41}(A) e com 18FDG-PET/CT³⁶(B) mostraram que tanto lesões benignas como malignas têm avidéz pelo 18FDG. Em conclusão, não existe ainda evidência de que o 18FDGPET, com ou sem CT, acrescente na identificação de malignidade do nódulo.

Recomendação:

Até o momento, a Tomografia Computadorizada^{34,35}(B) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons³⁶(B) não apresentam superioridade no diagnóstico de malignidade em portador de Doença Nodular da Tireóide.

7. QUAL O BENEFÍCIO DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE DNT?

Na presença de tireotoxicose e TSH supresso, o mapeamento com radionuclídeos de nódulos tireoidianos é importante para indicar se o nódulo é hiperfuncionante (quente). O nódulo hiperfuncionante com ou sem supressão extranodular é quase sempre benigno, enquanto que o nódulo não funcionante, que representa 90% dos nódulos, tem risco de 10% de ser maligno⁴²(A).

O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo (¹³¹I ou ¹²³I) e pertecnetato de Tecnécio (^{99m}Tc). Radioisótopos iodados são captados e organificados pela glândula, sendo preferidos para realizar o exame, uma vez que 3% a 8% dos nódulos que parecem ser funcionantes ao mapeamento com ^{99m}Tc não o são quando mapeados com iodo radioativo⁴³(B). Por outro lado, fica demonstrado que utilizar ^{99m}Tc para separar nódulos malignos de benignos apresenta 84,4%, 95,4% e 93,3% de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente⁴⁴(B).

Além da indicação para a detecção de nódulos hiperfuncionantes, o mapeamento está indicado na determinação do status funcional de um nódulo cuja PAAF foi consistente com o diagnóstico de neoplasia folicular, objetivando a detecção de um nódulo quente (provável adenoma folicular), bem como na diferenciação dos nódulos, em um bócio multinodular⁴⁵(C).

Recomendação:

A cintilografia é útil para definir o diagnóstico de nódulo hiperfuncionante, mas não tem valor diagnóstico para distinguir malignidade e benignidade do nódulo⁴²(A).

8. PACIENTE COM NÓDULO DE TIREÓIDE MENOR QUE 1 CM DIAGNOSTICADO POR EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA. QUAL A CONDUTA?

Nódulos de tireóide menores que 1,0 cm de diâmetro diagnosticados por US em pacientes assintomáticos são designados de incidentaloma⁴⁶(C).

Para nódulos de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados no exame de US, que possuem algum dos fatores de risco para neoplasia maligna (população de alto risco), sugere-se a realização de exame de PAAF guiado por US, para investigação diagnóstica^{8,29}(B). Para nódulos de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados por US, cujos pacientes não possuam fatores de risco para neoplasia maligna (população de baixo risco), sugere-se o controle com exame de imagem de US periódico (anual) acrescido do controle da função hormonal tireoidiana⁴⁷(D).

O acompanhamento clínico periódico deve ser reavaliado caso surjam fatores de risco para neoplasia maligna, que indiquem a investigação com PAAF.

Constituem fatores de risco para neoplasia maligna da glândula tireóide (população de alto risco):

- Dados epidemiológicos: sexo masculino, extremos de idade (abaixo de 20 e acima de 60 anos);
- Antecedentes pessoais: exposição à radiação ionizante terapêutica ou acidental;
- Antecedentes familiares: de câncer de tireóide (principalmente papilífero e medular)
- Dados de exame físico e história clínica: nódulo fibroso e aderido a planos profundos e superficiais, adenomegalia cervical satélite, disfonia. Disfagia e crescimento rápido não se aplicam para nódulos menores que 1,0 cm diagnosticados por ultrassonografia.
- Dados ultrassonográficos: ecogenicidade heterogênea de nódulo sólido (isocogenicidade e hipocogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular na ultrassonografia com Doppler⁷(B) e linfonodos anormais excluindo os submandibulares (tamanho acima

de 7 mm no menor eixo, forma irregular, alteração da arquitetura interna com perda da hiperecogenicidade central, ecotextura heterogênea, calcificações internas, áreas de cistificação e hipervascularização²³(B).

Torna-se importante observar no acompanhamento ultrassonográfico dos doentes que possuem baixo risco de neoplasia maligna, que pacientes portadores de carcinoma papilífero de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados por PAAF e submetidos a controle ultrassonográfico, 70% permanecem com o mesmo tamanho e somente 10% apresentam um aumento do diâmetro maior que 1 cm⁴⁸(B), sugerindo que o critério de monitorização do tamanho do nódulo não seja o principal fator para se indicar, a PAAF durante este período de acompanhamento ultrassonográfico.

Recomendação:

Paciente portador de incidentaloma deve realizar exame ultrassonográfico (US e/ou US Doppler) e assim definir se é paciente de baixo risco ou alto risco para câncer de tireóide²³(B). Para paciente de baixo risco sugere-se o controle com exame de imagem de US periódico (anual) acrescido do controle da função hormonal tireoidiana⁴⁷(D). Para paciente de alto risco sugere-se a realização de exame de PAAF guiado por US, para investigação diagnóstica^{8,29}(B).

Esquema da conduta preconizada para o paciente com nódulo de tireóide

REFERÊNCIA

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
2. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at us screening: A 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-6.
3. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. [incidence and mortality from thyroid cancer in brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:503-9.
4. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in brazilian autopsies and surgical series. *Endocr Pathol* 2006 Summer;17:165-73.
5. Hayat MJ, Howlander N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
6. Okamoto T, Yamashita T, Harasawa A, Kanamuro T, Aiba M, Kawakami M, et al. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: Physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. *Endocr J* 1994;41:243-7.
7. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
8. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
9. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41-6.
10. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004;14:953-8.
11. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689-93.
12. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: Is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.
13. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. [ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: Comparison with cytologic and histologic diagnosis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:105-13.
14. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.

15. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: Rational management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
16. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the whichham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum tsh, t(4), and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National health and nutrition examination survey (nhanes iii). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
18. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
19. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006;29:427-37.
20. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3:283-92.
21. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17:487-96.
22. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
23. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
24. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
25. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
26. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006;66:249-56.
27. Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [role of doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. *Ann Ital Chir* 2001;72:277-82.
28. Stacul F, Bertolotto M, De Gobbi F, Calderan L, Cioffi V, Romano A, et al. Us, colour-doppler us and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Radiol Med* 2007;112:751-62.

29. Sidoti M, Marino G, Resmini E, Augeri C, Cappi C, Cavallero D, et al. The rational use of fine needle aspiration biopsy (fnab) in diagnosing thyroid nodules. *Minerva Endocrinol* 2006;31:159-72.
30. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: Evaluation with power doppler and duplex doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:874-82.
31. Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes* 2008; 1:12.
32. Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid* 2000;10:489-92.
33. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-15.
34. Jin J, Wilhelm SM, McHenry CR. Incidental thyroid nodule: Patterns of diagnosis and rate of malignancy. *Am J Surg* 2009;197:320-4.
35. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on ct: Correlation among ct, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1349-56.
36. Hales NW, Krempf GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol* 2008;29:113-8.
37. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18fdg-pet/ct. *Surgery* 2005;138:1166-74.
38. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J Jr, Chibana LK, Tomimori EK, et al. Role of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4485-8.
39. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18f-fdg pet reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006;47:770-5.
40. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, et al. 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1630-4.
41. Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM. Preoperative fdg-pet imaging to assess the malignant potential of follicular neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:101-6.
42. Hurtado-Lopez LM, Arellano-Montano S, Torres-Acosta EM, Zaldivar-Ramirez FR, Duarte-Torres RM, Alonso-De-Ruiz P, et al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy, mibi scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1273-9.

43. Shambaugh GE 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate tc 99m and radioactive iodine. *JAMA* 1974;228:866-9.
44. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004;29:534-7.
45. Kneafsey B, Gillen P, Brady MP. Limitations of thyroid scanning in solitary thyroid nodules. *Ir J Med Sci* 1994;163:451-4.
46. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
47. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Unresolved issues, dilemmas and points of interest in thyroid cancer: A current perspective. *Hormones (Athens)* 2004;3:149-70.
48. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.

IV. Doença Nodular da Tireóide: Tratamento e Seguimento

- Autoria:** Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
- Elaboração final:** 30 de maio de 2009
- Participantes:** Tincani AJ, Kimura ET, Ward LS, Teixeira G, Kulcsar MAV, Tavares MR, del Negro A, Correa LAC, Abrahão M, Friguglietti CUM, Volpi EM, Maia AL, Nogueira CR, Biscolla RPM, Carvalho GA, Cavalcanti CEO, Vaisman M, Hojaiji F, Andrada NC

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>)

Mesh: thyroid; thyroid nodule; thyroid neoplasms; microcarcinoma thyroidectomy; ultrasonography; ultrasonography doppler, color; incidentaloma; palpation; biopsy, fine-needle; radionuclide imaging, positron - emission tomography, tomography; diagnosis; frozen section; follow-up; goiter; hyperthyroidism; hyperfunctioning; levothyroxine.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de medicina, orientações sobre como tratar a doença nodular da tireóide e como fazer o seguimento do paciente portador da doença nodular benigna, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado - parcial.

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são frequentemente observados na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas, incluindo malignidade¹(D). Mesmo após a exclusão de malignidade, os pacientes com nódulos benignos necessitam de acompanhamento clínico, que pode incluir além do exame clínico, exames laboratoriais e condutas terapêuticas clínica e/ou cirúrgica¹(D).

1. PARA NÓDULOS BENIGNOS, SEM INDICAÇÃO CIRÚRGICA, QUE PROCEDIMENTOS PODERIAM SER REALIZADOS?

Nódulos tireoidianos com citologia benigna requerem seguimento por haver uma taxa de falso negativo de 1% a 11% na citologia obtida através de biópsia com agulha fina (PAAF)²(B)³(D). O seguimento deve ser feito com ultrassonografia seriada com intervalos de 12 a 18 meses, a maioria dos nódulos benignos aumentam de tamanho e em geral de forma lenta⁴(B). Quando o nódulo crescer 20% ou mais em relação ao volume inicial está indicado repetir a PAAF guiada com ultrassonografia; neste caso a taxa de falso negativo é muito baixa (<0,5%)^{5,6}(C).

A administração de levotiroxina para suprimir o TSH e consequentemente reduzir o volume do nódulo não é recomendada, a redução é significativa apenas numa minoria de pacientes e com o uso prolongado da levotiroxina⁷(A). O crescimento dos nódulos é pouco dependente do TSH, além dos efeitos deletérios do tratamento supressivo a longo prazo no osso e no coração⁸(A)^{9,10}(B)⁵(C)¹¹(D).

O tratamento com radioiodo (¹³¹Iodo) está indicado para ablação do tecido autônomo e redução de volume tireoidiano. Nódulos tóxicos são mais radioresistentes do que bócio difuso tóxico e requerem doses maiores de radioiodo (30 a 100mCi)¹²(B). A maioria dos pacientes fica eutireoideo, com redução de volume do bócio que varia de 30% a 60%¹³(C). O tratamento com radioiodo em nódulos atóxicos é uma alternativa efetiva quando a cirurgia esta contraindicada¹⁴(B)¹⁵(C). A administração de pequenas doses de TSH recombinante em pacientes com bócio multinodular aumenta a captação de radioiodo em até quatro vezes em 24 a 72 horas e pode ser uma alternativa efetiva^{16,17}(B).

A injeção percutânea de etanol guiada com ultrassonografia (IPE) é utilizada em alguns centros para tratamento de nódulos benignos de tireóide^{18,19}(B). Nos nódulos císticos a IPE é superior à simples aspiração do conteúdo cístico, com redução superior a 50% do volume inicial em 90% dos casos²⁰(A)²¹(B). Há controvérsias no uso da IPE sozinha para nódulos tóxicos, que têm alta taxa de recorrência e bons resultados com tratamento cirúrgico e com radioiodo. Em nódulos em que foram associados IPE com radioiodo observou-se redução do tamanho dos mesmos em 12 meses, porém em amostra pequena²²(B). Nos nódulos sólidos atóxicos a IPE promove uma redução significativa no volume nodular, sendo uma alternativa simples e segura em relação ao tratamento cirúrgico^{23,24}(B). A IPE é uma alternativa para tratamento de nódulos sólidos e mistos de tireóide. Ocasionalmente reduz o volume nodular, melhorando sintomas locais sendo, porém, menos eficaz em nódulos autônomos²⁰(A)^{18,19,21}(B).

Recomendação:

Os nódulos benignos devem ser seguidos com ultrassonografia seriada com intervalos de 12 a 18 meses⁴(B) e submetidos à nova PAAF apenas se crescerem 20% ou mais em relação ao volume inicial^{5,6}(C). Nódulos autônomos podem ser tratados com radioiodo (¹³¹Iodo)¹²(B). Esta terapêutica também pode ser uma alternativa para pacientes com nódulos atóxicos e contraindicação de cirurgia¹⁴(B). A injeção percutânea de etanol guiada com ultrassonografia (IPE) pode ser interessante, particularmente para nódulos císticos²⁰(A).

2. QUAL A CONDUTA E SEGUIMENTO QUANDO UM “NÓDULO QUENTE” É DIAGNOSTICADO?

No nódulo quente, se o paciente está eutireoídiano, o tratamento pode ser indicado com base no tamanho do nódulo, compressão de estruturas adjacentes ou mesmo queixas estéticas. A decisão terapêutica também pode levar em consideração o risco do hipertireoidismo franco (4%/ano, principalmente nos pacientes com doença cardíaca²⁵(B).

Dentre os tratamentos disponíveis destaca-se a radioterapia com ¹³¹I pelo fato de ser um tratamento simples, eficaz, seguro e barato. Os índices de cura, considerados como normalização da cintilografia e TSH sérico, são em torno de 75%²⁶(D). O principal efeito colateral é o hipotireoidismo que ocorre em aproximadamente 10% dos casos em cinco anos, independente do tipo de protocolo utilizado²⁶(D).

A cirurgia é tão efetiva quanto o radioiodo, e a escolha vai depender principalmente da preferência pessoal do médico e do paciente. A cirurgia é geralmente escolhida para pacientes jovens e com nódulos grandes enquanto o radioiodo é o preferido para pacientes idosos e para aqueles com nódulos pequenos²⁶(D). O tipo de cirurgia geralmente indicado é a lobectomia subtotal. A frequência das complicações vai depender de vários fatores sendo o mais importante a experiência da equipe cirúrgica²⁷(B). A recorrência é rara e a taxa de hipotireoidismo é relativamente baixa²⁸(C).

Um outro tipo de tratamento é a injeção percutânea de etanol. Vários centros, principalmente na Itália, têm sugerido a utilização da injeção percutânea de etanol para tratamento do nódulo hiperfuncionante nos últimos anos. No entanto, estudos comparativos entre essa modalidade terapêutica com o radioiodo ou cirurgia são escassos e realizados em pacientes selecionados²⁹(B)^{30,31}(C). Uma das principais limitações do tratamento é a necessidade de várias sessões para alcançar a cura³²(C). Como a dor local é o principal e mais frequente efeito colateral (90% dos casos), o tratamento é interrompido em um significativo número de casos³³(B).

Recomendação:

Radioterapia com ¹³¹I para os nódulos tóxicos²⁶(D), embora cirurgia também possa ser usada, particularmente para pacientes jovens e com nódulos grandes²⁶(D).

3. EXISTE TRATAMENTO CLÍNICO EFICAZ PARA NÓDULO BENIGNO?

É discutível o tratamento com levotiroxina nos nódulos benignos de tireóide, não existindo uma conduta universalmente aceita⁷(A). A supressão do TSH (com o uso em doses supressivas de levotiroxina) parece ter um efeito no crescimento do nódulo em populações com deficiência ou baixa ingestão de iodo⁷(A). Porém, nas populações que residem em áreas suficientes em iodo, os diferentes estudos referem diminuição, estabilização e até aumento do nódulo após uso de terapia supressiva (dependendo do tamanho do nódulo, nível de TSH e outros fatores)⁷(A). Os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, aumento de fibrilação atrial a longo prazo e no sistema ósseo, aumento do turnover ósseo, representando um fator de predisposição para perda de massa óssea, principalmente em mulheres menopausadas, justificam as restrições ao seu uso³⁴(A)⁹(B).

Recomendação:

Não é recomendado o uso de levotiroxina para tratamento de nódulos benignos⁷(A).

4. NA CIRURGIA DA TIREÓIDE INDICADA POR NÓDULO SUSPEITO PARA MALIGNIDADE, HÁ NECESSIDADE DE EXAME ANATOMOPATOLÓGICO POR CONGELAÇÃO (EAC) INTRAOPERATÓRIO?

Quando o resultado da punção aspirativa de um nódulo tireoídiano é “suspeito para malignidade”, ele corresponde à:

- Suspeito para carcinoma papilífero;
- Suspeito para carcinoma medular;
- Suspeito para outros carcinomas primários ou secundários da tireóide;
- Suspeito para carcinoma anaplásico, quando se pode encontrar muita necrose³⁵(D).

Malignidade é encontrada em 20% a 75% destes nódulos “suspeitos para malignidade”³⁵(D) e ressecção cirúrgica e exame anatomopatológico serão indicados para a maioria deles³⁶(D). Nestes casos, pode-se lançar mão do exame anatomopatológico intraoperatório por congelação (EAC).

O EAC influencia a decisão intraoperatória em 5% dos casos³⁷(B), sendo 0,6% dos nódulos benignos e 20% suspeitos para malignidade à PAAF³⁸(B).

Para nódulos suspeitos para malignidade, a sensibilidade do EAC é de 90%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 90,9%³⁹(B).

Quando o resultado da PAAF é de malignidade e a ultrassonografia também tem suspeita de malignidade, o EAC poderia ser desnecessário, pois existe risco elevado de malignidade (94,9%)⁴⁰(B), porém ainda existem controvérsias sobre este assunto.

Quando há suspeita para malignidade de qualquer carcinoma, o EAC não teve falsos positivos e somente 2,3% de falsos negativos⁴¹(B).

O achado de exame anatomopatológico de congelação positivo para malignidade associou-se a tireoidectomia total, com $p < 0,01$, $RR=6$ e IC 95% 3 a 10. Quando o exame foi negativo para malignidade, associou-se à lobectomia com $p < 0,05$, $RR=0,5$ e IC95% 0,3 a 0,96³⁷(B).

Recomendação:

Pode-se lançar mão do exame anatomopatológico intraoperatório por congelação (EAC) nos casos em que a citologia foi “suspeita para malignidade”, pois com esta suspeita, o EAC não tem falsos positivos e somente 2,3% de falsos negativos⁴¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
2. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 2004;14:35-41.
3. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-36.
4. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
5. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-6.
6. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15:274-8.
7. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
8. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.
9. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94.
10. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
11. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
12. Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH. Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules. *Endocr Pract* 2008;14:543-9.
13. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.
14. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828-32.
15. de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med* 1997;38:372-6.
16. Duick DS, Baskin HJ. Significance of radioiodine uptake at 72 hours versus 24 hours after pretreatment with recombinant human thyrotropin for enhancement of radioiodine therapy in patients with symptomatic nontoxic or toxic multinodular goiter. *Endocr Pract* 2004;10:253-60.

17. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2775-80.
18. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J* 2005;52:455-62.
19. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830-5.
20. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
21. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10:269-75.
22. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003;44:207-10.
23. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14:125-31.
24. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3905-7.
25. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128:51-5.
26. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;135:383-90.
27. al-Suliman NN, Ryttof NE, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg* 1997;163:13-20.
28. O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, van Heerden JA. Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery* 1992;112:1166-70.
29. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Casolaro A, Lippolis PV, Cavina E, et al. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: Eight years' experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106 Suppl 4:S54-8.
30. Sardanelli F, Giordano GD, Melani E, Parodi RC, Giusti M, Garlaschi G. Magnetic resonance evaluation of autonomous thyroid nodules treated by percutaneous ethanol injection. *Magma* 1997;5:267-74.
31. Mincheva L, Simeonov S, Troev D, Mitkov M, Pavlova M, Iliev D, et al. Percutaneous ethanol sclerotherapy of autonomous thyroid nodules: preliminary results. *Folia Med (Plovdiv)* 1997;39:49-54.

32. Tarantino L, Giorgio A, Mariniello N, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, et al. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules. *Radiology* 2000;214:143-8.
33. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997;136:240-50.
34. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
35. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
36. Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:622-32.
37. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:92-100.
38. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, Babacan B, Onder A, Celik A, et al. Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity? *Can J Surg* 2004;47:29-33.
39. Llatas M, Rosales T, Mollá C, Conejeros J, Martínez S, Galofre J. [Hemithyroidectomy: when it is necessary an intraoperative frozen-section biopsy?]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:159-62.
40. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Park CS, Chung WY, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study. *World J Surg* 2009;33:950-7.
41. Chao TC, Lin JD, Chao HH, Hsueh C, Chen MF. Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:712-8.

V. Hipotireoidismo: Diagnóstico

Autoria:	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade Associação Brasileira de Psiquiatria
Elaboração final:	31 de agosto de 2009
Participantes:	Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD, Stein AT, Wagner HL, Hetem LAB, Andrada NC

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: hypothyroidism; thyroidites; thyroidites autoimmune; Hashimoto disease; thyroid nodule; hyperprolactinemia; galactorrhea; Euthyroid Sick Syndromes; depression disorder; thyrotrophs, receptors, thyrotropin; thyrotropin-releasing hormone; prolactinoma; autoantibodies; Ultrasonography; lithium; signs and symptoms; diagnosis; diagnosis diferencial; therapy (subheading).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar as melhores recomendações de diagnóstico focando o hipotireoidismo primário, central e subclínico. Estudos foram analisados para as associações hipotireoidismo e depressão e para a síndrome do eutireoidismo doente. O diagnóstico de hipotireoidismo congênito será abordado em outra diretriz.

CONFLITO DE INTERESSE

Ward LS: Recebeu honorários por apresentação em conferência patrocinado pelo Laboratório Aché; Sgarbi JA: Recebeu honorários por apresentação em palestra, participação em simpósios e pesquisa patrocinados pelos Laboratórios Abbott, Aché, Merck, Merck Sharp Dhome, Glaxo, Novartis, Novo,-Nordisk, Sanofi-Aventis e Takeda.

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é definido como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da glândula tireóide para suprir uma função orgânica normal. A forma mais prevalente é a doença tireoidiana primária, denominado de hipotireoidismo primário e ocasionado por uma falência da própria glândula, mas também pode ocorrer hipotireoidismo devido a doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central)¹(D).

As principais etiologias do hipotireoidismo primário são: doença auto-imune da tireóide, também denominada de Tireoidite de Hashimoto (caracterizada pela presença de auto-anticorpos), deficiência de iodo, redução do tecido tireoidiano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves ou do câncer da tireóide. Raramente a etiologia é devido à doença infiltrativa ou infecciosa da tireóide²(B).

O hipotireoidismo central ocorre por estímulo insuficiente da glândula tireóide pelo TSH, por prejuízo na secreção ou função do hipotálamo (hipotireoidismo terciário) ou hipófise (hipotireoidismo secundário). A clínica do hipotireoidismo central é menos exuberante que a do primário³(D).

O hipotireoidismo subclínico, também denominado de doença tireoidiana mínima, é diagnosticado quando os níveis de hormônios tireoidianos estão dentro do valor de referência do laboratório embora o hormônio estimulante da tireóide (TSH) esteja elevado⁴(B). Não existe na literatura nível de TSH definido para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico. Pode representar uma falência inicial da glândula tireóide, principalmente por tireoidite auto-imune e pode ocorrer na ausência de sintomas²(B).

1. QUANDO SUSPEITAR DE HIPOTIREOIDISMO?

Os sintomas clínicos do hipotireoidismo primário, geralmente por doença autoimune, evoluem de maneira insidiosa ao longo de vários anos⁵(B). O seguimento do TSH elevado apresenta risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 8 (IC 95% 3-20) e em homens com OR de 44 (IC 95% 19-109). O seguimento feito por presença de anticorpo antimicrosomal positivo apresenta risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 8 (IC 95% 5-15) e em homens de 25 (IC 95%10-63). Quando o seguimento é feito em pacientes que apresentam conjuntamente TSH elevado e anticorpo antimicrosomal positivo, encontramos risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 38 (IC 95% 22-65) e em homens OR de 173 (IC 95% 81-370)⁵(B).

As manifestações clínicas se distribuem numa ampla gama de sinais e sintomas (tabela 1) que podem se apresentar isoladamente ou em combinações e intensidade diversas⁶(B). Sinal clínico com importante valor diagnóstico no hipotireoidismo é a alteração do reflexo de Aquiles⁶(B). Os sintomas referidos pelos indivíduos idosos, faixa etária de maior incidência, merecem ser valorizados⁷(A)⁸(B). Mulheres em idade fértil que apresentam sintomas de distúrbio menstrual e de infertilidade devem ser investigadas bioquimicamente para hipotireoidismo⁹(C), assim como todos pacientes com hipercolesterolemia¹⁰(A).

Pelo fato de que muitos dos sintomas no hipotireoidismo, principalmente na fase inicial da doença, são queixas comuns (por ex: como fadiga, cansaço, pele seca, ganho de peso) mesmo em indivíduos eutireoidianos, a alteração da função tireoidiana só pode ser confirmada pela dosagem de TSH⁸(B).

Recomendação:

Devem ser investigados bioquimicamente para hipotireoidismo todos os pacientes que apresentam isoladamente ou em combinação as manifestações citadas no quadro clínico⁷(A), além de mulheres com distúrbios menstruais e de infertilidade⁹(C) e portadores de hipercolesterolemia¹⁰(A).

Tabela 1 Manifestações Clínicas no Hipotireoidismo

Cansaço/Fadiga/Exaustão
Sonolência
Perda de concentração/memória
Intolerância ao frio
Constipação
Depressão
Ganho de Peso
Aumento de volume da tireóide
Menstruação Irregular
Síndrome do tunel do carpo
Déficit de audição
Pele seca
Unhas quebradiças
Edema palpebral/ pretibial não compressivo
Bradycardia
Pressão alta
Alteração do Reflexo de Aquiles

2. HÁ CORRELAÇÃO ENTRE HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO E GALACTORRÉIA?

No hipotireoidismo primário clínico e subclínico observa-se uma certa frequência de hiperprolactinemia e parte destes pacientes, principalmente mulheres, podem apresentar galactorréia¹¹(B). Este quadro se normaliza com o tratamento do hipotireoidismo.

A hiperprolactinemia seria resultante dos níveis elevados de TRH, um mediador de liberação de prolactina (PRL)¹²(B), e é observada predominantemente em mulheres antes da menopausa. Pelo fato de ser menos frequente em mulheres menopausadas e nos homens¹³(B), o estrógeno¹⁴(D) deve ter uma participação na ação estimulatória do hormônio liberador de tireotropina (TRH) no lactótrofo.

Recomendação:

Pacientes que apresentam galactorréia¹¹(B), principalmente em mulheres, devem ser investigados para a possibilidade de hipotireoidismo primário¹²(B). Se confirmado a correlação, não há necessidade de tratamento específico da galactorréia, somente do hipotireoidismo.

3. COMO PREDIZER SE O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO IRÁ PROGREDIR PARA O HIPOTIREOIDISMO?

A taxa de progressão anual hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo em mulheres com níveis séricos elevados do TSH ($\geq 6,0$ mU/L) e anticorpos antitireoidianos positivos foi de 4,3%; com níveis séricos elevados do TSH e anticorpos antitireoidianos negativos foi de 2,6%, e com somente anticorpos antitireoidianos positivos, foi de 2,1%. Ao final do seguimento de 20 anos,

55% das mulheres com concentrações séricas elevadas do TSH e anticorpos tireoidianos positivos na avaliação basal progrediram ao hipotireoidismo, contra apenas 33% e 27% daquelas com aumento isolado do TSH ou dos anticorpos tireoidianos, respectivamente⁵(B). História familiar positiva de doença tireoidiana, presença de bócio e paridade não foram associados ao risco de progressão para hipotireoidismo¹⁵(B). Em homens, o número reduzido de casos além de intervalo de confiança largo limitou o poder estatístico das evidências de associação⁵(B).

Mulheres com hipotireoidismo subclínico foram seguidas por período médio de 9,2 anos. Ao final do seguimento, 28% progrediram para o hipotireoidismo, 68% mantiveram-se em hipotireoidismo subclínico e 4% regrediram ao eutireoidismo. O valor inicial do TSH constituiu-se no principal fator de risco para predição de progressão ao hipotireoidismo, seguido por anticorpos antimitocôndrios positivos e pela reserva tireoidiana diminuída¹⁵(B).

Ao estudar mulheres com mais de 55 anos e hipotireoidismo subclínico persistente, a taxa de incidência de hipotireoidismo foi de 9,9 casos por 100 pacientes-ano para toda amostra. Pacientes com níveis séricos iniciais de TSH entre 5,0 e 9,9 mIU/L tiveram menores taxas de progressão (1,8%). Por outro lado, pacientes com níveis séricos iniciais do TSH acima de 10 mIU/L apresentaram taxas mais elevadas de progressão (19,7%) com 73,5 casos por 100 pacientes-ano. Análise de regressão logística multivariada de Cox mostrou que o único fator independente associado com a progressão ao hipotireoidismo foi a concentração sérica inicial do TSH¹⁶(B).

Aspectos ultrassonográficos também foram associados ao risco de progressão para o hipotireoidismo. A presença de aspectos ultrassonográficos compatíveis com tireoidite crônica aumentou o risco de evolução do hipotireoidismo subclínico para o hipotireoidismo entre pacientes com níveis séricos do TSH entre 5 e 10 mIU/L durante três anos de seguimento¹⁷(B).

Em crianças e adolescentes a normalização ou manutenção dos níveis basais do TSH foram observadas na maioria dos pacientes e a progressão ao hipotireoidismo parece ocorrer menos frequentemente¹⁸(B).

Idade, sexo feminino, presença de anticorpos antitireoidianos positivos e concentração sérica do TSH na avaliação inicial são fatores preditivos independentes de progressão do hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo⁵(B).

Recomendação:

A taxa de risco de progressão do hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo aumenta com a idade, sexo feminino, e na presença de anticorpos antitireoidianos positivos⁵(B). O único fator independente que se associa à progressão para hipotireoidismo foi a concentração sérica inicial do TSH, com maiores taxas quando o TSH inicial for acima de 10 mIU/L¹⁶(B).

4. O TSH É O EXAME INDICADO PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO?

O TSH é o exame de escolha utilizado no rastreamento para disfunção tireoidiana. É possível detectar alterações mínimas ou subclínicas de deficiência de hormônios tireoidianos com a dosagem sérica do TSH¹⁹(B). Apresenta sensibilidade de 62% (IC 95% de 60-63), especificidade de 97% (IC 95% de 97-98), valor preditivo positivo de 81% (IC 95% 80-83) e valor preditivo negativo de 93% (IC 95% de 93-94). Razão de verossimilhança positiva de 23,68 (IC 95% de 21,76 -25,77), razão de verossimilhança negativa de 0,39 (IC 95% de 0,38 - 0,41). Com a prevalência pré teste de 15%, chega-se a probabilidade pós teste positivo de 81%. Assim, por ser maior que 75%, não necessitamos de outro exame e pode confirmar a disfunção tireoidiana¹⁹(B).

Os novos métodos para dosar TSH são baseados em ensaios imunométricos não isotópicos (IMA) com sensibilidade funcional de 0.02 mIU/L ou menos. Os ensaios com IMA utilizam anticorpos monoclonais que eliminam reação cruzada com outras glicoproteínas²⁰(B). Estes métodos, entretanto, podem detectar epítopos de isoformas anormais de TSH secretadas por alguns indivíduos eutireoidianos ou pacientes com alguma disfunção hipofisária ou hipotalâmica²¹(B).

Independente da sensibilidade do ensaio de TSH, não se deve centrar a estratégia diagnóstica apenas na dosagem de TSH, porque neste caso, o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide teria que estar sempre intacto e normal²²(D).

A relação log/linear entre TSH e T4 livre (T4L) comprova que o TSH é o melhor exame para detectar hipofunção tireoidiana²⁰(B).

A dosagem do TSH e do T4L é importante para afastar alterações hipofisárias não dependentes de disfunção tireoidiana como o uso de dopamina, corticóides e doenças hipofisárias ou hipotalâmicas²³⁻²⁵(B).

Deve-se confirmar elevação do TSH com um segundo exame, principalmente se não houver alteração do T4L, pela incidência variável de reversão do TSH elevado para TSH normal, como ocorre espontaneamente em doença sistêmica prévia, tireoidite subaguda e uso de alguns medicamentos como glicocorticóides, somatostatina, dopamina entre outros^{24, 25}(B).

Recomendação:

os métodos de análise permitem uma utilização conveniente e econômica do TSH e do T4L²⁰(B) para o diagnóstico de hipotireoidismo. Já para o rastreamento de hipotireoidismo o TSH é suficiente¹⁹(B).

5. QUAL O MELHOR MÉTODO PARA DOSAR O TSH E QUAL O PONTO DE CORTE PARA DEFINIR O INDIVÍDUO NORMAL?

O método utilizado atualmente para dosar TSH é o imunométrico não isotópico (IMA) e deve ter sensibilidade funcional de pelo menos 0,02 mIU/L, esta sensibilidade deve ser estabelecida de forma independente pelos laboratórios²⁶(B).

O limites inferiores normais do TSH estão entre 0,2 e 0,4 mIU/L, estudos atuais sugerem que valor de TSH entre 0,1 e 0,4 mIU/L podem representar excesso de hormônio tireoidiano²⁷(B) e nos idosos pode estar associado a risco aumentado de fibrilação atrial e mortalidade cardiovascular²⁸(A).

Nas últimas duas décadas o limite superior do TSH diminuiu de 10 para 4- 4.5 mIU/L, sendo este o limite superior atual, refletindo uma melhora na sensibilidade e especificidade do método, como especificado na questão acima²⁹(B). Para a população sã, o valor médio do TSH é de 1.50 mIU/litros (IC 95%, 1,46-1,54), sendo mais elevado nas mulheres do que em homens, onde o TSH médio é de 1,57 mIU/litros (IC 95%,1,52-1,62)²⁹(B).

Utilizando a regressão logística, a prevalência dos valores de TSH <4.5 mIU / litro foi associada com a presença de autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) (OR de 8,4, 5,8-12,1) (P < 0,0001) e menos associada à anticorpo antitireoglobulina positivo (OR de 1,8, 1,3-2,7) (P < 0,01). A prevalência de hipotireoidismo clínico foi fortemente associada com ATPO positivo (OR de 39,7, 11,6-136,1) (P < 0,0001), mas não foi associada com anticorpo antitireoglobulina (P < 0,3)²⁹(B).

Quando indivíduos com anticorpos antitireoidianos positivos ou história familiar de doença autoimune são excluídos da amostra, 95% da população normal apresenta TSH entre 0,4 e 2,5 mIU/L, sugerindo que no futuro TSH igual à 2,5 mIU/L poderá ser o limite superior normal^{30,31}(D).

Recomendação:

Fazer a dosagem de TSH pelo método de ensaio imunométrico não isotópico (IMA). O valor da normalidade hoje está na faixa de 0,2 – 4,5 mIU/L²⁶(B).

6. TODO PACIENTE COM SUSPEITA DE HIPOTIREOIDISMO NECESSITA FAZER DOSAGEM DE AUTOANTICORPOS? QUAL SOLICITAR E QUAL A SUA IMPORTÂNCIA?

São conhecidos três tipos de antígenos tireoideanos: antígeno da tireoglobulina, antígeno microssomal da tireóide e o receptor do TSH. As doenças autoimunes respondem produzindo anticorpos contra estes antígenos. Anticorpos antitireoglobulina não devem ser solicitados quando da suspeita de hipotireoidismo, e anticorpos antireceptores de TSH ainda não são utilizados na prática clínica.

Portanto, o anticorpo antimicrossomal, chamado de autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) é o autoanticorpo que deve ser solicitado em toda suspeita de doença autoimune (DAT)^{32(B)}.

O aTPO está alterado em todas as situações de citotoxicidade celular. É encontrado claramente elevado (ATPO >500 U/ml) em 59% dos casos de tireoidites de qualquer tipo^{33(B)}.

Nos casos de Tireoidite de Hashimoto temos aTPO alterado em 88% dos casos; considerando-se o ponto de corte de 200 U/ml, encontra-se sensibilidade de 96% e especificidade de 100%^{33(B)}.

Autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) é um marcador importante para diagnóstico de doenças autoimunes e se não utilizado, um número apreciável de pacientes permanecerão sem o diagnóstico correto^{34(B)}.

Paciente portador de hipotireoidismo por Tireoidite de Hashimoto, após 50 meses em tratamento com levotiroxina, tem declínio do nível do aTPO, apesar de somente a minoria negativá-lo totalmente^{35(B)}. Por isto, não é recomendada monitorização seriada de seu nível. O tratamento é direcionado para a consequência (disfunção tireoidiana) e não para a causa (autoimunidade).

Os autoanticorpos devem ser solicitados quando TSH > 4 mIU/L, após confirmação com uma segunda dosagem, para estabelecer a presença de doença autoimune como causa do hipotireoidismo clínico ou subclínico^{35(B)}.

O ATPO é um fator de risco para disfunção tireoidiana futura, que pode ocorrer na tireoidite pós-parto^{36(B)} e com o uso de medicamentos como amiodarona^{37(D)}, interferon- α ^{38(B)} e lítio^{39(B)}.

Como há aumento de prevalência de doença autoimune (DAT) em pacientes que possuem outras doenças como vitiligo, artrite reumatóide e anemia perniciosa, nestes casos há necessidade de dosagem de ATPO, independente do nível de TSH^{40(A)}.

Pacientes com Síndrome de Down tem prevalência aumentada de DAT, desta forma é importante fazer o rastreamento anual com TSH e ATPO nestes casos^{41(B)}.

No caso de hipotireoidismo subclínico com ATPO positivo a taxa de evolução para hipotireoidismo clínico é em torno de 5%/ano, confirmando o caráter autoimune e progressivo da disfunção tireoidiana^{42(B)}.

Recomendação:

O autoanticorpo antiperoxidase (ATPO) deve ser solicitado após segunda dosagem de TSH > 4 mIU/L e a sua presença estabelece diagnóstico de doença autoimune como causa do hipotireoidismo primário^{35(B)}. Nos casos de hipotireoidismo subclínico, a presença de ATPO aumenta a taxa de evolução para hipotireoidismo clínico^{42(B)}.

O ATPO deve ser solicitado para os pacientes com Síndrome de Down^{41(B)}, e nos pacientes com doenças autoimunes não tireoidianas, independentes do nível de TSH^{40(B)}.

7. A ULTRASSONOGRAFIA DEVE FAZER PARTE DOS EXAMES DIAGNÓSTICOS DE HIPOTIREIODISMO ?

A ultrassonografia, tanto a convencional (US) quanto a ultrassonografia com Doppler (US/Doppler) tem sido desenvolvida como método simples, não-invasivo, reprodutível e com alta sensibilidade para o diagnóstico das doenças da tireóide^{43(B)}.

Tireoidites autoimunes podem recuperar-se espontaneamente, sem complicações. Entretanto, em alguns casos, evoluem para hipotireoidismo seis meses após a fase aguda. O acompanhamento

com US e/ou US/Doppler é útil na detecção destes pacientes com maior risco de desenvolver hipotireoidismo após as tireoidites⁴⁴(B).

Se o aumento do volume da tireóide na fase aguda tiver mais que 5 cm de diminuição no seguimento, temos possibilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo, com $p < 0,05$ ⁴⁴(B).

Outra característica avaliada pelo US e/ou US Doppler no paciente portador de hipotireoidismo é a ecogenidade. A presença de hipoecogenidade teve valor preditivo positivo de 94% para hipotireoidismo clínico e 96% para qualquer tipo de hipotireoidismo. A presença de ecogenidade normal teve valor preditivo negativo para hipotireoidismo de 91%⁴⁵(B).

A sensibilidade (proporção de pacientes que tem hipotireoidismo e apresentam padrão anormal à ultrassonografia) depende da mudança da ecogenidade.

Ecogenidade grau 1 (normal): ecogenidade da tireóide semelhante à glândula submandibular e hipercóica em relação aos músculos do pescoço. Tem especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 78% e valor preditivo negativo de 91%.

Ecogenidade grau 2: tireóide hipoecóica em relação à glândula submandibular e hipercóica em relação aos músculos do pescoço. Tem sensibilidade de 84%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 87% e valor preditivo negativo de 78%.

Ecogenidade grau 3: hipoecóica em relação aos músculos do pescoço. Tem sensibilidade de 56%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 61%⁴⁵(B).

Pacientes portadores de hipotireoidismo também necessitam fazer US e/ou US Doppler para avaliação de associação com doença nodular da tireóide. A associação de Hashimoto e câncer diferenciado da tireóide é de 23,8%, contra somente 6,7% de doença nodular benigna ($p=0,0001$). Portanto, o seguimento ultrassonográfico de portadores de hipotireoidismo após tireoidite de Hashimoto permite diagnóstico precoce de câncer de tireóide⁴⁶(B).

Recomendação:

Recomenda-se o acompanhamento com US e/ou US/Doppler, pois este exame é útil na detecção de pacientes com maior risco de desenvolver hipotireoidismo após as tireoidites⁴⁴(B).

Recomenda-se para paciente portador de hipotireoidismo o acompanhamento com US e/ou US/Doppler pela associação deste com doença nodular da tireóide e câncer diferenciado da tireóide⁴⁶(B).

8. COMO FAZER O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL?

Apesar do hipotireoidismo central (HC) ter uma prevalência baixa, 1:150.000, na presença de sintomas sugestivos de hipotireoidismo mesmo com níveis séricos de TSH não elevados, devemos dosar T4L para diagnóstico de provável de HC. Pacientes com hipotireoidismo central apresentam clínica de hipotireoidismo e exames laboratoriais apresentando níveis séricos baixos de T4L sem elevação dos níveis séricos de TSH ou com elevação inapropriadamente baixa do TSH. Nesta situação o TSH tem atividade biológica diminuída, não tem ritmo circadiano, mas mantém a sua imunoreatividade⁴⁷(C).

O T4L é o melhor indicador de hipotireoidismo central, geralmente encontra-se reduzido, entretanto em até um terço dos casos pode estar normal⁴⁸(B).

Em pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária, o controle da reposição de T4 deve ser feito unicamente pela medida dos hormônios livres, não existindo papel para o TSH sérico⁴⁹(D).

Pacientes com HC apresentam, com frequência, deficiência de outras trofinas hipofisárias (panhipopituitarismo), portanto os outros hormônios hipofisários devem ser avaliados²¹(B).

Recomendação:

Para fazer diagnóstico de hipotireoidismo central deve-se dosar o T4L, na presença de um achado de TSH sem elevação, em paciente com quadro clínico suspeito de hipotireoidismo⁴⁸(B).

Paciente deve ser tratado com reposição de hormônio da tireóide e seguido somente com dosagens de T4L, sem necessidade de solicitar o TSH no acompanhamento⁴⁹(D).

9. EM PACIENTES DEPRIMIDOS É MANDATÓRIO SOLICITAR TSH?

Desde há muito se reconhece que as duas condições possuem sobreposição de sinais e sintomas⁵⁰(D), mas a relação entre depressão e hipotireoidismo não está clara e os dados da literatura são controversos.

Existem relatos de maior prevalência de hipotireoidismo clínico e subclínico em quadros depressivos, com elevação nos níveis de TSH e queda de T4 livre em pacientes depressivos, particularmente nas depressões mais graves⁵¹⁻⁵⁶(B), assim como de maior prevalência de anticorpos ATPO positivos em depressivos^{51,52}(B). Alguns autores acreditam em uma associação dos quadros depressivos com anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise, tendo encontrado respostas anormalmente elevadas do TSH ao estímulo com TRH em pacientes com hipotireoidismo e depressão^{57,58}(B), enquanto outros relacionam as alterações de TSH em indivíduos com quadros depressivos leves a alterações dos sistemas de estresse⁵⁸(B).

Trabalhos psiquiátricos que relacionam hipotireoidismo com depressão grave sugerem que o tratamento do hipotireoidismo poderia melhorar a resposta terapêutica aos antidepressivos^{59,60}(B). No entanto, grande número de pesquisadores não encontra anormalidades de função tireoidiana nos pacientes depressivos, sugerindo que exista um fator de confusão importante, produzido pela hospitalização de casos de depressão mais graves⁵⁹(B). Por outro lado, o hipotireoidismo aumenta o risco para depressão em idosos, condição denominada por alguns de pseudodemência^{61,62}(B). A depressão foi observada mais freqüentemente entre idosos com hipoSC ($p < 0.001$), aumentando o risco para depressão em quatro vezes (OR = 4.886; intervalo de confiança de 95% = 2.768-8.627). Como o hipotireoidismo subclínico aumenta o risco de depressão, enfatizamos a importância de testes da tireóide nas pessoas idosas⁶²(B).

Assim, embora não seja mandatória, a solicitação de TSH em pacientes depressivos é interessante, particularmente nos idosos e nos indivíduos em tratamento com drogas antidepressivas.

Recomendação:

Ainda há controvérsias na literatura sobre a correlação entre hipotireoidismo⁵⁴(B) e depressão⁶⁰(B). Porém, como existe sobreposição de sinais e sintomas entre hipotireoidismo e depressão⁵⁰(D), além do hipotireoidismo aumentar o risco de depressão em idosos⁶²(B), a solicitação de TSH não é mandatória, mas é interessante, principalmente para os pacientes que fazem uso de antidepressivos.

10. HÁ ASSOCIAÇÃO DO USO DE LÍLIO COM HIPOTIREOIDISMO?

Estudos mostram que tanto hipotireoidismo clínico quanto subclínico ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes em uso de lítio^{63,64}(D). Estima-se que o hipotireoidismo clínico possa ocorrer em até 19% dos pacientes usando o medicamento, e hipotireoidismo subclínico em cerca de 23%⁶⁴(D), sendo a incidência de hipotireoidismo mais precoce em indivíduos que possuem familiares com doenças tireoidianas⁶⁵(C) e em indivíduos que possuem anticorpos anti-tireoidianos⁶⁶(C).

Bócio visível e palpável ou detectável pela ultrasonografia também pode aparecer em usuários de lítio sendo descrito em até 51% dos casos⁶⁷(B).

O maior fator de risco de desenvolvimento de hipotireoidismo clínico parece ser o sexo feminino³⁹(B).

O mecanismo de ação do lítio envolve o eixo hipotálamo-hipófise levando a elevação da resposta do TSH ao estímulo com TRH em mais de 50% dos pacientes³⁹(B). Também se sugeriu que o lítio possa desencadear uma resposta autoimune em pacientes geneticamente predispostos, ou causar

uma tireoidite silenciosa já que, embora menos freqüente, também existem várias descrições de quadros de tireotoxicose associados ao uso da droga⁶⁸(D).

Recomendação:

O uso de lítio facilita o aparecimento de hipotireoidismo, principalmente em mulheres⁶⁸(D), pacientes onde há história familiar de doenças de tireóide⁶⁵(C) e em indivíduos que possuam anticorpos antitireoidianos⁶⁶(C). Há necessidade de controle destes pacientes, pois diagnosticando hipotireoidismo, ele necessita ser tratado.

11. QUANDO A SÍNDROME DO EUTIREOIDISMO DOENTE OCORRE E QUANDO DEVE SER PESQUISADA?

A Síndrome do eutireoidismo doente (SDE) ocorre em pacientes com doença de etiologia não tireoidiana com quadro sistêmico grave, pacientes cirúrgicos e no jejum⁶⁹(B)⁷⁰(D). A SDE caracteriza-se pelas alterações nos testes funcionais tireoidiano, que revertem com a melhora clínica do paciente⁷¹(B).

Na SDE os exames laboratoriais podem ser identificados como Síndrome do T3 baixo, Síndrome do T3 e T4 baixos ou ainda Síndrome do T4 alto⁷²(B).

Observa-se com frequência nos doentes internados a Síndrome do T3 baixo; nos pacientes em cuidados intensivos ou terminais a Síndrome do T3 e T4 baixos⁷³(B). A SDE com níveis elevados de T4, associa-se a níveis baixo de globulina transportadora de hormônio tireoidianos (TBG) e T3 reverso (rT3) elevado e é observado em pacientes com doenças hepáticas graves (hepatite crônica, cirrose) e em porfiria⁷⁴(D), além de casos de desnutrição protéico-calórica⁷⁵(C).

Os exames laboratoriais com níveis alterados de T3 e/ou T4, e sem alteração de TSH, caracterizam um quadro de SDE e afasta uma doença tireoidiana. Nos pacientes em estado muito grave, baixos níveis séricos de T3, T4 e aumento de rT3 podem ter valor prognóstico, indicando uma pior evolução clínica^{76,77}(A).

Recomendação:

Investigar a Síndrome do Eutireoidismo Doente (SDE) diante de pacientes com quadros clínico grave, em pós-operatórios e nos quadros de jejum prolongado⁷⁰(B). Encontram-se alterações dos níveis de T3 e/ou T4, com TSH normal. Esta síndrome tem valor prognóstico para piora da evolução clínica⁷⁷(A).

REFERÊNCIAS

1. Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR; working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008;66:134-42.
2. Nys P, Cordray JP. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism. A retrospective study in 1845 patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:59-63.
3. Pimentel L, Hansen KW. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005;28:201-9.
4. Falaschi P, Martocchio A, Proietti A, D'Urso R, Gargano S, Culosso F, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in subjects with subclinical thyroid diseases: the impact of the negative feedback mechanism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:292-6.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
6. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-6.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83.
8. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988;297:1586-92.
9. Edwards CR, Forsyth IA, Besser GM. Amenorrhoea, galactorrhoea, and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. *Br Med J* 1971;3:462-4.
10. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643-9.
11. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-42.
12. Dare GL, de Castro M, Maciel LM. Hypothalamic-pituitary axis and peripheral tissue responses to TRH stimulation and liothyronine suppression tests in normal subjects evaluated by current methods. *Thyroid* 2008;18:401-9.
13. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis J. Robustness of the male lactotropic axis to the hyperprolactinemic stimulus of primary thyroidal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:559-64.

14. Carlson HE, Jacobs LS, Daughaday WH. Growth hormone, thyrotropin, and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone following diethylstilbestrol pretreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:488-90.
15. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-26.
16. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-97.
17. Rosário PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid* 2009;9:9-12.
18. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009;160:417-21.
19. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:19-27.
20. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotroin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60
21. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3631-5.
22. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
23. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387-93.
24. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700-4.
25. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95-100.
26. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-5.
27. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulation hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
28. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet* 2001;358:861-5.

29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
30. Wartofsky L, Dickey RA. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range is Compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
31. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity* 2008;41:46-54.
32. Engler H, Riesen WF, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. *Clin Chim Acta* 1994;225:123-36.
33. Hasanat MA, Rumi MA, Alam MN, Hasan KN, Salimullah M, Salam MA, et al. Status of antithyroid antibodies in Bangladesh. *Posgrad Med J* 2000;76:345-9.
34. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid* 2008;18:755-60.
35. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
36. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, Lazarus JH. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-75.
37. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
38. Bell TM, Bansal AS, Shorthouse C, Sandford N, Powell EE. Low titre autoantibodies predict autoimmune disease during interferon alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:419-22.
39. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999;175:336-9.
40. Estienne V, Duthoit C, Costanzo VD, Lejeune PJ, Rotondi M, Kornfeld S, et al. Multicenter study on TGPO autoantibodies prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases: relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters. *Eur J Endocrinol* 1999;141:563-9.
41. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
42. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism: natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993;153:957-61.
43. Nordmeyer JP, Shafah TA, Heckmann C. Thyroid ultrasonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:391-5.

44. Cordray JP, Nys P, Merceron RE, Augusti A. Frequency of hypothyroidism after De Quervain thyroiditis and contribution of ultrasonographic thyroid volume measurement. *Ann Med Interne* 2001;152:84-8.
45. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002;12:725-31.
46. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:365-72.
47. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrari C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, et al Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: Evidence for reduced biologic activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:989-98.
48. Alexopoulou O, Beguin CL, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adults patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:1-8.
49. Topliss DJ, Eastman CD. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust* 2004;180:186-93.
50. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J* 1949;9:555-62.
51. Nemeroff C, Simon J, Haggerty J Jr, Evans D. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-3.
52. Haggerty J Jr, Simon J, Evans D, Nemeroff C. Relationship of serum TSH. concentration and antithyroid antibodies to diagnosis and DST response in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1491-3.
53. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:215-23.
54. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.
55. Haggerty JJ Jr, Stern R, Mason G, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
56. Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:607-20.
57. Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR, Chandarana PC, Tokmakejian S. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. *J Clin Psychiatry* 1997;58:266-70.
58. Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Clin Psychiatry* 1997;58:266-70.

59. Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, Jensen JE, Fava M, Renshaw PF. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:1127-34.
60. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl A. An association between depression anxiety and thyroid function – a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:27-34.
61. Chueire VB, Silva ETB, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Geron Ger* 2003;36:281-8.
62. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:21-8.
63. Lazarus JH, Kirov G, Harris BB. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in neuropsychiatry: the comprehensive guide*. Abingdon: Informa; 2006. p. 259-70.
64. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:249-55.
65. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:227-33.
66. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-8.
67. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, Bschor T, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord* 2007;104:45-51.
68. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-13.
69. Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3232-5.
70. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34.
71. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
72. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 2002;28:1301-8.
73. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism* 2007;56:239-44.

74. Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem* 2000;275:38296-301.
75. Hama S, Kitaoka T, Shigenobu M, Watanabe A, Imura I, Seno H, et al. Malnutrition and nonthyroidal illness syndrome after stroke. *Metabolism* 2005;54:699-704.
76. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996;275:687-92.
77. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-34.

VI. Hipotireoidismo: Tratamento

Autoria:	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade Associação Brasileira de Psiquiatria Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetria
Elaboração final:	31 de agosto de 2009
Participantes:	Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD, Hetem LAB, Stein AT, Wagner HL, Nascimento DJ, Andrada NC

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: hypothyroidism; Thyroid disease; thyroidites; thyroidites autoimmune; Hashimoto disease; postpartum thyroidites; Hypothyroidism and Pregnancy; thyroid nodule; hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; Subclinical Hypothyroidism and female reproduction;

Euthyroid Sick Syndromes; depression disorder; thyrotrophs, receptors, thyrotropin; thyrotropin-releasing hormone; prolactinoma; autoantibodies; Ultrasonography; lithium; treatment; therapy (subheading).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar as melhores recomendações de tratamento e seguimento do hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico. Estudos foram analisados para as associações com outras condições: gravidez, depressão, infertilidade e síndrome do eutireoidismo doente.

CONFLITO DE INTERESSE

Ward LS: Recebeu honorários por apresentação em conferência patrocinado pelo Laboratório Aché; Sgarbi JA: Recebeu honorários por apresentação em palestra, participação em simpósios e pesquisa patrocinados pelos Laboratórios Abbott, Aché, Merck, Merck Sharp Dhome, Glaxo, Novartis, Novo,-Nordisk, Sanofi-Aventis e Takeda.

INTRODUÇÃO

Desde 1950 a Levotiroxina tem sido a droga de escolha para o tratamento do hipotireoidismo. A dose média de levotiroxina requerida para adultos é de 1,0 a 1,7 µg/kg e em idosos 1,0 a 1,5 µg/kg. Cuidados especiais devem ser observados para idosos e cardiopatas. Para monitorar o tratamento solicita-se o TSH sérico e não o hormônio tireoidiano. Quando o paciente atinge o eutireoidismo o seguimento é feito a cada seis meses ou anualmente. Uma complicação do hipotireoidismo não tratado é o coma mixedematoso, nessa condição o paciente apresenta hipotermia, bradicardia e severa hipotensão. Hipotireoidismo não tratado pode também ocasionar cardiomegalia.

1. QUAL O TRATAMENTO INDICADO PARA HIPOTIREOIDISMO? COMO INICIAR E QUAL A DOSE PLENA?

O tratamento indicado para o hipotireoidismo consiste na reposição hormonal com Levotiroxina sódica (L-T4), para a qual existem vários nomes comerciais, porém recomenda-se sempre manter o paciente com a mesma apresentação comercial, pelo menos, durante o período de ajuste de dose¹(B).

A dose em adulto jovem pode variar entre 1,2 a 1,7 µg/kg/dia e, em idosos, entre 1 a 1,5 µg/kg/dia, estando a dose de reposição plena média em torno de 112 ± 19 µg/dia^{2,3} (B).

A etiologia do hipotireoidismo pode influenciar o valor da dose necessária de levotiroxina. Pacientes cujo hipotireoidismo é resultante de tireoidite crônica autoimune, tireoidectomia total e gestante podem necessitar de doses mais altas de levotiroxina. Assim, a dose inicial de levotiroxina vai variar bastante no mesmo paciente ou entre pacientes diferentes, em função da idade, peso, condição cardíaca, gravidade e duração do hipotireoidismo⁴(D) Em especial, pacientes geriátricos e, aqueles com antecedentes de doença cardiovascular, recomenda-se iniciar o tratamento mais lentamente com dose de 12,5-25 µg/dia durante 3-4 semanas⁵(D), aumentando em 25 µg a cada quatro semanas até atingir a dose suficiente para normalização do TSH²(B). Importante notar que os idosos requerem doses menores para normalização do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, o que nem sempre está relacionado a uma melhora clínica evidente⁶(B).

Recomendação:

Pode-se começar o tratamento de hipotireoidismo com a reposição de levotiroxina sódica na dose de 1,5 µg/kg/dia no adulto jovem e 1 µg/kg/dia total no idoso hígido abaixo dos 65 anos (sem antecedentes de cardiopatia³(B). Nos idosos acima de 65 anos e/ou com antecedentes cardiovasculares pode-se iniciar cautelosamente com a dose de 12,5-25 µg total dia, aumentando somente 25 µg a cada quatro semanas até a dose suficiente para normalização do TSH²(B).

2. APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO, QUANDO SOLICITAR NOVO EXAME E QUAL SOLICITAR?

A medida do TSH sérico só deve ser solicitada para avaliar a reposição hormonal após seis semanas de início do tratamento regular, todavia, na prática ambulatorial é frequente esperarmos dois meses para uma nova reavaliação e subseqüente reajuste de dose⁵(D).

Nos pacientes idosos, devido ao maior risco de desenvolver angina ou cardioarritmia, o reajuste de dose deve ser feito de forma mais cautelosa⁴(D). Além disso, os idosos hipotireóides frequentemente normalizam o TSH com doses menores de levotiroxina - do que os adultos; recomendando-se, portanto, dose mais baixa, com retorno para reavaliação entre 4-6 semanas⁶(B). O TSH deve estar entre 0,3 e 3,0 µIU/ml⁶(B).

Quando o nível de TSH estiver na faixa normal, deve-se estabelecer o controle médico e laboratorial pelo menos a cada ano⁷(D).

Recomendação:

Reavaliar com a medida de TSH a reposição com hormônio tireoidiano depois de no mínimo seis semanas⁵(D) e somente quando assegurada a tomada diária regular de levotiroxina. Quando o nível de TSH estiver normalizado, deve-se estabelecer o controle médico e laboratorial anual⁷(D).

3. COMO ACOMPANHAR O TRATAMENTO DO PACIENTE HIPOTIREOIDEO?

Em geral, a reposição hormonal não impõe dificuldades na maioria dos pacientes, desde que bem orientado quanto à necessidade do uso contínuo da Levotiroxina. O diálogo com esclarecimento fisiopatológico do hipotireoidismo, assim como de seu curso natural é fundamental para se manter uma boa aderência ao tratamento. Além disso, a disponibilidade de levotiroxina em diversas doses (apresentação em comprimidos individualizados) facilitou muito a adesão, pois garante qualquer necessidade específica de dose⁴(D).

A queixa de intolerância à reposição hormonal é infrequente. Em cada retorno do paciente, deve-se realizar um exame físico apropriado, além da solicitação da dosagem hormonal de controle⁸(D). Deve-se estar atento para a superposição do hipotireoidismo com outras doenças autoimunes (vitiligo, diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico) no curso natural da doença, assim como das medidas gerais de avaliação clínica recomendadas no programa de saúde do adulto⁸(D).

Recomendação:

Em cada retorno do paciente, deve-se realizar um exame físico apropriado, além da solicitação da dosagem hormonal de controle. Neste acompanhamento deve-se estar atento à possibilidade de aparecimento de outras doenças autoimunes, devido à frequente associação.

4. QUAIS OS CUIDADOS QUE DEVEM SER TOMADOS NA ADMINISTRAÇÃO DA LEVOTIROXINA?

Poderá haver interferência da alimentação sobre a absorção da levotiroxina (L- T4) e, portanto, a tomada regular em jejum ao acordar deve ser recomendada, pelo menos 30 minutos antes do café da manhã, para garantir uma boa absorção do hormônio e estabelecer uma rotina. Recomenda-se pelo menos com quatro horas de antecedência em relação à tomada de outras medicações ou vitaminas²(B).

A absorção da levotiroxina pode ser afetada por doença de má absorção, pela idade do paciente³(B) e por algumas drogas, como colestiraminas, sulfato ferroso, cálcio, e alguns antiácidos que contém hidróxido de alumínio⁹(B). Drogas como anticonvulsivantes, rifampicina e sertralina¹⁰(B) podem acelerar o metabolismo da levotiroxina, e neste caso, a dose precisa ser ajustada.

Pacientes idosos ou com elevado risco cardiovascular devem ser inicialmente tratados com baixas doses de levotiroxina, de 12,5 a 25 µg/dia¹¹(D).

Aproximadamente 20% dos pacientes sob uso de levotiroxina têm níveis baixos ou suprimidos do TSH sérico¹²(B), indicando uma dose excessiva. Dados do estudo de Framingham sugerem que um caso de fibrilação atrial pode ocorrer para cada 114 pacientes tratados com excessivas doses de levotiroxina¹³(B). A terapia supressiva com levotiroxina também está associada com significativa perda de massa óssea em mulheres pós-menopausadas^{14,15}(A). Para evitar efeitos adversos associados ao hipertratamento, recomenda-se manter níveis séricos do TSH dentro dos seus limites da normalidade¹¹(D).

Recomendação:

A administração de levotiroxina (L-T4) necessita de cuidados especiais: tomada regular em jejum ao acordar, com pelo menos 30 minutos antes do café da manhã, mantendo quatro horas

de diferença entre sua tomada e outras medicações ou vitaminas²(B). A absorção é afetada por doença de má absorção, idade do paciente³(B) e por algumas drogas^{9,10}(B); neste caso, a dose precisa ser ajustada.

Recomenda-se evitar nível baixo ou suprimido do TSH sérico¹²(B), pois isto indica dose excessiva, aumentando o risco de fibrilação atrial¹³(B) e de perda de massa óssea em mulheres menopausadas¹⁵(A).

5. EXISTE BENEFÍCIO NA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA (T4) ASSOCIADO A TRI-IODOTIRONINA (T3)?

A levotiroxina sódica (L-T4) tem sido a droga de escolha para o tratamento do hipotireoidismo¹⁶⁻¹⁸(A), embora 20% da secreção hormonal tireoidiana fisiológica seja de T3.

A dose de L-tiroxina necessária para normalizar o TSH é muitas vezes suprafisiológica e alguns pacientes persistem sintomáticos, o que sugere necessidade de reposição da fração circulante do T3 secretada pela glândula tireóide. Avaliou-se estudos randomizados que compararam a eficácia do tratamento do hipotireoidismo em monoterapia com L-tiroxina vs. tratamento combinado de T4-T3¹⁶⁻¹⁸(A). Efeitos na qualidade de vida, função cognitiva, parâmetros psicométricos e no perfil lipídico foram avaliados. Nenhum benefício adicional do tratamento combinado T4-T3 comparado a monoterapia com L-T4 foi encontrado em nenhuma das metanálises¹⁶⁻¹⁸(A).

Recomendação:

Não há benefício na administração de T4 associado com T3. A monoterapia com L-T4 deve permanecer como tratamento de escolha para o hipotireoidismo¹⁸(A).

6. QUANDO TRATAR O HIPOTIREODISMO SUBCLÍNICO E QUAL O BENEFÍCIO DO TRATAMENTO?

O tratamento de reposição do hipotireoidismo subclínico (hipoSC) com L-T4 pode ser benéfico para impedir a progressão da doença subclínica ao hipotireoidismo instalado em pacientes com concentrações séricas do TSH superior a 10 mIU/L e com anticorpos antitireoidianos positivos, especialmente em mulheres e naqueles com idade superior a 55 anos^{19,20}(B).

Há controvérsias no tratamento do hipotireoidismo subclínico em pacientes com níveis séricos do TSH entre 4,5 e 10 mIU/L. Um painel de especialistas capitaneado por três sociedades científicas norte-americanas recomendou o seguimento sem tratamento farmacológico desses pacientes com reavaliações semestrais ou anuais⁷(D). No entanto, o tratamento poderia ser considerado em pacientes com anticorpos tireoidianos positivos, uma vez que está associada com maior risco de progressão a doença clínica²¹(A) e em pacientes com dislipidemia, pois a terapia com L-T4 em pacientes com hipotireoidismo subclínico associou-se com redução dos níveis séricos do colesterol total, do colesterol LDL e com melhora da função endotelial^{22,23}(A).

A presença de risco cardiovascular elevado deve ser ponderada no momento do julgamento clínico. O hipotireoidismo subclínico tem sido associado com maior risco de doença coronariana e mortalidade^{24,25}(A), mas este risco parece estar restrito a pacientes relativamente jovens, com menos de 65 anos²⁶(A). Em pacientes idosos, concentrações séricas do TSH < 10 mIU/L associaram-se com menor risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade²⁶(A). Assim, pacientes com risco cardiovascular elevado e com menos de 65 anos poderiam se beneficiar do tratamento do hipotireoidismo subclínico, mas não há estudos randomizados e controlados sobre os efeitos da terapia de reposição com L-T4 na mortalidade ou morbidade cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Pacientes com mais de 65 anos e com TSH entre 4,5 e 10 mIU/L devem manter-se sem tratamento farmacológico, com reavaliações semestrais ou anuais⁷(D).

O hipotireoidismo subclínico é duas a três vezes mais frequente nos portadores de hipercolesterolemia, além do nível de colesterol total ser ligeiramente elevado nestes pacientes. A terapia de substituição do hormônio da tireóide nos pacientes com o hipotireoidismo subclínico, restaurando os níveis de TSH ao normal, diminuiu o colesterol total por 0,4 mmol/l (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,2-0,6 mmol/l), independente do nível inicial do colesterol, sem mudança significativa no nível do HDL. Esta diminuição é pequena, o que faz com que o nível plasmático de colesterol permaneça elevado na maioria de pacientes, que necessitarão de tratamento adicional e específico para a dislipidemia²⁷(A).

Compararam-se os efeitos da terapia de reposição com hormônios tireoidianos (L-T4 e/ou T3) ao placebo ou a nenhum tratamento. Dados extraídos sobre a qualidade de vida e sintomas relacionados ao hipotireoidismo subclínico não demonstraram diferença significativa entre placebo e droga ativa²⁸(A).

Recomendação:

Recomenda-se tratamento para pacientes com hipotireoidismo subclínico persistente e com níveis séricos de TSH ≥ 10 mIU/L¹⁹(B).

Em pacientes com níveis séricos do TSH < 10 mIU/L, o tratamento deve ser considerado na presença de anticorpos positivos²¹(A), de dislipidemia²³(A), de risco cardiovascular elevado²⁴(A) ou quando há sintomas associados ao hipotireoidismo²¹(A). Nestas condições, o hipotireoidismo subclínico deve ser tratado, pois é associado com maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade, principalmente em pessoas com menos de 65 anos²⁴(A).

Recomenda-se para pacientes com níveis séricos do TSH < 10 mIU/L, mas sem comorbidades e em idosos maiores de 65 anos, seguimento sem tratamento farmacológico com reavaliações semestrais ou anuais⁷(D).

7. QUAL A DOSE DE LEVOTIROXINA UTILIZADA DURANTE O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO?

Todos pacientes com hipotireoidismo subclínico com indicação para tratamento (TSH ≥ 10 mIU/L) ou para aqueles com TSH sérico $> 4,5 < 10$ mIU/L, para os quais a opção de tratamento é feita, devem ser tratados com L-T4, pois não há evidência de benefício da terapia combinada com T3 e T4^{16,18}(A).

Doses pequenas, entre 25 e 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$, são geralmente suficientes²⁹(B). Ajustes devem ser feitos após 6 – 8 semanas objetivando-se manter os níveis séricos do TSH dentro dos valores de referência da normalidade⁷(D).

Não há evidência de benefício na manutenção de níveis séricos do TSH na metade inferior da referência da normalidade. Hipertireoidismo subclínico exógeno por doses excessivas de L-T4 deve ser evitado, principalmente em pacientes idosos, pelo elevado risco de fibrilação atrial¹³(B). Alcançado o alvo para o TSH, reavaliações semestrais ou anuais para ajustes de dose devem ser programadas⁷(D).

Recomendação:

Recomendam-se doses pequenas de L-T4 para tratamento de hipotireoidismo subclínico, entre 25-50 $\mu\text{g}/\text{dia}$, pois estas doses geralmente são suficientes para normalizar os níveis do TSH²⁹(B).

Não há evidência de benefício na manutenção de níveis séricos de TSH na metade inferior da referência de normalidade¹³(B). É necessário evitar doses excessivas de L-T4, pelo risco de fibrilação atrial¹³(B).

8. O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO DEVE SER TRATADO NA GESTAÇÃO?

Mulheres com hipotireoidismo subclínico (hipoSC) deverão ser tratadas na gestação, pois efeitos adversos têm sido observados nesta condição para a mãe e para o feto.

Observa-se duas a três vezes mais abortamentos e partos prematuros em gestantes com hipoSC^{30(A)}^{31(B)}. Há redução importante de partos prematuros até em mulheres eutireoidianas com anticorpos antiperoxidase tireoidiana (ATPO) positivos que são tratadas com L-T4 em comparação com as que apresentam anticorpos positivos e que não recebem este tratamento e que evoluem com uma gradual alteração hormonal condizente com hipo SC^{32(B)}.

Complicações fetais também foram observadas, com incidência maior da síndrome da angústia respiratória no neonato^{31(B)}. Além disto, os hormônios tireoidianos são determinantes para o desenvolvimento cerebral e suas deficiências podem causar déficits na diferenciação e migração dos neurônios, nos crescimentos axonal e dendrítico, na formação de mielina e na sinaptogênese. Estes riscos e efeitos adversos ocorrem em fetos de gestantes com hipotireoidismo declarado^{33(B)}, entretanto não está comprovado se as gestantes que apresentam hipoSC sofrem o mesmo risco. Considerando os benefícios em relação aos potenciais riscos para o desenvolvimento neurológico do concepto, o tratamento com L-T4 é recomendado nas gestantes com hipoSC^{33(B)}.

Recomendação:

Recomenda-se o tratamento com L-T4 nas gestantes com hipotireoidismo subclínico, para evitar trabalhos de parto prematuros e abortamentos^{30(A)}, síndrome da angústia respiratória do neonato^{31(B)} e alterações no desenvolvimento neurológico do concepto^{33(B)}.

9. GESTANTE PREVIAMENTE HIPOTIREOIDIANA NECESSITA ALTERAR A DOSE DE LEVOTIROXINA? QUAL O NÍVEL DE TSH DESEJADO NA GESTAÇÃO E COMO ACOMPANHAR O PACIENTE?

As necessidades de L-T4 na mulher hipotireoidiana aumentam na gestação e as razões para isto são: 1. aumento da TBG induzida pelo estrógeno; 2. alteração no volume de distribuição (para a unidade feto-placentária e fígado); 3. aumento da degradação placentária de T4.

Existem controvérsias quanto ao melhor manejo da gestante previamente hipotireoidiana, quanto à dose de L-T4.

Alguns estudos argumentam que estas gestantes não requerem ajustes na dose ^{34(B)}, enquanto outros afirmam que reajustes de 20-60% na dose de L-T4 são necessários^{35-37(B)}. Outros recomendam um aumento empírico de 30% na dose de L-T4 no 1º trimestre e de 48% por volta da 16-20ª semana de gestação^{38(B)}.

As pacientes com hipotireoidismo após tratamento cirúrgico de carcinoma tireoidiano requerem doses maiores de L-T4, no sentido de manter os níveis de TSH abaixo da faixa da normalidade. Quando grávidas, estas mulheres deverão manter os níveis de TSH supressos (0,1 µU/ml) sem induzir os sintomas de hipertireoidismo clínico. As concentrações de T4 livre deverão estar no limite superior da normalidade ou discretamente mais elevadas^{39(D)}.

Recomendação:

A etiologia do hipotireoidismo determina a magnitude dos ajustes dos hormônios tireoidianos durante a gravidez^{37(B)}. Grávidas após tireoidectomia por câncer de tireóide devem manter o TSH supresso, sem induzir sintomas de hipertireoidismo clínico^{39(D)}.

Apesar das controvérsias na literatura sobre a necessidade ou não de ajuste da dose do L-T4, recomenda-se que a dose deva ser incrementada no início da gestação e este aumento chegará a 30-50% da dosagem habitual. As doses deverão ser ajustadas rapidamente para atingir concentrações de TSH inferiores a 2,5 µU/ml ainda no 1º trimestre, mantendo este alvo durante toda a gestação^{39(D)}.

10. COMO TRATAR A GESTANTE QUE DESCOBRE O HIPOTIREOIDISMO DURANTE A GESTAÇÃO?

As mulheres, cujo diagnóstico tiver sido estabelecido durante a gestação, necessitam de normalização o mais rápido possível do quadro, com dose recomendada de L-T4 para o início da terapia de 2,0-2,4 µg/Kg/dia (ao invés da dose habitual de 1,2 a 1,7 µg/kg/dia). Os testes de função tireoidiana deverão ser realizados a cada 30-40 dias durante a gestação. A dose deve ser ajustada para alcançar valores de TSH < 2,5 µU/mL no 1º trimestre e < 3,0 µU/mL no 2º ou 3º trimestres³⁹(D).

Após o parto, a dosagem de L-T4 deverá ser reduzida para os níveis pré-gestacionais e o TSH deve ser reavaliado aproximadamente após 6 a 8 semanas⁴⁰(D). Deve ser lembrado que mulheres com evidências de autoimunidade tireoidiana têm maior risco de desenvolverem Tireoidite Pós-Parto, uma síndrome que pode justificar diferenças nas necessidades de L-T4 em relação às utilizadas no período pré-gestacional. Sendo assim, é importante monitorar a função tireoidiana nestas mulheres até seis meses após o parto³⁹(D).

Recomendação:

Se o diagnóstico do hipotireoidismo for realizado na gestação, a função tireoidiana deverá ser normalizada o mais rapidamente possível³⁹(D). A dose inicial recomendada de L-T4 para o início da terapia é de 2,0 a 2,5 µg/Kg/dia. Deve ser ajustada para alcançar valores de TSH < 2,5 µU/mL no 1º trimestre e < 3,0 µU/mL no 2º ou 3º trimestres³⁹(D). Deve-se reduzir o L-T4 após o parto e reavaliar o TSH em 6 a 8 semanas⁴⁰(D). É necessário fazer a monitorização da função tireoidiana até o sexto mês após o parto³⁹(D).

11. QUAL A INTERAÇÃO DA LEVOTIROXINA COM MEDICAMENTOS E ALIMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ?

Muitas mulheres utilizam o sulfato ferroso e/ou cálcio, leite de soja durante a gestação. Essas substâncias formam complexos insolúveis com a tiroxina e reduzem a absorção do medicamento. Desta forma, é importante frisar que a ingestão destas medicações ou substâncias deverão ser feitas com intervalo de, no mínimo, duas horas³⁴(B).

Recomendação:

Na gestação, a ingestão de medicamentos contendo ferro e/ou cálcio ou do leite de soja deverá ser feita com intervalo de no mínimo duas horas da ingestão da tiroxina, para não reduzir a absorção de L-T4³⁴(B).

12. QUAL O RISCO DE UMA GESTANTE APRESENTAR A TIREOIDITE PÓS-PARTO? QUANDO SUSPEITAR DESTE DISTÚRPIO? COMO SE TRATAR A TIREOIDITE PÓS-PARTO?

A Tireoidite Pós Parto (TPP) é um distúrbio autoimune que cursa com a presença de hipertireoidismo e/ou hipotireoidismo durante o período pós-parto em mulheres que foram eutiroidianas previamente ou durante a gestação. Sua prevalência varia de 1,1 a 21,1% das gestações⁴¹(D), sendo três vezes maior na gestante com diabetes mellitus tipo 1 do que na população geral⁴²(D).

A TPP está associada à presença de autoanticorpos antitireoidianos dirigidos contra a peroxidase tireoidiana (ATPO) e tireoglobulina (anti-Tg). Os títulos destes anticorpos são elevados no 1º trimestre e têm o menor valor no 3º trimestre, voltando a se elevar após o parto. O risco de uma paciente que apresenta títulos elevados de ATPO desenvolver a doença é de 40-60%⁴³(A).

O caso clássico de TPP é a ocorrência no período pós-parto de hipertireoidismo seguido de hipotireoidismo transitório e a volta para ao eutireoidismo no final de um ano após o parto. A

fase tireotóxica sempre precede o hipotireoidismo. Tipicamente a fase tireotóxica ocorre de 1-6 meses pós-parto e dura 1 a 2 meses. Esta fase é seguida pelo hipotireoidismo no período de 4 meses a 1 ano pós-parto e dura de 4-6 meses. A maioria das mulheres fica eutireoidiana um ano após o parto. Vinte por cento das mulheres têm recorrência da TPP em outras gestações e também o risco de hipotireoidismo, em longo prazo, é em torno de 20%. As pacientes podem também não apresentar ambas as fases⁴³(A).

Depressão ocorre com frequência em mulheres na fase hipotireoidiana do processo, o que justifica a avaliação da função tireoidiana com a determinação de TSH em mulheres com depressão pós-parto. A triagem para o distúrbio deverá ser realizada 3 e 6 meses após o parto com a determinação do TSH nestas gestantes⁴⁰(D).

A fase tireotóxica é transitória. Beta-bloqueadores podem ser utilizados para controlar a taquicardia. Se a fase persistir por mais meses, possivelmente a paciente pode ter desenvolvido a doença de Graves, a qual se manifestou no período pós-parto⁴¹(D).

Terapia com L-T4 deve ser utilizada na fase hipotireoidiana, se apresentarem TSH > 10 μ U/ml (ou TSH entre 4 – 10 μ U/ml e desejem engravidar novamente) e empiricamente continuada por 6-8 meses, quando então deverá ser suspensa e o TSH reavaliado em 3-4 semanas para se assegurar do retorno da função tireoidiana ao normal⁴¹(D).

Recomendação:

Recomenda-se o tratamento da fase hipotireoidiana após Tireoidite pós Parto (TPP) em pacientes sintomáticas ou que apresentarem TSH > 10 μ U/ml, ou que apresentem TSH entre 4-10 μ U/ml e que desejem engravidar⁴¹(D). Na fase tireotóxica, geralmente transitória, β -bloqueadores podem ser utilizados para controlar a taquicardia⁴¹(D). Recomenda-se a avaliação da função tireoidiana com a determinação de TSH em mulheres com depressão após o parto, frequentemente associada à fase hipotireoidiana da TPP⁴⁰(D).

Não existem dados suficientes para que se recomende a triagem de gestantes quanto a TPP. Entretanto, ela deve ser considerada em gestantes que apresentam anticorpo-antiperoxidase positivo⁴³(A) e em gestantes com Diabetes Mellitus tipo1, três a seis meses após o parto⁴²(D).

13. NOS CASOS DE INFERTILIDADE E HIPOTIREOIDISMO SUBCLINICO QUAL A MELHOR CONDUTA?

O tratamento das disfunções tireoidianas pode normalizar as alterações menstruais e com isto a fertilidade. Na mulher infértil, a prevalência de autoimunidade tireoidiana é maior quando comparada com as férteis de mesma idade, especialmente quando apresentam endometriose⁴⁴(B) e ovários policísticos⁴⁵(B).

Investigando infertilidade em casais, causas específicas foram encontradas em 45% das mulheres, decorrentes de disfunção ovariana (59%), doença tubária (30%) e endometriose (11%). Em mulheres portadoras de endometriose observa-se alterações de TSH, porém não significativas quando comparadas às mulheres saudáveis pareadas por idade. A prevalência de 29% de anticorpos anti-tireoglobulina positivos foi significativa, com RR de infertilidade feminina de 2,25 (IC95% 1,02 -5,12) com $p < 0,045$ e RR de infertilidade relacionada à endometriose de 3,57 (IC 95% 1,09 – 11,8) com $p < 0,036$. Existe relação de risco de infertilidade feminina relacionada com presença de anticorpos anti-tireoglobulina positivos e disfunção tireoidiana, principalmente hipotireoidismo. A dosagem de TSH, T4L e anticorpos deve ser realizada na investigação de causas de infertilidade feminina, principalmente em mulheres portadoras de endometriose⁴⁴(B).

Mulheres portadoras de ovários policísticos têm prevalência três vezes maior de tireoidite autoimune quando comparada a mulheres jovens pareadas por idade. Nestas mulheres, temos aumento do TSH em 10,9% dos casos ($p < 0,001$), 26,9% de anticorpos anti-tireoperoxidase (ATPO) positivos ($p < 0,001$) e 42,3% de hipocogenicidade à ultrassonografia ($p < 0,001$)⁴⁵(B).

Pacientes com hipotireoidismo subclínico tem regulação do eixo da prolactina alterado e esta alteração é restaurada com o tratamento com levotiroxina, o que pode contribuir para correção da infertilidade feminina⁴⁴(B). O tratamento do hipotireoidismo subclínico não corrige infertilidade por insuficiência de corpo lúteo nem por doença tubária⁴⁴(B).

Recomendação:

Os autoanticorpos devem ser solicitados para todas as mulheres inférteis, principalmente se apresentarem endometriose⁴⁴(B) e ovários policísticos⁴⁵(B).

14. EM CASO DE HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO ASSOCIADO À DEPRESSÃO, QUAIS PACIENTES DEVEM SER TRATADOS?

O uso de T3 como estratégia de potencialização do efeito terapêutico dos antidepressivos em casos de depressão refratária é proposto há anos, porém há poucos estudos controlados sobre o assunto⁴⁶⁻⁴⁸(B) ⁴⁹(C).

O STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), estudo que envolveu 4.000 adultos que não responderam adequadamente ao tratamento de depressão não-psicótica grave com vários medicamentos utilizados sequencialmente, mostrou remissão da depressão em 25% dos 75 indivíduos que usaram T3 por até 14 semanas em dose de 25 a 50 µg/dia⁴⁷(B). Doses maiores (13 µg–188 µg, média de 90,4 µg/dia) foram estudadas em indivíduos com alterações de humor resistentes a uma série de drogas antidepressivas e mostrou melhora em 84% e remissão em 33% dos pacientes⁴⁸(B).

No entanto, não há evidência de efetividade no tratamento de sintomas depressivos com hormônio tireoidiano em indivíduos com hipotireoidismo subclínico⁵⁰(A).

Recomendação:

Pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico devem ser tratados como já descrito anteriormente, porém esse tratamento não é efetivo para correção dos sintomas depressivos associados, nos casos de existência da comorbidade⁵⁰(A).

O uso de T3 como potencializador da eficácia terapêutica dos antidepressivos em pacientes com depressão refratária não é consensual, mas resultados preliminares indicam que o índice de remissão com esta prática pode atingir 25%⁴⁷(B) até 33%⁴⁸(B).

15. DEVE SE TRATAR A SÍNDROME DO EUTIREOIDISMO DOENTE?

Apesar dos níveis baixos de T3 e T4, nível elevado de rT3 e ausência de elevação do nível de TSH sérico nestes pacientes, tem se considerado que na síndrome do eutireoidismo doente (SDE) não exista uma hipofunção tireoidiana, portanto não há indicação de reposição de hormônio tireoidiano (HT)⁵¹(B).

Observam-se alguns benefícios na função miocárdica na utilização de T3 em pacientes cardíacos em tratamento intensivo⁵²⁻⁵⁴(A). Alguns autores observaram que em pacientes SDE a infusão de TRH (1 µg/kg por h) isoladamente ou em combinação com outros neurotransmissores (GHRH, GHRP-2, GNRH) restaura a resposta do eixo hipofisário-tireoidiano elevando os níveis de HT, o que sugere um comprometimento da resposta hipotalâmica no SDE⁵⁵(B).

No entanto, nos pacientes SDE a conduta clínica mais difundida é de não reposição hormonal (hipotalâmica ou tireoidiana) e estimular o tratamento da patologia de base, pois com a melhora clínica da doença grave, os níveis de HT se restabelecem⁵¹(B).

Recomendação:

Na SDE estimula-se o tratamento da etiologia desencadeante do quadro clínico grave e não há necessidade de reposição de hormônio tireoidiano, pois após o restabelecimento do quadro clínico grave, os níveis de HT voltam à normalidade⁵¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care* 2009;15:450-6.
2. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.
3. Hay MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994;4:55-64.
4. Allahabadia A, Razvi S, Abraham P, Franklyn J. Diagnosis and treatment of primary hypothyroidism. *BMJ* 2009;338:b725.
5. Guha B, Krishnaswamy G, Peiris A. The diagnosis and management of hypothyroidism. *South Med J* 2002;95:475-80.
6. Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, Wehmann RE, Davis PJ. Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144:1752-4.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cohin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
8. Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-71.
9. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-5.
10. Liewendahl K, Helenius T, Majuri H, Ebeling P, Ahlfors UG. Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs on iodothyronines in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:767-74.
11. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
12. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993;43:107-9.
13. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulation hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
14. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6
15. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4278-89.

16. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4946-54.
17. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodotironine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-99.
18. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics* 2007;48:379-84.
19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-26
20. Diez JJ, Iglesias P. spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-97.
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
22. Monzani F, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
23. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23.
24. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125:41-8.
25. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
26. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
27. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643-9.
28. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3)CD003419.

29. Fatourechi V, Iankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH, Klee GG. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc* 2003;78:554-60.
30. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351-7.
31. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
32. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
33. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
34. Chopra IJ, Baber K. Treatment of primary hypothyroidism during pregnancy: Is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism* 2003;52:122-8.
35. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91-6.
36. Vieira Neto L, De Almeida CA, Da Costa SM, Vaisman M. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:138-41.
37. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19:269-75.
38. Alexander EK, Marqusee E, Lawrance J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.
39. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-36, vii. Review.
40. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol* 2007;92:S1-47.
41. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:213-24. Review.
42. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:303-16.
43. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610-5.

44. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12:997-1001.
45. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
46. Abraham G, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord* 2006;91:211-5.
47. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-30.
48. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord* 2009;116:222-6.
49. Łojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord* 2007;103:253-6.
50. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.
51. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
52. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996;275:687-92.
53. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-34.
54. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522-7.
55. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:309-19.

VII. Imunodeficiências Primárias: Diagnóstico

Autoria: Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Sociedade Brasileira de Pediatria

Participantes: Silva AR, Sarinho E, Borges W, Burns D, Vieira SE

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias MEDLINE e Scielo, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH TERMS): Immunologic deficiency syndrom, severe combined immunologic deficiency, immunoglobulins, signs and symptoms, bronchiectasis, pneumonia, leukocytes count, autoimmunity, giardiasis, IgA deficiency, chronic mucocutaneous candidiasis, BCG vaccine, complement system proteins, nitroblue tetrazolium e ainda como “subheading”: diagnosis, prognosis, genetics, diagnostic use e complications. Além dos Mesh terms citados, foi utilizado o termo “Primary immunodeficiency”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Abordar as principais manifestações clínicas e os exames laboratoriais que podem contribuir para o diagnóstico das IDP.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado – parcial.

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDP) são patologias genéticas que têm como principal característica alterações das funções do sistema imune, levando a maior suscetibilidade às infecções de repetição, doenças auto-imunes e neoplasias. Na maioria dos casos os sintomas clínicos das IDP iniciam-se na infância, sendo importante a atuação dos pediatras na suspeita de tais patologias. Embora sua real prevalência ainda seja desconhecida, estima-se uma incidência de um caso em 2.000 a 10.000 nascidos vivos, o que as torna tão frequentes quanto doenças cujo diagnóstico é realizado por triagem neonatal, como fenilcetonúria (1/14000) e hipotireoidismo (1/5.000). Conhecer as principais manifestações clínicas e exames laboratoriais contribui para o diagnóstico precoce e melhor prognóstico das IDP.

1. O DIAGNÓSTICO PRECOCE PODE ALTERAR O PROGNÓSTICO DA IDP?

A apresentação clínica destas doenças é muito variável, desde pacientes quase assintomáticos até aqueles com patologias graves. Profissionais médicos das diversas especialidades são frequentemente pouco informados sobre a apresentação clínica das IDP e, como consequência, muitos pacientes morrem ou permanecem sem tratamento por vários anos. Em estudo de série de casos, a idade média de aparecimento de sintomas na IDP foi de 2,5 anos e a idade média do diagnóstico de sete anos¹(C). A análise de crianças com imunodeficiência primária humoral mostra atraso médio de quatro anos no diagnóstico em 62% dos casos (55 em 89 pacientes), sendo que o tempo de retardo de diagnóstico varia muito entre as regiões estudadas²(B).

O diagnóstico precoce das IDP é essencial para redução da morbidade e mortalidade relacionadas com estas patologias. Pacientes com imunodeficiência humoral que apresentam pneumonias de repetição evoluem com bronquiectasias ou doenças pulmonares crônicas. Na análise de crianças com idade média de cinco anos e nove meses ao diagnóstico de bronquiectasias, cerca de 10% apresentaram imunodeficiências³(C). Pacientes portadores de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) não diagnosticados evoluem para óbito no primeiro ano de vida. A identificação precoce e o tratamento eficiente das IDP são pontos chaves para sobrevivência e melhor qualidade de vida dos pacientes imunodeficientes, modificando de maneira decisiva o prognóstico destas doenças⁴(C).

Recomendação:

O diagnóstico precoce das IDP é recomendado para redução da morbidade e mortalidade associadas a estas doenças. Atualmente, observa-se que ocorre atraso de anos no diagnóstico da IDP²(B)⁴(C).

2. AS INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES (IVAS) DE REPETIÇÃO SUGEREM O DIAGNÓSTICO DE IDP?

Devido à grande frequência de IVAS (infecções das vias aéreas superiores) em crianças e devido à baixa gravidade na maioria dos casos, as IVAS de repetição como sintomas isolados não sugerem o diagnóstico de IDP. Pacientes com imunodeficiências apresentam uma maior frequência de pneumonias e otite média aguda (OMA), enquanto que as IVAS se apresentam de forma equivalente entre os pacientes com comprometimento do sistema imune e os imunocompetentes. Entre 67 crianças encaminhadas para uma unidade de imunologia com história de infecções de vias aéreas de repetição, a ocorrência de infecções de vias aéreas foi semelhante nos grupos com e sem imunodeficiência humoral (aproximadamente 70% em ambos os grupos)⁵(B).

Recomendação:

As IVAS de repetição como sintomas isolados e sem complicações (OMA, sinusite e pneumonia) não sugerem o diagnóstico de IDP⁵(B)

3. PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO SUGEREM O DIAGNÓSTICO DE IDP?

As manifestações respiratórias de repetição são as mais frequentes entre os imunodeficientes, sendo a pneumonia e a otite média aguda as infecções mais comuns⁵(B). Considera-se pneumonia de repetição quando ocorre mais que dois episódios em um mesmo ano ou mais que três episódios em qualquer época, com melhora radiológica entre os episódios. No entanto, mesmo a pneumonia sendo uma infecção comum nos imunodeficientes, apenas cerca de 10% de crianças com pneumonia de repetição têm imunodeficiências, indicando que a infecção é um indicador não específico destas patologias⁶(B).

Recomendação:

É recomendada a investigação diagnóstica de imunodeficiências em pacientes com diagnóstico de pneumonias de repetição^{5,6}(B).

4. A MONILÍASE ORAL PERSISTENTE OU RECORRENTE NO LACTENTE DEVE SER SEMPRE INVESTIGADA LABORATORIALMENTE PARA AFASTAR DIAGNÓSTICO DE IDP (OU SCID – IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE)?

A monilíase oral é de ocorrência comum nos lactentes, principalmente no período neonatal até os três meses de vida, muitas vezes associada à candidíase perineal, com curta duração e com boa resposta aos tratamentos convencionais. São poucos os estudos avaliando a ocorrência de monilíase crônica na IDP. Relatos de casos salientam a importância da monilíase mucocutânea crônica em pacientes com deficiência seletiva de anticorpos⁷(C).

Recomendação:

Recomenda-se a investigação de IDP em lactentes com monilíase apenas quando se tratar de monilíase mucocutânea crônica⁷(C).

5. EM CASOS DE BCG-ITE, A INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL AUMENTA AS CHANCES DE DIAGNÓSTICO DE IDP?

Complicações graves, como a disseminação do bacilo vacinal (BCG-ite) com manifestações pulmonares e extrapulmonares pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos, podendo levar às doenças graves ou até ao óbito⁸(C). Em coorte histórica de pacientes menores de 10 anos hospitalizados, de 1995 a 2004, com BCG-ite disseminada e confirmação histopatológica de doença por micobateria, cinquenta e nove por cento dos pacientes foram associados à imunodeficiência, especialmente SCID, doença granulomatosa crônica e deficiência de imunidade celular pura. A mortalidade foi alta (59%) caracterizando a falta de resposta a terapêutica⁹(B). Em relato de quatro casos de crianças brasileiras com IDP que desenvolveram BCG-ite grave, os diagnósticos foram de SCID, doença granulomatosa crônica, defeitos de quimiotaxia e imunodeficiência celular¹⁰(C).

Recomendação:

É recomendada a investigação laboratorial de IDP em pacientes que desenvolvam complicações graves da vacina BCG, como a disseminação do bacilo vacinal⁹(B).

6. A HISTÓRIA FAMILIAR DE IDP CONTRAINDICA A VACINA BCG-ID NA CRIANÇA?

Doenças disseminadas após aplicação de vacinas com microrganismos atenuados em pacientes imunocomprometidos são descritos na literatura⁹(B)¹⁰(C). As imunodeficiências primárias são doenças genéticas com diferentes tipos de herança, portanto a história familiar pode ser positiva ou suspeita de IDP¹¹(C).

Recomendação:

Para minimizar o risco de BCG-ite grave é recomendável que nos casos de história familiar positiva para IDP ou suspeita, a vacina BCG - id seja adiada até que seja afastada a possibilidade de IDP⁹(B).

7. AS GIARDÍASES PERSISTENTES E DE DIFÍCIL CONTROLE SÃO FREQUENTES EM PORTADORES DE DEFICIÊNCIA DE IGA?

A IgA faz parte da imunidade das mucosas e por esta razão sua deficiência está associada a infecções principalmente nos tratos digestivo e respiratório. Define-se como deficiência seletiva de IgA (DIgA) a concentração de IgA sérica inferior a 7mg/dL em crianças com idade acima de quatro anos que apresentam concentrações normais de IgG e IgM, produção normal de anticorpos e ausência de alterações na imunidade celular. A deficiência de IgA é a mais comum das IDP com uma frequência variável, desde 1:223 até 1:1000, podendo ser detectada tanto em pessoas sintomáticas como em assintomáticas. Estudo de soroprevalência na população brasileira encontrou prevalência de 1/965¹²(C). A giardíase persistente e de difícil controle é frequente em portadores de deficiência seletiva de IgA, devido a baixas concentrações da fração secretora desta imunoglobulina o que favorece a proliferação e aderência deste patógeno ao epitélio intestinal. A giardíase também é encontrada em quadros de imunodeficiência comum variável^{13,14}(C).

Recomendação:

É recomendada a investigação de deficiência de IgA nos quadros de giardíase persistente sintomática¹³(C).

8. DOENÇAS AUTOIMUNES PODEM ESTAR ASSOCIADAS ÀS IDP?

A autoimunidade representa a segunda característica clínica mais encontrada em pacientes com IDP, ficando atrás apenas das infecções de repetição. Em série de casos que incluiu 71 pacientes com imunodeficiência comum variável acompanhados em serviço de Imunologia no Brasil entre 1980 e 2003, as infecções recorrentes foram o achado mais frequente (86%), seguidas por autoimunidade (15%) e doenças malignas (8%)¹⁵(C).

Algumas IDP estão sistematicamente relacionadas com autoimunidade. Em muitas ocasiões, a ocorrência das doenças autoimunes é resultado do mesmo defeito ou desregulação imunológica que predispõe os pacientes às infecções recorrentes. Dados epidemiológicos mostram que a Síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao X), a APECED (poliendocrinopatia, candidíase e displasia ectodérmica autoimune), a Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), Síndrome de Omenn e deficiência de C1q estariam fortemente relacionadas às IDP. Nestas síndromes, doenças autoimunes órgão-específicas, como diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite de Hashimoto, são frequentemente encontradas^{16,17}(C).

Muitas outras IDP estão relacionadas com uma variedade ampla de manifestações autoimunes, principalmente citopenias autoimunes. Estima-se uma prevalência de aproximadamente 23% de doenças autoimunes em pacientes com deficiência primária de anticorpos, variando de 12,5% nos pacientes deficientes de subclasses de IgG, a 37,1% nos pacientes com ICV, passando por 25,5% nos pacientes com deficiência seletiva de IGA¹⁷⁻¹⁹(C). Deficiências do complemento envolvendo principalmente componentes da via clássica (C2 – mais frequente-, C1q e C4) estão frequentemente associadas à ocorrência de Lúpus Eritematoso Sistêmico¹⁷(C).

Recomendação:

As doenças autoimunes podem apresentar associação com as imunodeficiências¹⁵⁻¹⁹(C).

9. O HEMOGRAMA COMPLETO DEVE FAZER PARTE DA INVESTIGAÇÃO INICIAL DA IDP?

O hemograma completo permite a determinação do número e do aspecto morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico. Através deste exame simples, rápido e de baixo custo, muitas das IDP podem ser suspeitadas ou até mesmo confirmadas²⁰(C).

Leucopenias associadas à linfopenia importante são sugestivas de SCID. Pacientes com SCID apresentaram contagem média de leucócitos periféricos de 1.7×10^9 /l em comparação com controles ($7,9 \times 10^9$ /l). Nesta coorte histórica, 88% dos pacientes teriam seu diagnóstico antes dos seis meses de vida, caso tivessem sido investigados para SCID por ocasião do primeiro hemograma com leucopenia²¹(B).

Em contrapartida, leucocitose com neutrofilia está quase sempre presente em pacientes portadores de Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD), mesmo na ausência de infecções. Quando na vigência de infecções bacterianas, a contagem de neutrófilos nestes pacientes, pode atingir níveis tão altos quanto 100.000 células/mm³, confundindo com portadores de leucemias mielóides²²(C).

A Síndrome de Wiscott-Aldrich é caracterizada por presença de eczema e infecções recorrentes e plaquetopenia. Níveis das plaquetas abaixo de 70.000 plaq./mm³ são necessários para o diagnóstico, embora possa haver aumentos transitórios durante infecções²³(D). Há redução do tamanho das plaquetas²⁴(C).

Recomendação:

O hemograma é recomendado como exame essencial para triagem das IDP²¹(B).

10. A DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS AUMENTA A PROBABILIDADE DIAGNÓSTICA DE IDP NOS CASOS PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO?

A avaliação da resposta imune específica deve ser realizada de forma racional levando em consideração o tipo de infecção apresentada pelo paciente: órgão acometido e microorganismos envolvidos. As infecções respiratórias são geralmente causadas por bactérias extracelulares (pneumococos, haemophilus) que necessitam atuação dos mecanismos efetores mediados pelas imunoglobulinas, a possibilidade de imunodeficiência humoral nos pacientes que apresentam uma frequência elevada destas infecções é maior. Na suspeita de imunodeficiências humorais, a dosagem dos níveis séricos das imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE) constitui a principal etapa na investigação^{1,20}(C).

Recomendação:

A dosagem sérica de imunoglobulinas é recomendada nos casos de pneumonias de repetição para investigação de IDP¹(C).

11. A DOSAGEM DE ANTICORPOS CONTRA ANTÍGENOS VACINAIS É EFICAZ PARA O DIAGNÓSTICO DE IDP HUMORAIS?

Alguns pacientes imunodeficientes humorais podem apresentar níveis normais destas proteínas em sangue periférico, apesar da dosagem das imunoglobulinas séricas representarem um bom indicador do desenvolvimento global dos linfócitos B²⁵(B). Nestes casos, uma investigação mais ampla da imunidade humoral poderá ser realizada, através da investigação da produção de anticorpos específicos contra antígenos protéicos (toxóide tetânico ou diftérico, rubéola e hepatite B) e antígenos polissacarídicos (pneumococos e hemofilus). As dosagens destes anticorpos específicos deverão ser realizadas de preferência quatro a seis semanas após a vacinação²⁶(C). O estudo da resposta a antígenos polissacárides da vacina contra pneumococo, realizado em coorte de pacientes com ataxia-tealeangectasia mostrou que 48% não tiveram resposta à vacina²⁷(A).

Em estudo que comparou a resposta a antígenos vacinais (hemofilus e pneumococo) em indivíduos saudáveis e indivíduos com imunodeficiência humoral primária, nenhum dos imuno-

deprimidos apresentou resposta aos antígenos vacinais, enquanto 100% dos indivíduos saudáveis apresentaram resposta satisfatória a pelo menos um dos antígenos testados, 85% tiveram elevação de anticorpos específicos IgG anti HiB e 75% de anticorpos IgG anti-pneumococo²⁸(A).

Recomendação:

Quando as concentrações das imunoglobulinas e das sub-classes estiverem normais em crianças com infecções de repetição, a dosagem de anticorpos específicos deverá ser realizada^{27,28}(A).

12. A DOSAGEM DE COMPLEMENTO É SENSÍVEL PARA O DIAGNOSTICO DE IDP?

As deficiências do complemento são as menos comuns entre as IDP, com uma ocorrência variável. Em série de casos de pacientes acima de 16 anos referidos a serviço de imunologia entre 1998 e 2004, a ocorrência de deficiência do sistema complemento foi de 2%²⁹(C). Nos registros espanhóis de IDP, de 1993 a 2001, foram registrados 2050 casos, sendo 207 (10%) de deficiências do complemento³⁰(C). A ausência de componentes da via clássica, em particular, a deficiência dos componentes terminais do sistema complemento (C5 a C9), denominados de Complexo de Ataque a Membrana (MAC), predispõe a maior susceptibilidade a infecções causadas por *Neisseria meningitidis*. As infecções meningocócicas também estão associadas à deficiência de properdina, componente da via alternativa³¹(C).

A análise retrospectiva de casos de IDP mostra que a dosagem de C3 e C4 contribui para o diagnóstico. A dosagem de C3 e C4 está disponível, mais frequentemente, em nosso meio³²(C).

Recomendação:

Na ocorrência de infecções meningocócicas de repetição é recomendada a investigação do sistema complemento com a dosagem de CH50 (avalia via clássica) e AP50 (avalia via alternativa). A dosagem de C3 e C4 contribui para a investigação diagnóstica da IDP^{31,32}(C).

13. OS TESTES DE REDUÇÃO DO NITROBLUE TETRAZOLIUM (NBT) E DIHIDRODAMINA (DHR) SÃO EFICAZES PARA A TRIAGEM DA IDP EM CASOS SUSPEITOS?

Os testes NBT e DHR são utilizados para avaliação da função oxidativa dos fagócitos demonstrando sua ausência ou expressiva redução. Estas alterações são encontradas na Doença Granulomatosa Crônica (DGC), onde as células fagocíticas dos portadores desta patologia são incapazes de produzir reativos intermediários do oxigênio necessários para atividade microbicida. Como consequência, os fagócitos destes pacientes não conseguem matar determinadas bactérias e fungos, especialmente *S. aureus*, *B. cepacia*, *Pseudomonas*, *Serratia* spp, *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*. O teste do nitroblue tetrazolium (NBT), embora seja um método simples e econômico, poucos laboratórios o realizam. Dependendo do operador, a ocorrência de falso-negativos pode acontecer. Por este motivo o ensaio de redução do DHR, teste mais sensível, tem substituído o NBT em muitos centros diagnósticos, embora apresente um custo mais elevado. Em nosso meio, o NBT é indicado como teste de triagem para DGC por apresentar um menor custo, no entanto existem relatos na literatura de pacientes com a doença e que apresentaram resultado do teste normal. Nestes casos, pacientes com clínica bem sugestiva e NBT normal, é imperativo realizar o DHR³³(C).

Recomendação:

Para afastar DGC é indicada a realização do DHR ou do Teste do NBT. O teste do NBT apesar de mais baixo custo, apresenta a possibilidade de gerar resultados falsos-negativo³³(C).

14. OS TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE TARDIA SÃO EFICAZES PARA A TRIAGEM DAS IDP?

Não há evidências provenientes de estudos de sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos que justifiquem seu emprego isoladamente para o diagnóstico de IDP. Estudo retrospectivo que envolveu a análise de 98 pacientes com IDP no Brasil, mostrou sensibilidade diagnóstica de 95% para história clínica associada aos seguintes exames: hemograma, dosagem sérica de IgG, IgM e IgA, teste de Shick, títulos de isohemaglutininas, testes de hipersensibilidade cutânea, NBT e dosagem de complemento²⁰(C).

Recomendação:

A realização de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada associada a exames de triagem contribui com boa sensibilidade para o diagnóstico de IDP em pacientes com história clínica suspeita²⁰(C).

15.A IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR É IMPORTANTE NO DIAGNÓSTICO DAS IDP?

Atualmente são conhecidos os defeitos genéticos de uma grande quantidade de IDP, o que torna o sequenciamento de DNA uma ferramenta importante no diagnóstico dessas doenças¹¹(C).

O estabelecimento do defeito genético responsável pelo fenótipo da IDP pode contribuir em determinadas situações como: na confirmação diagnóstica, no aconselhamento genético e no planejamento de gestações futuras e na identificação de portadores³⁴(C). Mais recentemente, os estudos genéticos também têm contribuído para a seleção de possíveis candidatos para terapia genética específica³⁵(B).

Recomendação:

O diagnóstico molecular das IDP pode contribuir em situações em que há necessidade de confirmação diagnóstica, de aconselhamento genético e de terapia gênica.

REFERÊNCIAS

1. Trakultivakorn M, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia in northern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:57-63.
2. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58:546-7.
3. Bouyahia O, Essadem L, Matoussi N, Gharsallah L, Fitouri Z, Mrad Mazigh S, et al. Etiology and outcome of bronchiectasis in children: a study of 41 patients. *Tunis Med* 2008;86:996-9.
4. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
5. Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:443-7.
6. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
7. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:259-64.
8. Rezaei MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, Parvaneh N. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr* 2008;54:413-6.
9. Paimani AS, Siadati A, Mamishi S, Tabatabaie P, Khotaei G. Disseminated Mycobacterium bovis infection after BCG vaccination. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:133-7.
10. Jacob CM, Pastorino AC, Azevedo AM, Marques HH, Sato HK, Ferrazole L, et al. Mycobacterium bovis dissemination (BCG strain) among immunodeficient Brazilian infants. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;62:202-6.
11. Raif S, Geha MD, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
12. Carneiro Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, Araujo MN, Ribeiro MA, Porto RH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989;17:213-6.
13. Patisroglu T, Kursad A, Kurtoglu S, Poyrazoglu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1035-8.
14. Bloch Michel C, Viallard JF et al. Common variable immunodeficiency: 17 observations in the adult. *Rev Med Interne* 2003;24:640-50.
15. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004;76:707-26.

16. Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S4-10.
17. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8:332-6.
18. Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S46-55.
19. Carbone J, Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections. *Alergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:218-22.
20. Carneiro-Sampaio MM, Grumach AS, Manissadjian A. Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991;1:195-200.
21. Hague RA, Rassam S, G Morgan A J Cant. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
22. Etzioni A, Tonetti M. Leukocyte adhesion deficiency II-from A to almost Z. *Immunol Rev* 2000;178:138-47.
23. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2361-85.
24. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich Syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes and platelets. *Blood* 1980;55:243-52.
25. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:306-11.
26. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992;121:516-22.
27. Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C, et al. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:132-6.
28. Rodrigo MJ, Vendrell M, Cruz MJ, Miravittles M, Pascual C, Morell F, et al. Utility of the antibody response to a conjugated haemophilus influenza type B vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1462-5.
29. Mansouri D, Adimi P, Mirsaedi M, Mansouri N, Tabarsi P, Amiri M, et al. Primary immune deficiencies presenting in adults: seven years of experience from Iran. *J Clin Immunol* 2005;25:385-91.
30. Llambí JM, Galdos AE, Flori NM. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergol et Immunopathol* 2001;29:122-5.

31. Kallel-Sellami M, Abdelmalek R, Zerzeri Y, Laadhar L, Blouin J, Zitouni M, et al. Complement protein hereditary deficits during purulent meningitis: study of 61 adult Tunisian patients. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2006;83:25-34.
32. Galicia G, Betancourt MA, Canales LE, Cristerna L. Ear, nose, and throat manifestations in patients with primary immunodeficiencies. *Rev Alerg Mex* 1999;46:108-19.
33. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malesh HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J. Immunol Methods* 1995;178:89-97.
34. Luttgés PD, Retamal DF, Spencer MY, Carrión FA, Valenzuela VM, Navarro SV, et al. Hyper-IgM syndrome in members of two unrelated Chilean families: molecular and mutation analysis. *Rev Med Chil* 2004;132:1179-88.
35. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12:401-9.

VIII. Incontinência Urinária Feminina: Tratamento Cirúrgico

Autoria:	Sociedade Brasileira de Urologia Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Elaboração final:	28 de maio de 2009
Participantes:	Bezerra CA, Schaal CH, Gomes CM, Dambrós M, Lorenzetti F, Simonetti F, Rios LAS, Agostinho AD, Resplande Filho J, Sartori M, Del Roy C, Hadad JM, Salvador M, Pacetta A, Simões R

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Incontinence AND (Suburethral Slings OR transobturator tape OR tape, transobturator OR tension-free vaginal tape OR vaginal tapes, tension-free) AND Burch Colposuspension AND laparoscopic Burch colposuspension AND anesthesia AND injection.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Oferecer guia que destaque a melhor evidência relacionada ao tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço.

CONFLITO DE INTERESSE

Bezerra CA: Recebeu reembolso de valores gastos na participação de congressos, na forma de apoio científico e honorários por organização de atividades de ensino patrocinado pela empresa AMS – American Medical System; Haddad JM: Recebeu honorários por ministrar palestras patrocinado pelo Laboratório Novartis e Laboratório Apsen.

1. EM QUE TIPOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO A CIRURGIA DE SLING ESTÁ INDICADA E QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A ESSE MÉTODO?

O diagnóstico de defeito esfinteriano é bastante impreciso e a própria Sociedade Internacional de Continência, que reuniu especialistas para discutir o tema, sugere que não se deve tomar qualquer decisão terapêutica com base em diagnóstico de deficiência esfinteriana intrínseca, seja através do VLPP ou do perfil pressórico uretral¹(C)²(D).

A cirurgia de sling pode ser utilizada em qualquer tipo de incontinência urinária de esforço. Existem inúmeros trabalhos que, se utilizando de diversos tipos de sling, sejam autólogos ou sintéticos, em pacientes com todos os tipos de incontinência urinária de esforço, revelam que os resultados não apresentam diferença significativa³(A)⁴(B).

Com relação às complicações associadas à utilização dos slings temos: as imediatas, representadas pela retenção urinária, cistites e perfuração vesical ou de vasos sanguíneos e as tardias, que perfazem as disfunções miccionais, hiperatividade detrusora “de novo”, infecções urinárias de repetição e erosões nos casos dos slings sintéticos^{3,5,6}(A)⁴(B).

Recomendação:

Slings podem ser utilizados em qualquer tipo de incontinência urinária de esforço.

2. QUANDO INDICAMOS A COLPOFIXAÇÃO RETROPÚBICA E QUAIS SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES?

A colpofixação retropúbica perdeu espaço para as cirurgias de sling por ter maior morbidade e demandar maior tempo de recuperação no pós-operatório. Todavia, os slings produzem mais disfunção miccional e cistites. A eficácia, contudo é bastante semelhante, o que significa que a colpofixação retropúbica ainda pode ser indicada, na ausência da disponibilidade dos slings sintéticos ou minimamente invasivos.

Avaliando-se a cura objetiva, definida como teste do absorvente de 1 hora \leq 1 grama associado ao teste de esforço negativo ao exame urodinâmico, observa-se que no período analisado de seis meses, não se demonstra diferença estatística entre os procedimentos cirúrgicos (67,6% para o sling sintético e 66,4% para a colpofixação retropúbica IC 95%: -0,092 – 0,116)⁷(A). Analisando-se a taxa de cura para a incontinência urinária de esforço por intermédio da avaliação do teste do absorvente de 1 hora \leq 1 grama, não são reportadas diferenças estatisticamente significativas para o período de 24 meses (65,3% para o sling sintético e 58,9% para a colpofixação retropúbica IC 95%: -0,043 – 0,171)⁶(A).

Utilizando-se do questionário BFLUTS, para avaliação dos resultados subjetivos de cura após período de cinco anos, em virtude das perdas de segmento observadas, impõe-se uma limitação para a avaliação do impacto da cirurgia no tratamento da incontinência urinária de esforço⁸(C).

Com relação às complicações cirúrgicas reportadas no intra-operatório, dentre as quais temos a perfuração vesical e vaginal, observa-se que na cirurgia do sling sintético foram mais comuns (11,8% para o sling sintético e 2,1% para a colpofixação retropúbica IC 95%: 0,043 – 0,151)⁷(A). Quando são analisadas as complicações no pós-operatório como hematoma retropúbico, infecção da ferida operatória, trombose venosa profunda, lesão vascular, observa-se que para a colpofixação retropúbica, tais desfechos apresentam-se com maior frequência (5,9% para o sling sintético e 15,8% para a colpofixação)⁷(A).

Recomendação:

A colpofixação retropúbica apresenta eficácia semelhante ao sling sintético para a correção da incontinência urinária de esforço no período avaliado de seis meses a dois anos^{6,7}(A). A colpofi-

xação retropúbica pode ser recomendada quando a paciente tem que realizar outro procedimento abdominal concomitante. Na ausência dessa necessidade, a cirurgia de sling sintético deve ser a primeira opção oferecida à paciente. Na ausência de sling sintético, a indicação ficará a critério de médico e paciente.

3. EXISTE BENEFÍCIO NA REALIZAÇÃO DO SLING TRANSOBTURATÓRIO QUANDO COMPARADO AO SLING RETROPÚBICO, COM RELAÇÃO À EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

Os slings retropúbicos podem ser implantados a partir do abdome ou da vagina, por meio da punção do espaço retropúbico (Retzius). Em ambas as situações o acesso ao espaço retropúbico pode causar lesão de órgãos adjacentes, principalmente a bexiga e ou grandes vasos^{9(A)}^{10(C)}. Por essa razão, a técnica exige a realização de cistoscopia durante o ato operatório. Entretanto o acesso retropúbico é o mais antigo, mais avaliado e apresenta resultados consistentes em todos os tipos de incontinência urinária de esforço. O potencial benefício dos slings transobturatórios reside no fato de não entrar no espaço retropúbico, diminuindo, portanto os riscos de perfuração de órgãos adjacentes e de grandes vasos pélvicos.

Utilizando-se da classificação ISI (Incontinence Severity Index), nota-se que a abordagem transobturatória, indicada para a correção da incontinência urinária de esforço não demonstra inferioridade no pós-operatório quando comparada à abordagem retropúbica (56,8% e 58,5% respectivamente, com valores de ISI=0)^{11 (A)}. Ambos os procedimentos mostram-se igualmente bem sucedidos nos 12 meses de pós-operatório, avaliados tanto pelo PGI-I (Patient Global Index of Improvement) quanto pelo EQ-5D (EuroQoL-5D), com melhoras nos sintomas de incontinência urinária de esforço de 71,6% para a abordagem retropúbica e 74,4% para a abordagem transobturatória^{11(A)}^{12(B)}.

Com relação às complicações observadas no intraoperatório, a abordagem retropúbica apresenta maior número de eventos quando comparada ao acesso transobturatório, principalmente com relação à perfuração vesical (8% para a abordagem retropúbica e 0% para a abordagem transobturatória)^{11(A)}. Assim, pode-se deixar de realizar cistoscopia de rotina.

Finalmente existem dados sugerindo que em pacientes com incontinência urinária mais grave (casos recidivados e casos com pressão de perda sob esforço menor do que 40-60 cm H₂O) os resultados podem ser inferiores^{13(B)}. Em pacientes diagnosticadas como portadoras de deficiência intrínseca da uretra, a abordagem retropúbica apresenta melhores resultados à avaliação urodinâmica, no período analisado de seis meses quando comparada à abordagem transobturatória (17,3% na abordagem retropúbica e 39% para a abordagem transobturatória demonstraram piora na incontinência urinária de esforço durante a repetição do estudo urodinâmico)^{14(A)}.

Recomendação:

Nas mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço, associada ao defeito intrínseco da uretra, o tratamento por meio da abordagem retropúbica apresenta uma redução na recorrência de incontinência urinária à avaliação urodinâmica, comparando-se à abordagem transobturatória, no período analisado de seis meses^{14(A)}. Quando não se leva em consideração o defeito intrínseco da uretra associado à incontinência urinária, a abordagem transobturatória não se mostra inferior à retropúbica para o tratamento da incontinência urinária de esforço pelo período avaliado de 12 meses^{11(A)}^{12(B)}. A abordagem transobturatória apresenta menor risco de perfuração vesical^{11,14(A)}.

À luz dos dados atuais, as duas técnicas podem ser indicadas de acordo com a preferência e experiência do cirurgião; todavia as pacientes devem ser avisadas das potenciais diferenças na evolução de cada uma.

4. DAS FAIXAS TRANSOBTURATÓRIAS UTILIZADAS PARA CORREÇÃO CIRÚRGICA DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO, QUAL APRESENTA MELHOR EFICÁCIA: “OUTSIDE-IN” OU “INSIDE-OUT”?

Observando-se o sucesso cirúrgico por meio da avaliação da cura objetiva analisada por intermédio do teste de esforço negativo ao estudo urodinâmico e teste do absorvente de 1 hora < 1 grama, a abordagem transobturatória inside-out apresenta taxa de cura de 81,5% e a abordagem outside-in de 87,3%, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas (IC 95%: -0,187 – 0,071) quando avaliado no período de 12 meses¹⁵(B).

Avaliando-se as complicações no intraoperatório, expressas pela perfuração vesical e dano à uretra, observa-se ausência de complicações para a abordagem inside-out e 1,8% para a outside-in com IC 95%: - 0,077 – 0,091¹⁵(B). Levando-se em consideração perfuração de parede vaginal ou lesão de mucosa, nota-se na abordagem outside-in 15% de eventos comparando-se com a ocorrência de 1,7% para a inside-out com IC 95%: 0,037 – 0,229¹⁶(A).

Considerando-se a dor no período de 6 horas do pós-operatório, analisada por intermédio da escala de pontuação visual VAS 0-100 mm (visual analog scale), observa-se que maior número de pacientes submetidas à abordagem inside-out, necessita de terapia analgésica quando comparado a outside-in, 45% e 25% respectivamente¹⁶(A). Após este período, e expandindo-se a avaliação da dor até 24 horas de pós-operatório, não se observa diferença estatisticamente significativa entre os procedimentos (61,7% e 50%) respectivamente com IC 95%: -0,059 – 0,293¹⁶(A).

Recomendação:

As abordagens transobturatórias inside-out e outside-in apresentam-se como procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, acompanhados de pequenas complicações e similarmen-te eficazes para o tratamento da incontinência urinária de esforço no período avaliado de 12 meses¹⁵(B)¹⁶(A). Entretanto, a abordagem inside-out apresenta-se mais dolorosa nas primeiras 6 horas após a cirurgia¹⁶(A).

Qualquer uma das duas técnicas pode ser utilizada devendo-se levar em consideração a experiência do cirurgião com o material utilizado.

5. EM PACIENTES PORTADORAS DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO, QUE SERÃO SUBMETIDAS À CORREÇÃO CIRÚRGICA, QUAL ABORDAGEM APRESENTA MELHORES RESULTADOS: COLPOSSUSPENSÃO LAPAROSCÓPICA OU SLING SINTÉTICO?

A comparação da técnica vídeo-laparoscópica com os slings sintéticos tem razão de ser, uma vez que ambas têm proposta de oferecer menor morbidade, ou seja, são consideradas técnicas minimamente invasivas. Existem poucos estudos abordando esta questão clínica e estes sugerem que os slings são melhores (mais eficientes e mais simples), quando comparados à colpossuspen-são laparoscópica¹⁷(A).

Avaliando-se a cura objetiva, definida como teste de esforço negativo ao exame urodinâmico, observa-se que no período analisado de 20,6 ± 8 meses, a correção cirúrgica da incontinência uri-nária por meio do sling sintético apresenta-se com menor número de falhas quando comparado à colpossusensão laparoscópica (3,2% versus 18,8% respectivamente)¹⁸(B). Acessando-se a taxa de cura subjetiva por meio do questionário UDI (Urogenital Distress Inventory) e IIQ-7 (Incon-tinence Impact Questionnaire) observa-se que no período analisado de um a dois anos, ocorre uma melhora significativa nos episódios de incontinência relatados em ambas as abordagens cirúrgicas^{18,19}(B). Entretanto, sintomas subjetivos de incontinência tais como urgência miccional e incontinência urinária de esforço, apresentam-se significativamente mais frequentes na colpos-susensão laparoscópica¹⁸(B).

Recomendação:

Os slings sintéticos devem ser oferecidos como primeira opção de tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço, reservando-se a colpossuspensão laparoscópica para os casos em que exista a necessidade de realização de outra laparoscopia concomitante. As pacientes, contudo, devem ser avisadas que os resultados parecem ser inferiores.

6. QUAL ABORDAGEM APRESENTA MELHORES RESULTADOS EM LONGO PRAZO: COLPOSSUSPENSÃO LAPAROSCÓPICA OU ABERTA (TRADICIONAL)?

A validade dessa pergunta serve apenas para dar respaldo à recomendação da pergunta anterior, que sugere que a colpossuspensão laparoscópica pode ser utilizada em casos onde a paciente vai ser submetida concomitantemente a outro procedimento por laparoscopia.

Analisando-se as taxas de sucesso da correção cirúrgica, empregando-se a colpossuspensão laparoscópica ou aberta (tradicional), observa-se que para o período avaliado de seis e 18 meses, apresentam-se resultados semelhantes (90,9% em seis meses e 87,9% em 18 meses, para a colpossuspensão laparoscópica e 90% e 85% respectivamente para a colpossuspensão aberta)¹⁹(B).

Recomendação:

A colpossuspensão laparoscópica pode ser utilizada no tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço em casos onde a paciente será submetida concomitantemente a outro procedimento por laparoscopia.

7. QUAL MÉTODO APRESENTA O MELHOR RESULTADO PARA O TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO: SLING AUTÓLOGO OU SINTÉTICO?

O sling autólogo apresenta como vantagens o baixo custo aliado à reduzida morbidade. Por outro lado o sling sintético apresenta como atrativos a dissecação menos extensa e tempo cirúrgico reduzido. Os slings aponeuróticos e sintéticos parecem apresentar índices semelhantes de disfunções miccionais, entretanto os últimos apresentam tempo de internação mais curto e menores índices de dor e infecção de ferida operatória. Por outro lado, os slings sintéticos apresentam maior índice de erosão de órgãos e de complicações de maior gravidade. O índice geral de complicações graves dos slings sintéticos é bastante baixo e não existem dados de complicações graves dos slings aponeuróticos, seja por ausência dessas complicações seja por ausência de relatos na literatura¹⁷(A).

Avaliando-se a taxa de cura objetiva, definida como ausência de perda urinária à tosse ou a não utilização de absorvente, observa-se que após o período de seis meses, tanto o sling sintético quanto o autólogo (aponeurose do músculo reto abdominal), apresentam-se igualmente eficazes (92,9% para o sling sintético e 92% para o sling de aponeurose com IC 95%: -0,134 – 0,152)²⁰(A).

Quando o tempo analisado passa a ser de 12 meses ou mais, em virtude das perdas de segmento observadas, impõe-se uma limitação à avaliação do impacto das intervenções no tratamento da incontinência urinária de esforço²¹(C).

Recomendação:

O sling de aponeurose do músculo reto abdominal apresenta-se tão eficaz quanto o sling sintético para a correção da incontinência urinária de esforço no período avaliado de seis meses²⁰(A).

8. NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO, QUAL É A IMPORTÂNCIA DESEMPENHADA PELA UTILIZAÇÃO DAS INJEÇÕES URETRAIS?

Vários agentes tais como o politetrafluoreto, gordura autóloga, colágeno dérmico bovino, polímeros de silicone, já foram utilizados com resultados extremamente variáveis, mesmo quando comparados entre si^{22,23}(B).

Na avaliação do sucesso terapêutico, utilizando-se como parâmetro o teste do absorvente de 1 hora < 2,5 gramas e a ausência de intervenção alternativa, observa-se que no período avaliado de 12 meses, as cirurgias dentre as quais citamos a colposuspensão retropúbica, colposuspensão laparoscópica e cirurgias de alça apresentam melhores resultados quando comparadas à injeção de colágeno na submucosa (50% para o colágeno e 63% para a cirurgia)²⁴(B).

Analisando-se as complicações urogenitais dentre elas retenção urinária e hematúria transitória, observa-se maior número de eventos na abordagem cirúrgica quando comparado à injeção de colágeno (31,5% para a cirurgia e 14,1% para o colágeno respectivamente)²⁴(B).

Recomendação:

A utilização do colágeno injetável apresenta resultados inferiores quando comparado à correção cirúrgica no tratamento da incontinência urinária de esforço²⁴(B). Entretanto, tal abordagem terapêutica, associada à baixa morbidade e menor tempo de recuperação, deve ter resultados redefinidos para outras populações, tais como idosas portadoras de comorbidades que contraindicariam o procedimento cirúrgico.

9. O TIPO DE ANESTESIA PODE INFLUENCIAR O RESULTADO CIRÚRGICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO CORRIGIDA POR SLING SINTÉTICO?

Novos conhecimentos a respeito da fisiopatologia da incontinência urinária de esforço levaram ao desenvolvimento dos slings de uretra média, feitos com material sintético (polipropileno). Uma das vantagens atribuídas ao novo método é a possibilidade de realização com anestesia local. Foi postulado que a utilização de anestesia local permitiria à paciente realizar uma manobra de esforço mais eficiente durante o procedimento, fato que facilitaria ao cirurgião, a realização do ajuste da tensão do sling. Em tese, essa medida poderia levar a uma maior eficácia e menor produção de distúrbios urinários obstrutivos secundários à hipercorreção.

A anestesia espinal está significativamente associada à redução da pressão intra-abdominal durante a correção cirúrgica por sling sintético. Entretanto, a eficácia desta correção realizada sob anestesia espinal, é comparável à cirurgia realizada sob o efeito da anestesia local, não demonstrando diferença significativa no período avaliado de 13 meses (índice de falha de 6% e 2,8% para anestesia local e espinal respectivamente não demonstrando diferença significativa)²⁵(B).

Outro ponto importante a ser levado em consideração na indicação da analgesia para o tratamento cirúrgico por sling sintético da incontinência urinária de esforço seriam as hipercorreções, que predisporiam as pacientes à obstrução urinária²⁶(B). Pacientes submetidas à correção cirúrgica sob efeito da anestesia geral ficam impedidas de promover a elevação da pressão intra-abdominal, aumentando-se, portanto o risco para tal desfecho. A correção cirúrgica por sling sintético por meio da anestesia epidural é comparável àquela realizada sob efeito da anestesia geral, não apresentando diferença significativa com relação ao número de pacientes que evoluíram para a retenção urinária (retenção urinária no grupo submetido à anestesia epidural de 7,3% e no grupo sob efeito de anestesia geral de 4,4%)²⁶(B).

Recomendação:

O tipo de anestesia empregada para a correção cirúrgica por sling sintético da incontinência urinária de esforço não determina diferença significativa sobre os índices de falha ou hipercorreção cirúrgica. Todavia, a definição da anestesia deverá ser feita por cirurgião e anestesista em conjunto, de acordo com as condições clínicas da paciente.

10. EXISTE DIFERENÇA DE EFICÁCIA OU DE MORBIDADE QUANDO DIFERENTES TIPOS DE SLINGS SINTÉTICOS RETROPÚBICOS SÃO COMPARADOS?

O sling sintético retropúbico introduzido a partir da região suprapúbica em direção à vagina

apresenta perfuração vesical em 24,4% das pacientes, comparando-se com 23,3% quando esta implantação é realizada de maneira inversa, não apresentando, portanto diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens²⁷(A).

Com relação à taxa de cura objetiva, utilizando-se do teste do absorvente de 1 hora \leq 1 grama como parâmetro, observa-se que no período de pós-operatório, os resultados apresentam-se semelhantes entre as duas abordagens retropúbicas (80,6% e 87,1% respectivamente)²⁸(A). Quando o período considerado para avaliação da melhora objetiva da incontinência urinária de esforço passa a ser de 12 meses, analisado por meio do teste do absorvente de 1 hora \leq 2 gramas, observa-se resultados semelhantes entre as duas abordagens (82,9% e 93% respectivamente com IC 95%: -0,037 a 0,239)²⁷(A).

Recomendação:

Comparando-se as duas abordagens retropúbicas para implantação de slings sintéticos, observa-se que ambos os procedimentos são igualmente eficazes para o tratamento da incontinência urinária de esforço, levando-se em consideração o período pós-operatório e de 12 meses após correção cirúrgica^{27,28}(A). Entretanto, a escolha do tipo de sling sintético retropúbico deverá ser tomada pelo cirurgião, de acordo com a sua experiência e treinamento, sempre se levando em consideração a opinião da paciente.

REFERÊNCIAS

1. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M, et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol* 1993;150(5 Pt 1):452-4.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
3. Bezerra CA, Bruschini H, Cody DJ. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005;(3):CD001754.
4. Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG. Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. *J Urol* 1998;160:1312-6.
5. Chai TC, Albo ME, Richter HE, Norton PA, Dandreo KJ, Kenton K, et al. Complications in women undergoing burch colposuspension versus autologous rectus fascial sling for stress urinary incontinence. *J Urol* 2009;181:2192-7.
6. Ward KL, Hilton P, United Kingdom and Ireland Tension-free Vaginal Tape Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:324-31.
7. Ward K, Hilton P; United Kingdom and Ireland Tension-free Vaginal Tape Trial Group. Prospective multicentre randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ* 2002;325:67.
8. Ward KL, Hilton P; United Kingdom and Ireland Tension-free Vaginal Tape Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. *BJOG* 2008;115:226-33.
9. Latthe PM, Foon R, Toosz-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *BJOG* 2007;114:522-31.
10. Zilbert AW, Farrell SA. External iliac artery laceration during tension-free vaginal tape procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:141-3.
11. Barber MD, Kleeman S, Karram MM, Paraiso MF, Walters MD, Vasavada S, Ellerkmann M. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:611-21.
12. Rinne K, Laurikainen E, Kivelä A, Aukee P, Takala T, Valpas A, et al. A randomized trial comparing TVT with TVT-O: 12-month results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1049-54.
13. O'Connor RC, Nanigian DK, Lyon MB, Ellison LM, Bales GT, Stone AR. Early outcomes of mid-urethral slings for female urinary stress incontinence stratified by Valsalva leak point pressure. *Neurourol Urodyn* 2006;25:685-8.
14. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1253-61.

15. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Monarc vs TVT-O for the treatment of primary stress incontinence: a randomized study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:185-90.
16. But I, Faganelj M. Complications and short-term results of two different transobturator techniques for surgical treatment of women with urinary incontinence: a randomized study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:857-61.
17. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;(1):CD006375.
18. Paraiso MF, Walters MD, Karram MM, Barber MD. Laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:1249-58.
19. Jelovsek JE, Barber MD, Karram MM, Walters MD, Paraiso MFR. Randomised trial of laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: long-term follow up. *BJOG* 2008;115:219-25.
20. Wadie BS, Edwan A, Nabeeh AM. Autologous fascial sling vs polypropylene tape at short-term follow up: a prospective randomized study. *J Urol* 2005; 174:990-3.
21. Sharifiaghdas F, Mortazavi N. Tension-free vaginal tape and autologous rectus fascia pubovaginal sling for the treatment of urinary stress incontinence: a medium-term follow-up. *Med Princ Pract* 2008;17:209-14.
22. Bano F, Barrington JW, Dyer R. Comparison between porcine dermal implant (Permacol) and silicone injection (Macroplastique) for urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:147-50.
23. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Bernhard P, Westney OL, Herschorn S. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *J Urol* 2009;181:204-10.
24. Corcos J, Collet JP, Shapiro S, Herschorn S, Radomski SB, Schick E, et al. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology* 2005;65:898-904.
25. Adamiak A, Milart P, Skorupski P, Kuchnicka K, Nestorowicz A, Jakowicki J, et al. The efficacy and safety of the tension-free vaginal tape procedure do not depend on the method of analgesia. *Eur Urol* 2002;42:29-33.
26. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Assessment of TVT efficacy in the management of patients with genuine stress incontinence with the use of epidural vs. intravenous anesthesia. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:1197-200.
27. Andonian S, Chen T, St-Denis B, Corcos J. Randomized clinical trial comparing suprapubic arch sling (SPARC) and tension-free vaginal tape (TVT): one-year results. *Eur Urol* 2005;47:537-41.
28. Tseng LH, Wang AC, Lin YH, Li SJ, Ko YJ. Randomized comparison of the suprapubic arc sling procedure vs tension-free vaginal taping for stress incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:230-5.

IX. Nefrolitíase: Abordagem Urológica

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia
Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade

Elaboração final: 26 de setembro de 2009

Participantes: Bezerra C, Anderson MIP, Souza TF

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: “Urinary Calculi”[Mesh] AND “Lithotripsy”[Mesh], “Nephrolithiasis”[Mesh] AND “Lithotripsy”[Mesh] AND “Urography”[Mesh], “Nephrostomy, Percutaneous”[Mesh] AND “ultrasonography”[Subheading], “Lithotripsy”[Mesh] OR “Lithotripsy, Laser”[Mesh] AND “Mannitol”[Mesh], “Nephrostomy, Percutaneous”[Mesh] AND “Antibiotic Prophylaxis”[Mesh], “Lithotripsy”[Mesh] AND “Ureteroscopy”[Mesh], “Lithotripsy”[Mesh] OR “Lithotripsy, Laser”[Mesh] AND “Kidney Calculi”[Mesh] “Thiazides”[Mesh] AND “Urinary Calculi”[Mesh].

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Abordar aspectos práticos na resolução da litíase renal que são temas de discussões frequentes.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A prevalência de nefrolitíase é de 2-3% com incidência em países industrializados de 0,5 – 1% ao ano. A probabilidade de um homem branco desenvolver cálculo até os 70 anos é de 1:8. Apresenta alta taxa de recidiva, podendo chegar a 80% ao longo da vida e sendo de até 50% em cinco anos. Pacientes com litíase assintomática tornam-se sintomáticos em 50% dos casos em cinco anos. Medidas preventivas vêm sendo discutidas com a intenção de diminuir a taxa de recidiva e perda da função renal.

O tratamento das litíases urinárias depende do tamanho, localização e composição dos cálculos e podem adquirir caráter de urgência/emergência ou constituir um procedimento eletivo. As opções de intervenções: tratamento endourológico, nefrostolitotomia percutânea e o tratamento cirúrgico.

1. ESTÁ INDICADA A REALIZAÇÃO DE UROGRAFIA INTRAVENOSA ANTES DA LITOTRIPSIA?

O diagnóstico inicial de nefrolitíase usualmente é realizado por radiografia simples e pela ultrassonografia (US) para a avaliação do trato urinário superior e, atualmente tem-se empregado a tomografia computadorizada (TC) sem contraste em pacientes na urgência da cólica renal. Em grande parte dos centros de urologia, a urografia intravenosa é realizada como parte do preparo para a realização de litotripsia auxiliando a determinar a morfologia renal e localização do cálculo, avaliar obstrução distal e fornecer parâmetro da função renal¹(A).

O sucesso da litotripsia e a ausência de cálculos em pacientes que realizaram a urografia intravenosa é de 81,6% e 65,5% (p=0,12) e nos pacientes que não realizam a urografia intravenosa de 77,4% e 63,3% (p=0,103), respectivamente, com taxa de complicações não relevantes¹(A).

Assim, a realização de urografia intravenosa não é necessária para o tratamento com litotripsia em pacientes com diagnóstico por radiografia e com US de vias urinárias com ausência ou hidronefrose discreta, diminuindo os custos, não havendo exposição ao contraste e à radiação.

Recomendação:

Em pacientes com cálculos renais diagnosticados por radiografia simples e US, a urografia não precisa ser realizada desde que não exista hidronefrose moderada ou grave.

2. HÁ EVIDÊNCIA DO PREJUÍZO DA FUNÇÃO RENAL E DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL APÓS A LITOTRIPSIA COM ONDAS DE CHOQUE?

A litotripsia extracorpórea é o tratamento de escolha para a litíase renal. Embora seja um método não invasivo há efeitos adversos dose-dependentes. Estes efeitos são secundários ao dano celular e microvascular pelo trauma, hemorragia, isquemia e radicais livres. Alguns estudos relatam aumento do risco de hipertensão arterial em pacientes tratados com litotripsia. Contudo em estudo prospectivo não houve variação significativa da pressão antes e pós-imediate a litotripsia (p=0,748 e 0,674) e no seguimento de cinco anos, três pacientes tornaram-se hipertensos (p=0,083). Nestes pacientes não foi registrada nenhuma particularidade nos procedimentos de litotripsia realizados²(B).

Em estudo com seguimento médio de 2,2 anos com 192 pacientes, verifica-se o diagnóstico de sete casos de hipertensão arterial no grupo que não foi submetido à litotripsia e de 11 casos no grupo que realizou litotripsia extracorpórea (p=0,35)³(A).

A utilização de substâncias antioxidantes com concentrações minerais acima das necessidades diárias apresenta característica nefroprotetora diminuindo os efeitos colaterais do tratamento com litotripsia extracorpórea. Contudo, não há estudos com seguimento em longo prazo que sustentem esta decisão⁴(A).

Em pacientes com cálculos bilaterais há a possibilidade de tratamento simultâneo ou por estágios. A alteração da função renal não é potencializada pela realização de litotripsia de forma

bilateral conforme estudo comparativo entre dois grupos (tratamento unilateral e bilateral) com dosagem de creatinina ($p=0,18$)⁵(B).

Pacientes com rim único, congênito ou adquirido, com litíase renal foram divididos em três grupos para tratamento: litotripsia extracorpórea, litotripsia percutânea ou combinação de ambos os procedimentos. Os parâmetros analisados antes e depois do tratamento foram a dosagem sérica de creatinina, pressão arterial (sistólica e diastólica) e a taxa de filtração glomerular. Não houve diferença estatística entre os grupos avaliados e tampouco prejuízo na função renal e desenvolvimento de hipertensão arterial. Desta forma, escolha da técnica utilizada e/ou a combinação destas independem da variável prejuízo na função renal, sendo determinada pelo tamanho do cálculo, conformação anatômica e disponibilidade do método⁶(B).

Recomendação:

Não existe evidência de que a litotripsia extracorpórea leve ao desenvolvimento de hipertensão arterial ou de prejuízo da função renal.

3. HÁ EVIDÊNCIA QUE A ANTIBIOTICOPROFILAXIA REDUZ O RISCO DE SEPTICEMIA APÓS NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA?

A nefrolitotomia percutânea é largamente utilizada para a remoção de cálculos urinários. O exato mecanismo da ocorrência de febre e sepse urinária após procedimentos percutâneos não estão bem estabelecidos. Pequena a moderada elevação da temperatura imediatamente após o procedimento é frequente e parece estar associada à liberação de mediadores inflamatórios⁷(B). A urosepsis pode ser um evento catastrófico na evolução do tratamento percutâneo podendo ocorrer em pacientes com urocultura negativa e mesmo com o uso de antibióticoprofilaxia⁸(B).

Em estudo com 217 pacientes, 25,8% apresentaram febre após o procedimento de litotripsia percutânea. Nos pacientes que receberam antibióticoprofilaxia, 22,8% desenvolveram febre e no grupo que não recebeu a profilaxia, 28,6%, sendo que nenhum paciente evoluiu para sepse. Os fatores como sexo feminino ($p=0,044$), cálculo residual ($p=0,012$), tempo de internação, nefrostomia ($p=0,04$) e tempo de internação ($p=0,005$) apresentaram-se relevantes⁷(B).

Em 115 pacientes com nefrolitíase ≥ 20 mm e/ou dilatação do sistema calicial foi administrado ciprofloxacino 250 mg 12/12 horas, 07 dias antes do procedimento de litotripsia percutânea e comparado com o grupo controle. Os resultados demonstram redução do risco em três vezes de desenvolvimento de infecção (RR 2,9, 95% CI 1,3-6,3, $p=0,004$) no grupo que recebeu antibióticoprofilaxia. Quando analisado o subgrupo com apenas dilatação do sistema coletor verifica-se que o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ocorreu em apenas 1 de 22 pacientes que receberam antibióticoprofilaxia contra 10 de 24 pacientes no grupo controle (RR 9,2, 95% CI 1,3-65,9, $p=0,004$). A incidência de infecção urinária alta com o uso de ciprofloxacino é três vezes menor (RR 3,4, 95% CI 1,0- 11,8, $p=0,04$) assim como o risco de litíase infectada (RR 2,3, CI 95% 1,1-4,5, $p=0,016$)⁸(B).

Em estudo prospectivo de 81 pacientes foi comparada à utilização de dose única de 200 mg de ofloxacina durante a indução anestésica e 400 mg dia durante o período de permanência do cateter, não havendo desenvolvimento de infecção nos dois grupos⁹(B).

Em síntese, os estudos revelam que a antibióticoprofilaxia reduz o risco de infecção após nefrolitotripsia percutânea e em alguns, o de septicemia.

Recomendação:

Antibióticoprofilaxia deve ser utilizada quando o paciente é submetido à nefrolitotripsia percutânea. As opções de antibióticos com benefício na redução do risco de infecção são: ciprofloxacino 250 mg VO de 12/12 horas sete dias antes do procedimento ou ofloxacina 200 mg na indução e manutenção com 400 mg dia durante a permanência do cateter.

4. COMO DEVE SER FEITA A ABORDAGEM DOS CÁLCULOS RENAIIS LOCALIZADOS NO PÓLO INFERIOR DO RIM?

Com os recentes avanços no tratamento da litíase urinária, diversas questões vêm sendo discutidas. Alguns fatores são importantes na decisão do melhor tratamento e entre eles, cita-se: tamanho do cálculo, localização no sistema coletor e anatomia do sistema coletor. Estes fatores estão relacionados com a taxa de sucesso da fragmentação e eliminação dos cálculos. Após 25 anos da introdução da litotripsia como tratamento de escolha para as litíases sintomáticas, os cálculos localizados no pólo inferior do rim geram dúvidas na sua abordagem, com resultados questionáveis com a litotripsia extracorpórea, variando entre 25% a 84,6%. A litotripsia extracorpórea é não invasiva, requer anestesia mínima e apresenta alta taxa de aceitação por médicos e pacientes. Algumas situações indicam para a realização de ureteroscopia, sendo elas: cálculo ureteral, presença de estenoses, diáteses hemorrágicas, anomalias renais, rim solitário e obesidade mórbida^{10(A)}^{11(C)}.

Analisou-se 112 pacientes com litíase renal localizada no pólo inferior com tamanhos de até 30 mm e subdivididos em dois grupos: tratados por litotripsia extracorpórea ou litotripsia percutânea. Os pacientes com cálculos < 10 mm e tratados com litotripsia extracorpórea apresentavam-se livres de doença em 67% dos casos e nos submetidos à nefrolitotripsia percutânea em 100% (p=0,017). Quando analisados as litíases, independente do tamanho, verifica-se sucesso de 35% contra 96% p < 0,001, respectivamente^{10(A)}.

Foram avaliados e tratados 350 pacientes com cálculo localizado no pólo inferior do rim e com tamanho ≤ 20 mm por litotripsia extracorpórea e no seguimento verifica-se que 282 estavam assintomáticos, 25 pacientes apresentavam sintomas e foram tratados clinicamente e 42 pacientes necessitaram de intervenção. O controle radiológico demonstrou que 233 não apresentavam litíase, 18 pacientes o cálculo estava menor, em 101 casos houve manutenção do tamanho do cálculo e em 18 pacientes o cálculo havia aumentado^{11(C)}.

Estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico foi realizado para avaliar a litotripsia extracorpórea e a litotripsia percutânea em pacientes com cálculo localizado no pólo inferior do rim e medindo ≤ 30 mm. Nos pacientes com cálculos ≤ 10 mm submetidos à litotripsia extracorpórea, 12/19 estavam livres de doença enquanto 20/20 pacientes submetidos à litotripsia percutânea não apresentavam cálculos renais (p=0,003). Nos pacientes com cálculos de 11-20 mm, 6/26 pacientes contra 26/28 pacientes, respectivamente apresentavam-se livres de doença p<0,001. Quando avaliada a resposta ao tratamento em pacientes com cálculos 21-30 mm nota-se resposta em 1/7 e 6/7, respectivamente p=0,029^{12(A)}. Entretanto, os estudos não levam em consideração o índice de complicações e o tempo de recuperação pós-operatória desses dois procedimentos, fato que deve ser considerado para a decisão.

Recomendação:

Os cálculos de pólo inferior devem ser tratados com litotripsia percutânea desde que os riscos de complicações e o tempo de recuperação pós-tratamento seja avaliado e aceito pelo paciente.

5. HÁ EVIDÊNCIA QUE O USO DE MANITOL ANTES DA LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA POR NEFROLITÍASE DIMINUA O RISCO DE DANO RENAL?

A litotripsia extracorpórea é o tratamento de escolha para a litíase renal. Embora seja considerada minimamente invasiva há estudos que demonstram efeitos adversos dose-dependentes na função renal. O manitol apresenta a característica de promover diurese osmótica ao absorver água através dos túbulos renais decorrente do aumento do fluxo sanguíneo e reduz a produção de radicais livres durante a isquemia renal. Em estudo prospectivo e randomizado, analisou-se a eficácia do uso do manitol na prevenção do dano renal. A dose de manitol utilizado foi de 0,5 mg/Kg, administrado endovenosamente e imediatamente antes do procedimento, sendo verificado o volume urinário, β₂microglobulina e microalbumina imediatamente após, com 24 horas e após

uma semana. Foram excluídos do estudo pacientes com cálculos menores que 5 mm e maiores que 15 mm, conhecimento de doença renal prévia e/ou alteração laboratorial das funções renais e hidronefrose. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade, sexo, valor sérico de creatinina antes do exame, fragmentação do cálculo e número de sessões e potência aplicada. Não foram relatadas complicações nos dois grupos. Observou-se substancial aumento da β 2microglobulina, da microalbumina após o procedimento, com um dia e após uma semana, contudo com valores significativos ($p < 0,05$) para a β 2microglobulina ($p = 0,007$) somente no controle com 24 horas nota-se aumento do volume urinário. A utilização do manitol apresentou aumento significativo do volume urinário ($p = 0,002$). Assim, a utilização de manitol é segura e auxilia na proteção imediata ao dano renal estando indicada a sua administração antes da litotripsia extracorpórea¹³(A). Entretanto, não há estudos que avaliaram o benefício em longo prazo e sugere-se o emprego do manitol em pacientes de alto risco de deteriorização da função renal como os diabéticos, hipertensos, rim único ou portadores de insuficiência renal pré-tratamento.

Recomendação:

O uso de manitol está indicado nos pacientes com nefrolitíase que serão submetidos à litotripsia extracorpórea como medida de proteção renal imediata.

6. HÁ EVIDÊNCIA QUE A UTILIZAÇÃO DE DIURÉTICOS TIAZÍDICOS DIMINUAM O RISCO DE CÁLCULOS RENAIIS?

A incidência de litíase urinária em países industrializados é de 0,5% – 1% ao ano. Apresenta alta taxa de recidiva, podendo chegar a 80% ao longo da vida e sendo de até 50% em cinco anos. Pacientes com litíase assintomática tornam-se sintomáticos em 50% dos casos em cinco anos. Medidas preventivas vêm sendo discutidas com a intenção de diminuir a taxa de recidiva e perda da função renal^{4,15}(A).

Em estudo prospectivo e randomizado foram analisados 150 pacientes com história prévia de litíase, por um período de 36 meses. Ao longo do seguimento nota-se taxa de recidiva superior no grupo não tratado (56%) em relação aos grupos que receberam 50 mg/dia de hidroclorotiazida (32%) e 50 mg/dia de hidroclorotiazida e citrato de potássio 20 mEq/dia (30%), com diferença significativa entre o grupo não-tratado e os grupos que fizeram uso de medicações ($p = 0,016$). Não há diferença significativa entre o grupo que recebeu somente hidroclorotiazida e o grupo que ingeriu citrato de potássio associado ao diurético. Ao longo do seguimento não houve alteração do padrão metabólico basal no grupo sem medicação e significativa redução do padrão litogênico com hipocitratúria nos grupos com diuréticos e diuréticos com citrato de potássio notando-se esta mais acentuada no segundo grupo com diferença significativa. Quando analisados os pacientes com hipercaleiúria nota-se significativo benefício nos grupos tratados, em especial no grupo com hidroclorotiazida e citrato de potássio ($p = 0,003$), sendo o mesmo verificado na necessidade de tratamento com litotripsia ($p = 0,032$)¹⁴(A).

Recomendação:

O uso de diuréticos tiazídicos e a associação com citrato de potássio traz redução na taxa de recorrência e na necessidade de tratamento com litotripsia.

6. HÁ EVIDÊNCIA QUE A UTILIZAÇÃO DE ULTRASSONOGRAFIA SEJA EFICAZ QUANDO COMPARADA COM A FLUOROSCOPIA NA NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA?

A nefrolitotomia percutânea é um procedimento considerado minimamente invasivo, sendo considerada segura e com baixas taxas de complicações, tendo adquirido indicações nos últimos anos, em especial para pacientes com cálculos maiores que 20 mm, localizados no pólo inferior do

rim e compostos de cistina. O acesso percutâneo é geralmente realizado guiado por fluoroscopia, podendo ser guiado por TC ou US, em especial quando há alterações anatômicas ou gestantes¹⁶(A).

Em estudo randomizado foram avaliados 100 pacientes com litíase renal ou ureter proximal para a realização de nefrolitotomia percutânea. Em todos os pacientes era realizada a cateterização retrógrada do ureter e a infusão de ar ou contraste. No grupo 1 a punção da pelve renal tinha o auxílio do US realizado pelo próprio urologista e no grupo 2 a punção era realizada guiada somente pela fluoroscopia. O sucesso no acesso ao sistema coletor e posicionamento da agulha guiada por US foi de 94% e 90% respectivamente e no grupo guiado por fluoroscopia foi de 96% e 96%, $p=0,5$. Sangramento intraoperatório ocorreu em cinco pacientes no grupo 1 e em três pacientes no grupo 2 e dois pacientes no grupo 1 e um paciente no grupo 2 necessitaram de transfusão para re-estabilização do quadro hemodinâmico¹⁶(A).

Recomendação:

Na ausência de fluoroscopia a US pode ser utilizada para dirigir o acesso ao sistema coletor durante a litotripsia percutânea, sendo indicado em gestantes.

7. A PIELOGRAFIA RETRÓGRADA DEVE SER REALIZADA NA NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA?

Na abordagem clássica da pelve renal a contrastação com ar ou solução radiopaca é utilizada. Em estudo randomizado e controlado, 55 pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um grupo com inserção do cateter transureteral e o outro não. Apesar do acesso renal ser mais rápido nos pacientes que realizam a pielografia retrograda com auxílio do cateter não há diferença estatística entre os dois grupos, o mesmo sendo verificado em relação ao tempo de radiação. A queda na taxa de hemoglobina é maior nos pacientes sem auxílio da pielografia com $p<0,001$. No seguimento não há diferença entre os pacientes que realizaram pielografia e os submetidos à nefrolitotomia percutânea sem pielografia, com ausência de cálculos após um dia de 78,6% e 93% ($p=0,136$), respectivamente. Desta forma, nota-se benefício na utilização de pielografia na prevenção da queda da taxa de hemoglobina, não sendo verificado benefício com o desfecho ausência de cálculos. Ressalta-se que para a realização da pielografia retrógrada é necessário cistoscopia com possibilidade de migração bacteriana¹⁷(A). Entretanto, a presença de um cateter de pielografia provém maior segurança ao cirurgião e protege o paciente de eventuais danos.

Recomendação:

Há benefício na taxa de queda de hemoglobina, contudo não observa-se tal resultado em relação à presença de cálculo residual.

8. EM PACIENTES COM LITÍASE PIELOURETERAL O USO DE STENT (DUPLO J) APÓS A LITOTRIPSIA REDUZ O RISCO DA PRESENÇA DE SINTOMAS, COMPLICAÇÕES OU DA PERSISTÊNCIA DO CÁLCULO?

A ureterosopia e a litotripsia intracorpórea são procedimentos minimamente invasivos e altamente eficazes para o tratamento de litíase ureteral e em especial para os cálculos localizados na porção médio-distal¹⁸⁻²⁰(A). Tradicionalmente, com o objetivo de evitar obstruções e cólica renal após o procedimento, diversos grupos defendem a colocação de cateter duplo J. Associa-se a isto a possibilidade de prevenir estenoses e o auxílio à passagem de fragmentos de cálculos. Contudo, muitos pacientes referem desconforto com o cateter e complicações como infecção/pielonefrite, migração e formação de cálculos.

Em pacientes submetidos à endolitotripsia pneumática ou a laser para cálculos ureterais de 6 a 20 mm, em qualquer porção do ureter, a colocação de Duplo-J após o procedimento, não é recomendada, uma vez que, esse procedimento:

AUMENTA a urgência urinária (NNH 4), a frequência urinária, cultura urinária positiva (NNH 4) em 1 a 12 semanas;

AUMENTA OU AO MENOS NÃO REDUZ a dor, a disúria, hematúria e a piúria entre 1 a 12 semanas, e

NÃO REDUZ a febre, a hidronefrose, os sintomas de irritação vesical e a frequência urinária entre 7 e 15 dias de seguimento. E não reduz a presença de cálculos em 1 a 12 semanas e o número de complicações imediatas (uma semana) e tardias (três a seis meses).

As recomendações não são aplicáveis aos seguintes pacientes (situação especial): portadores de cálculos maiores que 20 mm em qualquer porção do ureter, infecção urinária, sepse, insuficiência renal, rim único, anormalidade renal congênita, pólipos, estenose ureteral, hidronefrose, trauma da mucosa (a avaliação da intensidade do trauma e sua eventual repercussão é subjetiva devendo ser considerada individualmente pelo cirurgião), perfuração ureteral durante o procedimento, gravidez, coagulopatia¹⁸⁻²⁵(A)²⁶(B).

Recomendação:

O cateter Duplo-J não deve ser colocado em todos os pacientes submetidos à litotripsia devendo ser empregada em situações especiais.

9. HÁ BENEFÍCIO DA LITOTRIPSIA NA LITÍASE RENAL ASSINTOMÁTICA?

A história natural da litíase assintomática ainda não está bem determinada, mas parece que a conduta expectante está associada ao risco de desenvolver sintomas de 48,5% em cinco anos. Em estudo randomizado e controlado pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos, com cálculos ≤ 15 mm, localizados nos rins, ureter e/ou bexiga foram incluídos no estudo além dos pacientes com antecedente de tratamento para litíase urinária e que estavam assintomáticos por pelo menos seis meses. Foram selecionados 324 pacientes dos quais 243 participaram da randomização e os demais foram excluídos por diversos motivos (decisão própria, ausência de cálculo a radiografia, gravidez, uso de anticoagulantes). Os pacientes foram divididos em dois grupos: submetidos à litotripsia extracorpórea (113 pacientes) e observados (115 pacientes). No seguimento, 200 pacientes completaram o follow-up de um ano, sendo 101 no grupo litotripsia e 99 no grupo controle.

No desfecho, pacientes livres de cálculos, 16 pacientes do grupo controle não apresentavam litíase e 28 pacientes submetidos à litotripsia ($p=0,06$).

Não houve diferença estatística entre os dois grupos quando considerado a variável uso de analgésicos, embora tenham sido prescritas medicações para 17 pacientes do grupo controle e para oito pacientes do grupo submetido à litotripsia ($p=0,05$).

Assim, a realização de litotripsia em pacientes com diagnóstico de litíase assintomática não está estabelecida no seguimento de um ano, não se podendo estabelecer o benefício em longo prazo²⁷(A).

Recomendação:

Não há diferença de benefício entre a realização ou não da litotripsia em pacientes assintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. Sameh WM. Value of intravenous urography before shockwave lithotripsy in the treatment of renal calculi: a randomized study. *J Endourol* 2007;21:574-7.
2. Eassa WA, Sheir KZ, Gad HM, Dawaba ME, El-Kenawy MR, Elkappany HA. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. *J Urol* 2008;179:964-8.
3. Elves AW, Tilling K, Menezes P, Wills M, Rao PN, Feneley RC. Early observations of the effect of extracorporeal shockwave lithotripsy on blood pressure: a prospective randomized control clinical trial. *BJU Int* 2000;85:611-5.
4. Kehinde EO, Al-Awadi KA, Al-Hunayan A, Mojiminiyi OA, Memon A, Abdul-alim H, et al. Antioxidant therapy is associated with a reduction in the serum levels of mediators of renal injury following lithotripsy for renal calculi. *J Endourol* 2008;22:2537-45.
5. Pienkny AJ, Strem SB. Simultaneous versus staged bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy: long-term effect on renal function. *J Urol* 1999;162:1591-3.
6. Liou LS, Strem SB. Long-term renal functional effects of shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and combination therapy: a comparative study of patients with solitary kidney. *J Urol* 2001;166:36.
7. Sharifi Aghdas F, Akhavadegan H, Aryanpoor A, Inanloo H, Karbakhsh M. Fever after percutaneous nephrolithotomy: contributing factors. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:367-71.
8. Mariappan P, Smith G, Moussa SA, Tolley DA. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *BJU Int* 2006;98:1075-9.
9. Sahin A, Cetinkaya Y, Akdoğan B, Ozden E, Kendi S. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol* 2002;16:649-53.
10. Preminger GM. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. *Urol Res* 2006;34:108-11.
11. Deliveliotis C, Skolarikos A, Louras G, Kostakopoulos A, Karagiotis E, Tekerlekis P. Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole calculi: our experience. *Int J Urol* 1999;6:337-40.
12. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV, Denstedt JD, Grasso M, Gutierrez-Aceves J, et al. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis-initial results. *J Urol* 2001;166:2072-80.
13. Ogiste JS, Nejat RJ, Rashid HH, Greene T, Gupta M. The role of mannitol in alleviating renal injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2003;169:875-7.
14. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. *Actas Urol Esp* 2006;30:305-9.

15. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999;13:679-85.
16. Basiri A, Ziaee AM, Kianian HR, Mehrabi S, Karami H, Moghaddam SM. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2008;22:281-4.
17. Tabibi A, Akhavizadegan H, Nouri-Mahdavi K, Najafi-Semnani M, Karbakhsh M, Niroomand AR. Percutaneous nephrolithotomy with and without retrograde pyelography: a randomized clinical trial. *Int Braz J Urol* 2007;33:19-22.
18. Srivastava A, Gupta R, Kumar A, Kapoor R, Mandhani A. Routine stenting after ureteroscopy for distal ureteral calculi is unnecessary: results of a randomized controlled trial. *J Endourol* 2003;17:871-4.
19. Densted JD, Wollin TA, Sofer M, Nott L, Weir M, D'A Honey RJ. A prospective randomized controlled trial comparing nonstented versus stented ureteroscopic lithotripsy. *J Urol* 2001;165:1419-22.
20. Byrne RR, Auge BK, Kourambas J, Munver R, Delvecchio F, Preminger GM. Routine ureteral stenting is not necessary after ureteroscopy and ureteropyeloscopy: a randomized trial. *J Urol* 2002;16:9-13.
21. El-Assmy A, El-Nahas AR, Sheir KZ. Is pre-shock wave lithotripsy stenting necessary for ureteral stones with moderate or severe hydronephrosis? *J Urol* 2006;176:2059-62.
22. Chen YT, Wong WY, Yang SS, Hsieh CH, Wang CC. Is ureteral stenting necessary after uncomplicated ureteroscopic lithotripsy? A prospective, randomized controlled trial. *J Urol* 2002;167:1977-80.
23. Shao Y, Zhuo J, Sun XW, Wen W, Liu HT, Xia SJ. Nonstented versus routine stented ureteroscopic holmium laser lithotripsy: a prospective randomized trial. *Urol Res* 2008;36:259-63.
24. Djaladat H, Tajik P, Payandemehr P, Alehashemi S. Ureteral catheterization in uncomplicated ureterolithotripsy: a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2007;52:836-41.
25. Damiano R, Autorino R, Espósito C, Cantielo F, Sacco R, de Sio M, et al. Stent positioning after ureteroscopy for urinary calculi: the question is still open. *Eur Urol* 2004;46:381-7.
26. Grossi FS, Ferretti S, Di Lena S, Crispino M. A prospective randomized multicentric study comparing stented vs non-stented ureteroscopic lithotripsy. *Arch Ital Urol Androl* 2006;78:53-6.
27. Keeley FX Jr, Tilling K, Elves A, Menezes P, Wills M, Rao N, et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. *BJU Int* 2001;87:1-8.

X. Sepses: Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	02 de julho de 2009
Participantes:	Machado F, Mazza B, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A seguinte estratégia foi utilizada para coleta dos artigos originais. Utilizou-se a base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e os seguintes descritores: (sedative agents) OR (sedative) OR (sedation) OR (moderate sedation) OR (sedation, conscious) OR (sedation, moderate) OR (deep sedation) OR (sedation, deep) OR “Conscious Sedation”[Mesh] OR “Deep Sedation”[Mesh] AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Alguns filtros foram utilizados, incluindo: tipo de artigo: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). Além disso, limitou-se a busca aos artigos de língua inglesa. Cento e vinte artigos foram extraídos, de onde foram selecionados apenas 15 pertinentes ao tema. Destes, apenas 11 tratavam especificamente da população séptica, sendo 3 revisões da Surviving Sepsis Campaign, 5 sobre uso de etomidato, 1 sobre o uso de vecuronio e dois sobre dexmedetomidina.

Em vista da escassez de artigos relacionados diretamente a sepsis, optou-se por ampliar a busca, utilizando-se os mesmos descritores descritos acima no tocante a sedação cruzando-os com os seguintes descritores: (mechanical ventilation) OR (intensive care) OR (critical) OR (critical care) OR (critically). Nessa busca, utilizou-se o mesmo filtro para o tipo de artigo, além de limitar a busca aos artigos de língua inglesa e aos “core clinical journal”. Essa busca gerou outros 60 artigos. Para algumas perguntas específicas, utilizaram-se também outros descritores como etomidate (pergunta 5), (daily interruption) OR (awakening) (pergunta 2) e (sedation scale) OR (sedation monitoring) (pergunta 3), respeitando os filtros e limites anteriormente citados.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Definir as melhores estratégias para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular;
Estabelecer a importância do uso de protocolos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular, bem como de sua monitorização rigorosa.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI) requer algum grau de sedação ou analgesia o que torna o tema de grande importância para uma boa condução clínica. Os pacientes sépticos têm características que os diferenciam da população de pacientes críticos, não só pela sua gravidade, mas também pela presença de disfunções orgânicas associadas. Nessa população, a presença de disfunção múltipla de órgãos, com particular ênfase na disfunção renal e/ou hepática torna a utilização de medicações mais complexa, pelas alterações que ocorrem na farmacodinâmica da mesma.

Além disso, a presença de disfunção respiratória com grande parte desses pacientes tendo diagnóstico de lesão pulmonar aguda ou mesmo síndrome de desconforto respiratório agudo faz com que o uso de prótese ventilatória e ventilação mecânica sejam frequentes. Mais ainda, a disfunção cardiovascular associada à sepse, com hipotensão, soma-se aos efeitos cardiovasculares da maioria dos agentes sedativos.

Dessa forma, justifica-se plenamente o estabelecimento de diretrizes para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular nessa população, através de resposta as principais questões envolvidas. Entretanto, a literatura é escassa no tocante a estudos específicos nessa população. Dessa forma, as respostas baseiam-se na população geral de pacientes gravemente enfermos, exceto quando explicitado em contrário.

1. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DA INSTITUIÇÃO DE PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO E ANALGESIA?

Um dos grandes desafios hoje do intensivista é sedar o paciente de forma adequada, evitando da mesma forma sedação inadvertidamente superficial ou excessivamente profunda. A falta de sedação adequada pode levar, não apenas à dificuldade na ventilação mecânica, mas também a stress. Este por sua vez parece estar associado a aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, hipercoagulabilidade, imunossupressão, falta de sincronia com o ventilador, desintubação acidental ou remoção de outros cateteres e sondas. Já os malefícios da sedação excessiva também são conhecidos, como redução de mobilidade no leito, aumento de fenômenos tromboembólicos, fraqueza muscular e lesões cutâneas. Dessa forma, deve-se tentar individualizar ao máximo a sedação, titulando-a em cada paciente de acordo com suas peculiaridades como presença de disfunções renal e/ou hepática, idade, nível prévio de consciência ou uso prévio de drogas ilícitas.

Nesse processo de individualização, parece ser fundamental o estabelecimento de objetivos com relação ao nível de sedação, bem como dos passos a serem executados. A importância de seguir protocolos bem definidos vem sendo estudada na literatura desde o final da década passada. Existem dois estudos randomizados¹(A)²(B) e vários estudos com menor nível de evidência³⁻⁵(B) mostrando redução da incidência de pneumonia, do tempo de ventilação mecânica, internação na UTI ou no hospital, bem como redução de custos associados a essa prática⁴(B)⁶(D). Além disso, também foi demonstrada redução na utilização de bloqueadores neuromusculares⁴(B).

Dessa forma, todos os pacientes sob ventilação mecânica devem seguir estritamente as recomendações, objetivando redução do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e da duração da ventilação mecânica (VM), internação hospitalar e na UTI. É importante estabelecer claramente os objetivos da sedação, tentando individualizar ao máximo as doses utilizadas de forma a manter os pacientes num grau de sedação mínimo que permita tranquilidade e acoplamento a ventilação mecânica.

O uso de analgésico em associação com hipnótico é recomendado em virtude de estudos mostrando a maior facilidade no ajuste do grau de sedação, a menor incidência de assincronia com o ventilador, embora uma tendência ao aumento dos episódios de obstipação tenha sido relatada⁷(A). Assim, usualmente inicia-se o processo de sedação com um analgésico opióide. Os

opióides mais utilizados em terapia intensiva são o fentanil e a morfina. Ambos possuem ação analgésica potente e baixo custo. Além disso, têm ação hipnótica, podendo ser suficiente para adequar o paciente à prótese ventilatória. Seu uso pode, no entanto provocar náuseas, vômitos e hipomotilidade intestinal, e sua utilização por longos períodos está associada à dependência e tolerância. Os mais utilizados estão descritos abaixo.

Fentanil

- Farmacocinética: início de ação em menos de 1 min. Duração de ação: 30 a 60 min. Eliminação hepática;
- Posologia: 25 a 100 µg (0,7 a 2 µg/kg) EV em bolus ou 50 a 500 µg/h, contínuo;
- Efeitos adversos: miose, bradicardia vagal, hipotensão, rigidez muscular, rápido desenvolvimento de tolerância, depressão respiratória, náuseas, vômitos, íleo, espasmo vias biliares, retenção urinária. Efeito prolongado na insuficiência hepática. Associação com diazepínicos aumenta o risco de depressão cardiorrespiratória.

Morfina

- Farmacocinética: início de ação após injeção intravenosa: cerca de 3 min; Duração de ação: 2-3 h. Eliminação hepática e renal.
- Posologia:
- Injeção intravenosa: 2,5 a 15 mg;
- Injeção intramuscular ou subcutânea: 2,5 a 20 mg;
- Injeção intravenosa contínua: 1-10 mg/h. Sugerimos a seguinte diluição para uso contínuo: Morfina 10 mg/ml – 50 mg (5ml) em 95 ml de SF 0,9%;
- Via oral: 10 a 60 mg a cada 4 horas;
- Efeitos adversos: além dos efeitos já descritos para o fentanil, pode levar a histaminoliberação. Efeito prolongado em insuficiência renal.

Caso persistam os sinais de desconforto após analgesia adequada, deve ser iniciado também um hipnótico. O benzodiazepínico midazolam é o fármaco de uso mais rotineiro em terapia intensiva. Produz sedação, ansiólise, relaxamento muscular e amnésia anterógrada além de ter efeito anticonvulsivante. Apresenta pouca ação sobre o tônus vasomotor e o coração. Seu uso rotineiro, após administração por tempo prolongado, pode precipitar síndrome de retirada, além disso, deve ser usado com cautela nos pacientes com doenças neuromusculares. A grande preocupação atual em relação ao seu uso é sua associação com aumento de incidência de delirium⁸(A). Suas características são colocadas abaixo:

Midazolam

- Farmacocinética: início de ação: 1 a 3 min. Duração: 1 a 4 horas. Metabolismo hepático;
- Posologia: 0,03 a 0,3 mg/kg EV em “bolus” seguida de 0,01 a 0,6 mg/kg/h EV contínuo. Sugerimos a seguinte diluição para uso contínuo: Midazolam 50mg/10 ml – 100mg (20 ml) em 80 ml de solução fisiológica (SF 0,9%). Tem uso frequente para sedação contínua;

- Efeitos adversos: efeitos hemodinâmicos discretos. Hipotensão arterial em idosos. Depressão respiratória, sobretudo se associado à opióides. Metabolismo prejudicado em insuficiência hepática ou renal. Interrupção da administração associada a manifestações de abstinência. Como todos os benzodiazepínicos pode precipitar quadros de delirium. Provoca amnésia.

Entre os não diazepínicos, pode-se citar como de uso frequente o propofol. Esse agente, com ação amnésica mínima, possui ação anticonvulsivante. Pode ser utilizado para sedações de curta duração, pela sua meia-vida curta. Devido ao seu veículo lipídico, se utilizado em doses altas, deve ser considerado na oferta energética (1 ml = 1 Kcal). Suas características estão colocadas abaixo.

Propofol

- Farmacocinética: tem rápido início de ação (40 segundos). Os efeitos cessam após 10 minutos da interrupção da infusão, pelo menos em infusões por tempo curto. Posologia: 0,3 a 3,0 mg/kg/h. Bolus de 1 a 3 mg/kg, devendo ser evitado pelo efeito hipotensor;
- Efeitos colaterais: seu uso pode provocar instabilidade cardiocirculatória por seu efeito vasodilatador e depressor do miocárdio. Seu veículo é lipídico, logo a monitorização do perfil lipídico do paciente se faz necessário quando do uso prolongado da droga.

A dexmedetomidina é um agonista α -2 adrenérgico utilizado na sedação. Tem ação sedativa, hipnótica, ansiolítica e analgésica reduzindo a atividade simpática. Não produz depressão respiratória significativa e o paciente desperta rapidamente atendendo ordens com facilidade.

Dexmedetomidina

- Farmacocinética: início de ação até 6 minutos. Meia vida de eliminação 2 horas;
- Posologia: 1 μ g/kg em 10 a 20 minutos EV seguido de 0,2 a 0,7 μ g/kg/h EV contínuo;
- Efeitos adversos: bradicardia e hipotensão especialmente na presença de hipovolemia e tônus adrenérgico exacerbado.

Não existem evidências suficientes indicando a superioridade do uso de sedação intermitente em relação à administração contínua. Um estudo observacional mostrou redução do tempo de ventilação associado a essa estratégia, mas sem redução do tempo de internação em UTI ou hospital⁹(B). Em vista da facilidade do uso contínuo e dos potenciais malefícios hemodinâmicos da administração em bolus nos pacientes sépticos, não se recomenda essa estratégia visando atingir esses objetivos.

A participação da equipe multidisciplinar com ênfase na condução das recomendações pela equipe de enfermagem que assiste o paciente fica enfatizada em muitos desses estudos, sugerindo que essa etapa seria importante para a exequibilidade das recomendações²(A). A eficácia da enfermagem em utilizar escalas de sedação já foi claramente demonstrada na literatura^{3,10,11}(B). Dessa forma, fica claro que a utilização de recomendações é benéfica, mas a melhor forma de aplicá-los, baseada na orientação médica ou na condução pela enfermagem, dependeria do modo como cada unidade tem estruturada sua equipe multidisciplinar.

Entretanto, a dificuldade em se implantar e efetivamente seguir diretrizes estabelecidas trazendo em ação beira leito as evidências da literatura é conhecida e a sedação e analgesia não fogem desse cenário¹²(B). Recentemente, um estudo caso-controle, mostrou que essa vigilância pode reduzir tempo de internação na UTI e no hospital, bem como a incidência de PAV¹³(B).

Recomendação:

Todos os esforços devem ser dirigidos não só para a implementação de uma diretriz, mas também para a vigilância contínua da aderência as medidas implementadas. As unidades devem ter seus próprios protocolos de sedação, com definição clara dos objetivos a serem atingidos.

2. A SUSPENSÃO DIÁRIA DA SEDAÇÃO TRAZ IMPACTO EM TERMOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE NOS PACIENTES GRAVES? A TITULAÇÃO DIÁRIA É UMA ALTERNATIVA A SUSPENSÃO DIÁRIA DA SEDAÇÃO?

Discute-se hoje que pacientes com sedação contínua deveriam ser submetidos à interrupção diária dessa sedação. Em estudo recente, pacientes foram randomizados para um grupo controle que seguia o protocolo usual da unidade e um grupo intervenção, em que a sedação era interrompida diariamente, a despeito dos pacientes já se encontrarem por vezes superficialmente sedados. Todos os pacientes seguiam o mesmo protocolo de sedação, cujo objetivo era manter a gradação na escala de Ramsay entre 3 e 4¹⁴(A). A sedação era interrompida diariamente e só era reiniciada quando o paciente fosse considerado acordado ou houvesse assincronia com o ventilador. O grupo da intervenção teve redução significativa do tempo de ventilação mecânica e da duração de internação na UTI. Embora no grupo que utilizou propofol como hipnótico o tempo médio diário sem infusão de medicação tenha sido de apenas 1,2 horas no grupo sedado com midazolam o tempo médio sem droga foi de 5,3 horas diárias, mostrando que teria sido desnecessária a infusão durante esse período. Embora análise detalhada dos possíveis efeitos colaterais dessa interrupção, em termos de distúrbios autonômicos e impacto psicológico, não tenham sido feita, o mesmo grupo relatou posteriormente que não houve aumento de complicações clínicas no grupo submetido à interrupção¹⁵(B), nem aumento da incidência de stress pós-traumático, pelo menos numa pequena parcela da população do estudo original¹⁶(B). Em um subestudo publicado posteriormente, também não houve aumento nos episódios de isquemia do grupo de pacientes coronarianos submetidos à interrupção¹⁷(B).

Estudo mais recente demonstrou que o acoplamento entre interrupção diária da sedação e tentativas de ventilação espontânea foi capaz de reduzir não apenas o tempo de ventilação mecânica, internação na UTI e no hospital, mas também a mortalidade. Houve também aumento do número de desintubações acidentais, sem aumento da necessidade de reintubações¹⁸(A).

Entretanto, deve-se encarar com alguma reserva esses resultados. Tratam-se de estudos não-cegos e, no caso do primeiro estudo, realizados em um único centro, onde a população submetida à interrupção não foi adequadamente descrita em termos do número de pacientes com insuficiência coronariana, síndrome coronariana aguda, choque séptico ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Também não há menção aos níveis de pressão expiratória positiva utilizada por esses pacientes ou se o nível de Ramsay prévio ao despertar era semelhante entre os dois grupos. Deve ser lembrado que a população de pacientes sépticos não foi estudada em detalhe. Considerando que muitos desses pacientes têm alterações na oferta tecidual de oxigênio e é alta a incidência de síndrome de desconforto respiratório agudo, com necessidade de ventilação mecânica agressiva, o risco de hipoxia hipóxica não deve ser esquecido.

Recomendação:

Recomenda-se a interrupção diária da sedação em unidades de terapia intensiva com adequado número de profissionais médicos e de enfermagem treinados na detecção precoce da necessidade de retorno a sedação. Nos locais onde a interrupção não for possível, é válida a titulação diária da sedação com contínuas tentativas de redução das doses administradas ainda que o paciente esteja num nível de sedação adequado.

3. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DA UTILIZAÇÃO DE ESCALAS PARA MONITORIZAÇÃO?

Como já aqui exposto, o uso de protocolos de sedação, com titulação contínua das doses utilizadas, é uma recomendação importante. A instituição de protocolos não seria viável sem a adoção de uma escala de avaliação do grau de sedação. Já foi demonstrado que a monitorização através da utilização de uma escala contribui para a evolução favorável desses pacientes¹⁰(B). Essa monitorização deve fazer parte dos controles de enfermagem de forma a permitir os ajustes necessários.

Existem inúmeras escalas de sedação sendo bastante conhecida e utilizada em estudos a escala de Ramsay. Entretanto, existem críticas com relação a sua utilização¹⁹(B). Outras escalas já validadas são a de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)²⁰(B), a Sedation-agitation scale (SAS)²¹(B), e a Motor Activity Assessment Scale (MASS)²²(B), além de outras menos conhecidas²³(B). Entretanto, não foi demonstrada superioridade de uma determinada escala. Dessa forma, a escolha da escala a ser utilizada fica a critério de cada serviço.

A utilização do índice biespectral não é recomendada como forma rotineira de avaliação dos pacientes graves. Embora não existam estudos na população séptica, diversos trabalhos já demonstraram que sua utilização fica prejudicada nos pacientes gravemente enfermos, em virtude da interferência dos movimentos musculares^{24,25}(B). Entretanto, existem resultados contraditórios com alguns trabalhos mostrando boa correlação com escalas de sedação consideradas adequadas²⁶(B), principalmente em pacientes vítimas de neurotrauma²⁷(B).

O valor preditivo dessa monitorização é otimizado com o uso de bloqueadores neuromusculares, razão pela qual seu uso é mais difundido como monitorização durante a anestesia. Com a redução significativa da utilização desses agentes dentro das UTI a utilidade do BIS fica bastante restrita.

Recomendação:

A monitorização da sedação deve ser realizada através de escalas pré-determinadas e deve fazer parte dos controles de enfermagem.

4. EXISTE UM SEDATIVO, ANALGÉSICO OU BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR IDEAL PARA UTILIZAÇÃO NESSES PACIENTES?

Não existem estudos na literatura comparando os diversos sedativos, analgésicos ou bloqueadores neuromusculares na população séptica a exceção de um único estudo utilizando vecurônio e daqueles que tratam do uso de etomidato (abordados na próxima questão).

Dessa forma, não podem ser feitas recomendações específicas para essa população. Entretanto, existem inúmeros trabalhos na população geral de pacientes críticos que podem embasar a utilização na subpopulação séptica. Não foi considerado nenhum trabalho voltado para avaliação de pacientes em pós-operatório, ou seja, com tempo previsto de ventilação mecânica reduzido, visto esses pacientes terem perfil muito diferente da população séptica.

Deve ser considerado que a maioria desses trabalhos foi desenvolvida na década passada, quando os novos conceitos de sedação baseada em protocolos, interrupção ou ajuste diário de doses ainda não fazia parte da rotina das UTIs e nem eram considerados no desenho dos estudos clínicos. Um único trabalho foi recentemente publicado, comparando o uso de lorazepam e midazolam, considerando em ambos os braços a interrupção diária da sedação. Entretanto, estudos com lorazepam não foram considerados, visto essa medicação não estar disponível no Brasil para uso parenteral²⁸(B).

Com relação ao uso de sedativos, vários trabalhos mostraram que o propofol está relacionado a uma redução no tempo de despertar e a menor custo em decorrência da redução no tempo de ventilação mecânica^{29,30}(A)³¹⁻³³(B). Entretanto, outros estudos falharam em demonstrar essa redução, sugerindo inclusive que o midazolam era superior³⁴(A) ou pelo menos semelhante a do

propofol^{35,36}(A). Além disso, como já referido, essa redução no tempo de despertar foi demonstrada em estudos muito antigos, onde as estratégias atuais de sedação não são contempladas. É possível que o tempo de despertar dessas duas medicações seja semelhante no contexto de pacientes com sedação prolongada e submetidos a ajustes, ou suspensões diárias. O uso de propofol tem sido associado à sobrecarga lipídica, vista hoje com mais seriedade em decorrência da preocupação existente com a hipernutrição³⁵(A). A nova formulação do propofol a 2% parece ser mais segura em termos da sobrecarga lipídica, embora sua eficácia não tenha ainda sido claramente demonstrada³⁷(B).

Com relação à dexmedetomidina os estudos com seu uso por tempo prolongado em pacientes graves e não apenas no pós-operatório eram esparsos. Recentemente, sua utilização em pacientes com quadros neurológicos agudos foi considerada superior ao uso do lorazepam³⁸(A). Além disso, um grande estudo controlado, duplo-cego e randomizado mostrou ser seu uso seguro e eficaz, com redução do tempo de ventilação mecânica, internação e da incidência de delirium quando comparados com o midazolam⁸(A). Ressalte-se, entretanto, que grande parte dos pacientes necessitou usar concomitantemente midazolam em bolus para atingir a sedação adequada.

Recomendação:

Considera-se não existir evidências para afirmar a superioridade de um sedativo sobre outro, ficando a cargo de cada serviço a escolha da droga. Ressalte-se que essa afirmativa deve considerar que a unidade tem protocolo bem estabelecido de sedação, com titulação ou interrupção diária da mesma.

5. O USO DE ETOMIDATO DEVE SER EVITADO NESTA POPULAÇÃO?

Etomidato foi durante muito tempo considerado a medicação de escolha para indução de hipnose em pacientes com instabilidade hemodinâmica pela sua ausência de efeitos cardiovasculares. Especificamente na população de pacientes com sepse, essa vantagem é importante. É frequente a intubação de indivíduos instáveis ou o colapso circulatório após o uso de sedativos pelo seu efeito vasodilatador associado à redução no retorno venoso secundário a colocação sob pressão positiva na ventilação mecânica.

Entretanto, o uso de etomidato (0,3-0,4 mg/kg EV em bolus lentamente), mesmo em dose única, tem sido associado ao surgimento de disfunção de suprarrenal³⁹(B), ainda que de forma temporária⁴⁰(B). Trata-se, entretanto, de questão ainda controversa, pois outros estudos não confirmam esses achados⁴¹(B)⁴²(C).

A insuficiência de suprarrenal faz parte frequente do quadro de disfunção orgânica associada a sepse⁴³(B). Por essa razão, o desencadeamento ou agravamento da mesma pode complicar a evolução desses pacientes. O uso de etomidato foi correlacionado ao aparecimento de disfunção de suprarrenal nessa população, com implicações prognósticas^{44,45}(B). Além disso, análise de subgrupo dos recentes estudos com suplementação de corticosteróides em baixas doses para pacientes com choque mostraram aumento de mortalidade naqueles que haviam recebido dose única de etomidato. Em ambos os estudos houve aumento de mortalidade no subgrupo que recebeu placebo^{46,47}(A), e em um deles, mesmo os pacientes submetidos ao uso de etomidato e que receberam corticóides tiveram pior prognóstico⁴⁷(A).

Recomendação:

Com base nas atuais evidências disponíveis recomenda-se que o uso de etomidato seja evitado naqueles pacientes com sepse grave e choque séptico que estejam estáveis hemodinamicamente. Nesses pacientes, o risco associado ao uso de outros sedativos é menor. Já naqueles pacientes hipotensos, o etomidato pode ser utilizado.

REFERÊNCIAS

1. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
2. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, et al. Changing sedation practices in the intensive care unit--protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19:429-47.
3. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, Rocker GM, Patrick WD, Hall RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000;20:662-72.
4. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000;28:2300-6.
5. Jakob SM, Lubszky S, Friolet R, Rothen HU, Kolarova A, Takala J. Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *J Crit Care* 2007;22:219-28.
6. Gupta V. Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q* 1999;19:19-27.
7. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
8. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
9. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
10. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005;33:1199-205.
11. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2031-6.
12. Bair N, Bobek MB, Hoffman-Hogg L, Mion LC, Slomka J, Arroliga AC. Introduction of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent guidelines in a medical intensive care unit: physician and nurse adherence. *Crit Care Med* 2000;28:707-13.
13. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008;36:427-33.

14. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
15. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-6.
16. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-61.
17. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, Schweickert WD, Gehlbach BK, Zimmerman F, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007;35:365-71.
18. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
19. Olson D, Lynn M, Thoyre SM, Graffagnino C. The limited reliability of the ramsay scale. *Neurocrit Care* 2007;7:227-31.
20. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
21. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
22. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
23. Weinert C, McFarland L. The state of intubated ICU patients: development of a two-dimensional sedation rating scale for critically ill adults. *Chest* 2004;126:1883-90.
24. Tonner PH, Wei C, Bein B, Weiler N, Paris A, Scholz J. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005;33:580-4.
25. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
26. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999;27:1499-504.
27. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32:2403-6.

28. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006;34:1326-32.
29. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1012-8.
30. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-64.
31. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33-40.
32. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24:932-9.
33. Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:286-93.
34. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999;27:2454-8.
35. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Altied-Lopez E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998;86:1219-24.
36. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997;23:1258-63.
37. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-9.
38. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
39. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, Carpenter RO, Patel SH, Morris JA Jr, et al. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. *Arch Surg* 2008;143:62-7.
40. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.

41. Riché FC, Boutron CM, Valleur P, Berton C, Laisné MJ, Launay JM, et al. Adrenal response in patients with septic shock of abdominal origin: relationship to survival. *Intensive Care Med* 2007;33:1761-6.
42. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007;11:R56.
43. Jones D, Hayes M, Webb S, French C, Bellomo R. Relative adrenal insufficiency in etomidate-naïve patients with septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:599-605.
44. Mohammad Z, Afessa B, Finkielman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care* 2006;10:R105.
45. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012-8.
46. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
47. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358: 111-24.

XI. Sepses: Ventilação Mecânica

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia

Elaboração final: 30 de julho de 2009

Participantes: Machado FR, Assunção M, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Apesar da estratégia de busca ter sido individualizada para cada pergunta ou grupo de perguntas, descrevemos globalmente o método de coleta de evidência: Foi utilizada a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes descritores: Acidosis, Respiratory, Acute respiratory distress syndrome, Adrenal Cortex Hormones, Adult respiratory distress syndrome, ARDS, Human, corticotherapy, corticoids, Glucocorticoids, Human ARDS, Hypercapnia, hypoxemic respiratory failure, Mechanical Ventilator Weaning, noninvasive mechanical ventilation, Non-Invasive Positive-Pressure Ventilations, Position, Prone, Positions, Prone, Positive-Pressure Non-Invasive Ventilations, Positive-Pressure Respiration, Positive-Pressure Ventilations, Non-Invasive, Prone Positions, prone positioning, protective-ventilation strategy, protocol, Respiration, Artificial, Respiratory distress syndrome, acute, Respiratory distress syndrome, adult, Respiratory syndrome, severe acute, Respirator Weaning, sepsis, severe sepsis, septic shock, Severe acute respiratory syndrome, Sodium Bicarbonate, therapeutic use, spontaneous breathing trial, Tidal Volume, tracheal gas insufflation, Ventilation, Non-Invasive Positive-Pressure, Ventilator Weaning, Ventilator Weaning, Mechanical, Weaning, Mechanical Ventilator, Weaning, Respirator, Weaning, Ventilator. Foram utilizados como limites: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw])) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). A busca gerou cerca de 608 artigos, de onde foram selecionados 89 trabalhos tratando preferencialmente da população séptica.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Definir as melhores estratégias para ventilação mecânica;
Estabelecer a importância do uso de protocolos para desmame da ventilação mecânica.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes sépticos evolui com disfunção respiratória necessitando algum grau de suporte ventilatório, quer seja sob a forma de ventilação mecânica não-invasiva (VNI) ou invasiva. A resposta inflamatória, alterando a permeabilidade capilar provoca extravasamento de líquido para o interstício pulmonar, além de redução de surfactante com conseqüente colapso alveolar. Esse quadro resulta em alteração da relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (relação pO_2/FiO_2) gerando hipoxemia. Assim, pacientes sépticos evoluem frequentemente com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo a sepse a causa mais comum dessas afecções. Justifica-se, portanto, delinear as principais questões relacionadas à disfunção respiratória.

Cabe salientar aqui a existência de outra entidade nosológica, conhecida por lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e que tem sido objeto de atenção nos estudos sobre abordagem à LPA e SDRA. Acredita-se que os mecanismos responsáveis pelo desencadeamento deste tipo de lesão sejam a hiperdistensão alveolar, o barotrauma ou o movimento repetido de abertura e fechamento das unidades alveolares durante o ciclo respiratório. Seguindo esta linha de raciocínio, foi proposta, na década passada, a chamada estratégia protetora de ventilação pulmonar, que prioriza a utilização de baixos volumes correntes e baixas pressões inspiratórias, associadas à pressão expiratória final positiva e a menor fração inspirada de oxigênio que possibilite oxigenação adequada.

1. O USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA (VNI) NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE TEM IMPLICAÇÃO EM MORBIMORTALIDADE?

Apesar do seu uso estar hoje bastante difundido, as evidências sugerem que a ventilação mecânica não-invasiva (VNI) é eficaz apenas em seletos grupos de pacientes, a saber, evitar intubação ou facilitar a desintubação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), edema agudo de pulmão cardiogênico (EAP) e em pacientes imunossuprimidos. Nas duas primeiras situações, usualmente, rápida recuperação é obtida, enquanto nos imunossuprimidos existe potencial benefício em termos de redução do risco de infecção associado à intubação.

Não há estudos sobre o uso de VNI especificamente na população séptica. Alguns estudos incluem pacientes infectados ou sépticos, entretanto, sem análise como grupo em separado. Assim, os dados abaixo apresentados derivam de estudos em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica (IRH). Essa população é heterogênea e inclui pacientes com pneumonia, lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), situações muitas vezes relacionadas à sepse. Nessa população o uso de VNI é ainda bastante controverso, principalmente por não se esperar uma rápida recuperação, contrastando, portanto, com a ação rápida vista no EAP. Um estudo mostrou claramente a diferença existente entre pacientes com edema agudo de pulmão e aqueles com pneumonia, com claro benefício no primeiro grupo e ausência de resposta no segundo¹(B).

O objetivo da VNI na IRH seria evitar a intubação desses pacientes, propiciando assim a redução do risco de pneumonia, utilização de sedativos e tempo de internação. Entretanto, na LPA/SDRA secundária a sepse, protelar uma intubação pode ser deletério, inclusive com aumento de mortalidade²(B). Nesses pacientes, a oferta tecidual de oxigênio está comprometida e o desvio de sangue para a musculatura respiratória pode ter conseqüências em termos de desvio desse oxigênio e piora da disfunção orgânica. Além disso, o paciente pode vir a ser intubado numa situação de emergência, também potencialmente deletéria.

Os estudos em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica mostram resultados conflitantes. No subgrupo de pacientes imunocomprometidos com IRH a VNI parece estar associa-

da a melhor prognóstico^{3,4}(A)⁵⁻⁷(B), possivelmente associado à diminuição do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica, já citada anteriormente. Já em pacientes sem imunossupressão a questão é mais controversa. Alguns estudos apontam para benefícios apenas em pacientes com IHA superposta ao quadro de DPOC^{8,9}(A). Outros demonstram que, além de não haver benefícios em termos da redução da taxa de intubação, sua utilização foi associada a aumento de eventos adversos, inclusive parada cardiorespiratória^{10,11}(A)^{2,12-14}(B). Entretanto, outros estudos demonstraram sucesso dessa estratégia, com redução da taxa de intubação^{3,15-18}(A)¹⁹(B).

Alguns estudos avaliaram possíveis fatores preditivos de falha da VNI e mostraram que pacientes com SDRA instalada²⁰(B), pneumonia grave²⁰(B), idade acima de 40 anos²⁰(B), acidose metabólica²¹(B), choque²¹(B), ou persistência de relação PO_2/FiO_2 baixas após 1 hora de tratamento²⁰⁻²²(B) tem maior probabilidade de insucesso. Um dos primeiros estudos publicados, embora de caráter observacional, já sugeria como condição para o uso de VNI na IRH a estabilidade hemodinâmica e a capacidade de reversão da insuficiência respiratória em 48 a 72 horas²³(B).

A questão parece estar na capacidade de prever quais são as variáveis que caracterizam um respondedor, pois da mesma forma que o sucesso leva a redução de tempo de internação e mortalidade, a falha está associada a aumento dessa mortalidade²(B). Esse raciocínio implica em testar a VNI nesses pacientes, mas estar sempre atento aos sinais de insucesso e, nesses casos, não protelar a intubação. Assim, com base nas atuais evidências, sugere-se restringir o uso de VNI em pacientes com sepse grave apenas àqueles grupos onde claramente se tem evidências de seu benefício, a saber, pacientes imunossuprimidos e com DPOC. Nos demais pacientes, ela pode ser tentada em subgrupos seletos, de menor gravidade, ou seja, aqueles sem os critérios citados acima. Em todos os pacientes, sua utilização deve ser reavaliada em 1 a 2 horas e, na ausência de sinais de estabilização respiratória, deve-se optar pela intubação orotraqueal.

Recomendação:

Em pacientes sépticos, o uso da VNI deve ser restrito àqueles com menor gravidade, com reavaliação em 1 a 2 horas e intubação precoce, principalmente naqueles com sinais de redução da oferta tecidual de oxigênio.

2. A UTILIZAÇÃO DE POSIÇÃO PRONA É BENÉFICA NESSES PACIENTES EM TERMOS DE MELHORA DA OXIGENAÇÃO ARTERIAL OU DA REDUÇÃO DE LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VM?

A posição prona vem sendo utilizada há décadas em diversas unidades de terapia intensiva. Por um lado, parece ser uma estratégia adequada de recrutamento de unidades alveolares, melhorando a relação pO_2/FiO_2 sem os malefícios potenciais da hiperdistensão alveolar que ocorre durante o recrutamento com pressão expiratória final positiva (PEEP)²⁴(C). Por outro lado, não está claro seu benefício em termos de redução da incidência de pneumonia, do tempo de ventilação mecânica, internação na UTI e mortalidade. A melhora da oxigenação tecidual não parece ser fator determinante de mortalidade nesses pacientes, pois a principal causa de óbito é a disfunção múltipla de órgãos. Assim, seria mais provável hipotetizar que a posição prona pudesse reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) e assim, modificar efetivamente a mortalidade dessa população.

Os pacientes sépticos constituem um subgrupo dos pacientes com SDRA/LDA particularmente propensos a sofrerem alterações hemodinâmicas com a utilização de níveis elevados de PEEP, secundárias a diminuição do retorno venoso e comprometimento da contratilidade cardíaca. A posição prona tenderia a ser uma forma mais fisiológica de otimizar a oxigenação, pois não cursa com instabilidade hemodinâmica²⁵(A). Entretanto, não há estudos específicos em pacientes instáveis hemodinamicamente e nem no subgrupo de pacientes sépticos, ou seja, com grande potencial de redução da oferta tecidual de oxigênio.

A maioria dos estudos analisa uma população heterogênea de pacientes com SDRA/LPA de múltiplas causas, com ou sem estabilidade hemodinâmica. Além disso, a análise desses estudos fica muito prejudicada, pois o tempo de evolução da SDRA no momento da inclusão no estudo é muito variável, bem como o tempo de permanência em prona (6 a 20 horas). Existe também dificuldade no sentido de incluir pacientes e muitos estudos foram finalizados antes do término da inclusão planejada. Nessa análise, não foram considerados relatos de caso ou série de casos, estudos randomizados avaliando populações específicas de SDRA²⁶⁻²⁹(A) ou aqueles em que o grupo controle era submetido a outras estratégias de melhora da oxigenação^{30,31}(A).

Os artigos selecionados apontam no sentido do benefício da posição prona nessa população global no tocante a melhora da oxigenação³²⁻³⁵(A). Os resultados em relação à redução da incidência de pneumonia são conflitantes; tendo essa redução sido demonstrada por alguns autores de forma significativa ou sem nenhuma diferença em relação ao grupo controle³²⁻³⁵(A). Outros endpoints como tempo de internação na UTI ou tempo de ventilação mecânica também não foram significativamente diferentes^{33,34}(A). Já no tocante a mortalidade, apenas um estudo demonstrou redução num subgrupo de pacientes mais graves, com índice SAPS maior que 50³²(A). Nos demais, não houve nenhuma sinalização no sentido de redução³²⁻³⁵(A) mesmo considerando os estudos em populações específicas²⁶⁻³¹(A).

Alguns desses estudos foram incluídos em quatro meta-análises recentemente publicadas sobre esse tema e em nenhuma delas foi possível demonstrar redução de mortalidade³⁶⁻³⁹(A). Numa análise de subgrupos, considerando apenas dois dos estudos incluídos^{32,34}(A) houve redução significativa naqueles pacientes com déficit mais graves de oxigenação³⁵(A). Todas apontaram como significativa a melhora na oxigenação. Houve redução significativa da incidência de pneumonia³⁹(A) ou tendência a essa redução³⁸(A). Já em relação ao tempo de internação na UTI e tempo de ventilação mecânica nenhuma apontou resultados significativos.

A posição prona não é isenta de complicações. Podem ocorrer deslocamentos de cateteres e sondas, inclusive desintubação acidental com parada cardiorrespiratória, além de edema, hemorragia conjuntival e úlceras de pressão. Os estudos não apontaram para diferenças significativas em termos de eventos adversos, com exceção do aumento da incidência de úlcera de pressão^{32,33,37,39}(A), mas o número de pacientes pode não ter sido suficiente para esse tipo de avaliação.

Recomendação:

A posição prona deve ser considerada nos pacientes sépticos que evoluem com SDRA com o objetivo de otimizar a oxigenação e tentar usar parâmetros ventilatórios menos agressivos. Não há indícios que essa posição deva ser usada com o objetivo de reduzir complicações ou mortalidade nesses pacientes.

3. A UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLOS PRÉ-ESTABELECIDOS DE RETIRADA DA VENTILAÇÃO MECÂNICA TEM IMPACTO NA MORBIDADE E MORTALIDADE DE PACIENTES SÉPTICOS? O TESTE DE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA DEVE SER REALIZADO EM TODOS OS PACIENTES SÉPTICOS COM CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DE VM?

A ventilação mecânica está associada a aumento da incidência de pneumonia, do tempo de internação e da mortalidade em pacientes críticos. Por isso, é de grande importância sua retirada precoce visando reduzir os eventos adversos a ela associados. Especificamente na população séptica, isso pode ser um desafio, pois muitos pacientes evoluem com polineuropatia com consequente fraqueza muscular, dificultando a obtenção de autonomia respiratória quando comparados a uma população geral de terapia intensiva⁴⁰(B).

Embora não existam estudos específicos com a população de pacientes sépticos, diver-

Os ensaios demonstraram que a utilização de um protocolo pré-estabelecido para retirada da VM reduz o tempo de VM⁴¹(A)⁴²⁻⁴⁵(B), tempo de internação na UTI^{43,45}(B) incidência de pneumonia⁴⁴(B) e custos⁴²(B), sem diferença nas taxas de reintubação⁴¹(A)⁴³(B). Como braço comparativo, esses estudos utilizaram a prática diária da UTI, onde a indicação de desmame e desintubação ficam a critério do médico e isso, muitas vezes, leva a decisões baseadas em preferências individuais e não nas evidências atualmente disponíveis. Apenas um estudo não demonstrou superioridade do desmame dirigido por protocolos quando comparados com o grupo conduzido pelos médicos do serviço⁴⁶(A). Entretanto, eles ressaltam que esse resultado foi obtido por se tratar de um grupo numericamente grande de médicos em uma UTI com alto grau de estruturação e sistematização. É possível que esses médicos, trabalhando como um time único, na verdade estejam colocando em prática uma rotina já estabelecida, ou seja, um protocolo. Faz parte dos protocolos instituídos a triagem diária de pacientes procurando preencher critérios pré-definidos para a realização da tentativa de respiração espontânea (TRE). Essa abordagem mostrou ser adequada em termos de redução do tempo de VM e dos custos associados⁴⁷(A).

Com relação à primeira tentativa de retirada de VM, os estudos mostram que 70% dos pacientes submetidos a um TRE obtêm sucesso já na primeira tentativa tanto com tubo T quanto com redução abrupta da pressão de suporte⁴⁸(A). O primeiro estudo a demonstrar as vantagens de tentativas abruptas de desmame em relação à redução do tempo de VM data de 1995⁴⁹(A). Esses mesmos autores demonstraram que o tempo necessário de teste poderia ser reduzido de 2 horas para 30 minutos⁵⁰(A), dados confirmados posteriormente por outros autores⁵¹(A). A associação do TRE com a interrupção diária da sedação (abordada na diretriz sobre sedação) mostrou ser superior ao TER feito de modo isolado, com redução do tempo de VM, tempo de internação na UTI e no hospital e da mortalidade com um número necessário para tratar de 7⁵²(A).

Recomendação:

Os pacientes sépticos em VM devem ser submetidos diariamente a avaliação da possibilidade de retirada da mesma. Todas as unidades devem ter protocolos próprios, que incluam a triagem diária e o teste de respiração espontânea por 30 minutos em tubo T ou redução abrupta de pressão de suporte.

4. A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA) TEM IMPLICAÇÃO NO PROGNÓSTICO?

O uso de corticóides no tratamento da SDRA vem sendo objeto de debate há longo tempo. Em estudos iniciais, a utilização de doses elevadas de metilprednisolona (120 mg/kg de peso) em um único dia resultou em aumento de mortalidade^{53,54}(A). Estudos mais recentes, aparados em novos conhecimentos fisiopatológicos, passaram a utilizar doses menores e por tempo mais prolongado. A maior parte dos estudos em SDRA utilizou metilprednisolona, pelo seu maior efeito anti-inflamatório, objetivo básico do uso de corticóides na SDRA. O racional para sua utilização seria a redução da resposta inflamatória com consequente redução da fase fibroproliferativa. Um dos componentes dessa resposta inflamatória exacerbada é a resistência periférica dos receptores de glicocorticóides. Assim, a utilização de doses intermediárias por tempo prolongado poderia ser benéfica nessa população, pois a resposta inflamatória é de longa duração diferindo do fugaz efeito visto em termos hemodinâmicos no caso da utilização de corticóides no tratamento do choque séptico.

A maioria dos estudos analisou pacientes com SDRA de etiologias variadas. Apenas um estudo incluiu somente pacientes com choque séptico e SDRA, na verdade, em uma análise retros-

pectiva de estudo com baixas doses de corticóide para tratamento do choque⁵⁵(B). Nesse estudo o benefício em termos de redução de tempo de VM e de mortalidade pareceu se restringir ao grupo de pacientes respondedores ao teste de cortosina. É possível que esse seja um marcador de pacientes com maior resistência dos receptores de glicocorticóides induzida por mediadores inflamatórios. Entretanto, a característica retrospectiva do estudo não permite conclusões seguras sobre a utilização de corticoterapia em pacientes com sepse e SDRA. Outro estudo, incluindo somente pacientes sépticos com pneumonia grave, mostrou melhora da relação pO_2/FiO_2 , da disfunção orgânica, tempo de internação na UTI e mortalidade. Embora não tenha mostrado aumento de eventos adversos, o número de pacientes analisados foi pequeno⁵⁶(B).

Por essa razão, outros estudos não focados na população séptica serão aqui abordados. Há certa dificuldade na comparação entre os estudos pela variabilidade entre eles no tocante ao tempo evolutivo da SDRA, precoce, ou seja, com menos de 72 horas de instalação⁵⁷(A) ou tardia, ou seja, entre o 7º e o 28º dia⁵⁸(A). Variação também ocorre no tocante as doses utilizadas como 1 mg/k/dia⁵⁷(A) ou 2 mg/k/dia⁵⁸(A), sem levar em consideração os estudos mais antigos com doses elevadas de 120 mg/kg^{53,54}(A). Alguns estudos contaram com pequeno número de pacientes⁵⁹(A)⁶⁰(B) ou foram retrospectivos^{61,62}(B). Embora tenham mostrado resultados positivos, eles podem ser questionados, pois os estudos não tinham casuística adequada.

Apesar dessa heterogeneidade, alguns benefícios foram mostrados como a redução do escore de injúria pulmonar⁵⁷(A) melhora da relação PaO_2/FiO_2 ⁵⁸(A) redução do tempo de VM⁵⁷⁻⁵⁸(A), redução do tempo de internação na UTI^{57,58}(A) e da mortalidade⁵⁷(A). Por outro lado, ausência de efeito em mortalidade também já foi relatada^{54,58}(A), inclusive no estudo com a maior casuística até o momento⁵⁸(A), bem como claro seu aumento em quem iniciou a terapia após o 14º dia de SDRA^{58,58}(A).

Três meta-análises já foram publicadas com resultados conflitantes⁶³⁻⁶⁵(A). Na primeira não se mostrou benefício independente da característica da SDRA, se precoce ou tardia⁶³(A). Na segunda, os autores julgam ainda não ser possível responder a questão, embora os resultados apontem para benefício em termos de redução de mortalidade e tempo de VM⁶⁴(A). É de se notar que os autores chegaram a essas conclusões sem incluir na análise o estudo de maior casuística e que não mostrou benefícios⁵⁸(A). Já a terceira meta-análise, mais recentemente publicada e incluindo o estudo acima referido, concluiu haver benefício em termos de redução de mortalidade⁶⁵(A). Esse resultado, antagônico as duas já mencionadas, baseou-se em muito no benefício mostrado em dois estudos, um deles usando hidrocortisona em pacientes com pneumonia⁵⁶(B) e outro com apenas 20 pacientes em pós-operatório de cirurgia torácica⁶⁰(B).

Uma das restrições feitas ao uso de corticóides são os diversos eventos adversos a eles relacionados. No contexto do tratamento da sepse, o mais temerário seria a imunossupressão, com risco de piora do quadro infeccioso. Os estudos com pacientes em SDRA não mostraram aumento da incidência de infecção^{57,58}(A), tendo inclusive havido redução de complicações infecciosas possivelmente relacionada a menor permanência do paciente em ventilação mecânica^{57,58}(A).

Outros eventos adversos seriam o sangramento do trato gastrointestinal, hipertensão e a hiperglicemia. Os estudos não mostraram diferença na incidência dessas complicações, mas o número de pacientes é sempre pequeno para esse tipo de análise. Entretanto, aumento na incidência de popleuropatia ou miopatias foi relatado⁵⁸(A).

Recomendação:

Metilprednisolona não deve ser utilizada de rotina em pacientes com pneumonia grave, lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Em casos selecionados, de maior gravidade, pode ser utilizado a partir da segunda semana de evolução da doença, na dose de 2 mg/Kg/dia divididos em quatro doses por 14 dias, depois 1 mg/kg/dia em duas doses por

sete dias com retirada progressiva. Não se deve usar essa medicação após 14 dias de evolução da doença, sob risco de aumento de mortalidade.

5. A UTILIZAÇÃO DE ESTRATÉGIA PROTETORA (VC=6 ML/KG E PRESSÃO DE PLATÔ <30 CMH2O) TEM IMPACTO NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM LESÃO PULMONAR AGUDA OU SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO? PACIENTES COM MELHOR COMPLACÊNCIA PODEM USAR VOLUMES CORRENTES ACIMA DE 6 ML/KG DESDE QUE A PRESSÃO DE PLATÔ SITUE-SE ABAIXO DE 30 CMH2O?

A lesão pulmonar aguda e sua forma mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) frequentemente acompanha os quadros de sepse grave. Se por um lado a instituição de ventilação artificial faz parte do tratamento de suporte, ela, por si só, pode ser lesiva aos pulmões e desencadear a injúria pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI, ventilation induced lung injury). Esta lesão pode ocorrer quando as unidades alveolares são hiperdistendidas, seja pelo alto volume corrente aplicado ou pela alta pressão alveolar (platô), e pelo mecanismo da força de cisalhamento de abrir e fechar as unidades alveolares.

Para prevenção desta complicação, cinco ensaios clínicos estudaram a utilização de estratégia protetora de ventilação mecânica, pelo uso de baixos volumes correntes, limitação da pressão de platô e utilização de pressão expiratória final positiva (PEEP) para manter alvéolos abertos⁶⁶⁻⁷⁰(A). Três destes seis estudos não demonstraram diminuição da mortalidade ao utilizar baixos volumes correntes e limitar a pressão de platô em valores inferiores a 30 cmH2O⁶⁸⁻⁷⁰(A). Em todos, a mortalidade foi maior no grupo ventilado com baixos volumes, embora sem significância estatística. Isso pode ser consequência de eventos adversos associados aos baixos volumes, como por exemplo, a hipercapnia.

Já outros dois estudos mostraram benefício com o uso de baixos volumes correntes. Num deles, o estudo brasileiro, o número de pacientes analisados era pequeno, tratando-se de centro único⁶⁷(A). O outro estudo, o maior já publicado com o intuito de responder a essa questão, conhecido como ARDSnet, englobou 861 pacientes⁶⁶(A). Em ambos, o grupo controle foi ventilado com volume corrente médio bastante elevado (11,7 e 11,9 ml/k). Assim, parece haver evidência clara de que a ventilação com 6 ml/k de peso é benéfica em termos de redução de mortalidade quando comparado a ventilação com 10 as 12 ml/k. Entretanto, esses estudos não foram desenhados para responder se o uso de 6 ml/k peso seria benéfico em relação a 8 ou mesmo 10 ml/k. Vale ressaltar que o volume corrente deve ser calculado com base no peso predito pela altura, segundo as fórmulas abaixo.

Cálculo do peso predito pela estatura

Gênero masculino: $50 + 0,91(\text{altura em cm} - 152,4)$;

Gênero feminino: $45,5 + 0,91(\text{altura em cm} - 152,4)$.

Numa abordagem interessante em uma meta-análise, os autores analisaram essa questão⁷¹(A). Verificaram que, nos três estudos sem demonstração de benefício, a média da pressão de platô no grupo controle foi muito baixa (28 a 32 cmH2O) ao contrário da pressões de platô no grupo controle dos estudos que mostraram benefício (34 a 37 cmH2O). Essa pressão de platô foi consequência direta do alto volume corrente utilizado nos últimos. Eles argumentam que o benefício encontrado nesses últimos estudos pode ser secundário a ventilação inadequada do grupo controle e que, quando a pressão de platô está controlada em níveis baixos, não se pode perceber benefício em termos de redução de volume corrente. Inclusive, parece haver um maior risco de óbito nos estudos sem benefício, decorrente, eventualmente, dos malefícios da ventila-

ção com baixos volumes, como por exemplo, hipercapnia permissiva. Isso seria indicio de que o mecanismo responsável pela redução de mortalidade seria a limitação da pressão de platô e não necessariamente a limitação do volume corrente.

Em contrapartida, outro estudo, analisando os mesmos cinco artigos já mencionados, sugeriu que não é possível definir um nível de pressão de platô seguro⁷²(D). Esses autores mostraram, através de uma análise multivariada, que a sobrevida estava diretamente relacionada a menores níveis de pressão de platô de forma independente do volume corrente utilizado. Outros autores falharam em demonstrar relação entre baixas pressões inspiratórias e volume corrente com mortalidade⁷³(B).

Assim, percebe-se que a questão da limitação da pressão de platô mesmo em pacientes com melhor complacência ainda é controversa. Dessa forma, volume corrente maior que 6 ml/Kg de peso predito pela estatura pode ser utilizado quando houver necessidade. Isso pode ser guiado, por exemplo, pela presença de hipercapnia ou acidemia em níveis que possam ser prejudiciais ao paciente.

Recomendação:

Pacientes sépticos que apresentem lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo devem ser ventilados com estratégia protetora, ou seja, volume corrente de 6 ml/K de peso predito pela altura e limitação de pressão de platô em 30 cmH₂O. Para se evitar os potenciais malefícios da hipercapnia permissiva decorrente dessa estratégia, aqueles pacientes que tiveram melhor complacência pulmonar podem ser ventilados com 8 ml/kg desde que a pressão de platô não ultrapasse 30 cmH₂O.

6. A UTILIZAÇÃO DE PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA (PEEP) É BENÉFICA NESSES PACIENTES EM TERMOS DE MELHORA DA OXIGENAÇÃO ARTERIAL OU DA REDUÇÃO DE LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VM?

O uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) tem como objetivo evitar a lesão alveolar causada pelo movimento de abrir e fechar repetidamente as unidades alveolares durante o ciclo respiratório em pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva, mantendo-os abertos durante a expiração. A utilização da PEEP, além do possível papel na redução de VILI, tem também o objetivo de melhorar as trocas gasosas e permitir redução da fração inspirada de oxigênio, evitando-se assim sua possível toxicidade. Entretanto, a utilização de níveis elevados de PEEP pode levar a hiperdistensão das áreas sadias com consequente lesão dessas áreas. Assim, a tentativa de se reduzir a ocorrência de VILI pode, na verdade, levar a sua piora. Nesse sentido, existe hoje grande controvérsia na literatura a cerca da real efetividade e segurança da utilização de níveis elevados de PEEP, com consequente melhora da oxigenação e seus efeitos deletérios no tocante a depressão cardiovascular e aumento das pressões inspiratórias. Além disso, a melhor forma de definição da PEEP ideal também não está clara.

Diversos estudos procuraram identificar influência do uso de PEEP na redução da mortalidade. A utilização precoce de PEEP na evolução da SDRA teve resultados conflitantes no passado^{74,75}(A). Utilizavam-se, à época, níveis de PEEP hoje considerados baixos: 5 a 8 cm H₂O. Variações apenas de volume corrente, com níveis de PEEP semelhantes, não evidenciaram diferenças entre os grupos, seja nos níveis de oxigenação ou na mortalidade precoce⁷⁶(A).

Um importante trabalho foi realizado no Brasil e demonstrou, numa análise multivariada com um pequeno número de pacientes, que níveis mais elevados de PEEP estavam relacionados a melhor sobrevida⁶⁶(A). Nesse estudo, a estratégia ventilatória do grupo controle baseava-se na utilização de altos volumes correntes (VC) e o uso de PEEP mais alta esteve associado à utilização de volumes correntes mais baixos. Assim, não fica claro se os níveis de PEEP teriam o mesmo papel em pacientes ventilados com estratégia protetora, ou seja, baixos volumes correntes e redução da pressão de platô (PP). Resultado semelhante foi encontrado por outros autores⁷⁷(A).

Nesse intuito, outros estudos analisaram a questão e não confirmaram o achado. Conduziram estudo randomizado e controlado envolvendo 549 pacientes com SDRA nos Estados Unidos ventilados dentro da estratégia protetora ($VC=6\text{ml/K}$ e $PP<30\text{ cmH}_2\text{O}$)⁷⁸(A). O estudo ALVEOLI teve por objetivo analisar exclusivamente a influência de altos níveis de PEEP – fixando-se o mesmo volume corrente para ambos os grupos. Não foram observadas diferenças, tanto em complicações sistêmicas, ocorrência de barotrauma, sucesso de desmame ou mortalidade prévia a alta hospitalar. Entretanto, os níveis de PEEP eram definidos de forma aleatória, de acordo com a FiO_2 necessária ao paciente e não baseando-se na complacência pulmonar como advogavam Amato et al. Assim, argumenta-se que alguns pacientes possam ter utilizado PEEP muito elevada ou muito baixa em relação a sua real complacência pulmonar.

Posteriormente, outros dois estudos seguiram, ambos não demonstrando benefício significativo com a utilização de PEEP elevada. O estudo LOVS, desenhado para comparar dois grupos de pacientes ventilados com diferentes níveis de PEEP, não mostrou redução de mortalidade com a utilização de PEEP mais elevada (36,4% e 40,4% nos grupos PEEP alto e controle, respectivamente)⁷⁹(A). Vale ressaltar que, como ambos os grupos eram ventilados com volume corrente de 6 ml/k, os níveis resultantes de pressão de platô foram maiores no grupo intervenção (30,2 e 24,9 no primeiro dia, $p<0,001$). A forma de ajuste de PEEP foi, novamente, baseada em necessidade de FiO_2 . Da mesma forma o estudo XPRESS randomizou 767 pacientes com SDRA para dois níveis diferentes de PEEP também ajustada segundo a FiO_2 ⁸⁰(A). Não houve redução de mortalidade, embora o grupo de PEEP alta tenha tido redução do número de dias livres de ventilação e melhora da oxigenação.

Mais recentemente, uma meta-análise analisou os estudos anteriormente citados⁸¹(A). Foi demonstrada significativa redução de mortalidade quando todos os cinco estudos foram analisados. Ao se excluir os dois estudos onde o volume corrente variou entre os grupos de PEEP alta e baixa, foi encontrada redução de mortalidade da ordem de 3,6%, sem significância estatística. Entretanto, vale dizer que em todos os três estudos a mortalidade foi menor no grupo PEEP alta.

Assim, o tema continua controverso embora as evidências apontem hoje para benefício em termos de melhora de oxigenação, mas não de redução significativa ou clinicamente relevante da mortalidade.

Recomendação:

Havendo diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) no paciente séptico está indicado o emprego de pressão expiratória final positiva (PEEP) durante a ventilação mecânica invasiva com intuito de melhorar os índices de oxigenação. O uso de níveis elevados de PEEP com o intuito de prevenir lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica não está recomendado.

7. O BICARBONATO DE SÓDIO DEVE SER EMPREGADO PARA CONTROLE DA ACIDOSE NOS PACIENTES QUE DESENVOLVEM HIPERCAPNIA COMO CONSEQUÊNCIA DA “ESTRATÉGIA PROTETORA” DE VENTILAÇÃO? A INSUFLAÇÃO DE GÁS TRAQUEAL DEVE SER EMPREGADA PARA CONTROLE DA HIPERCAPNIA NOS PACIENTES SUBMETIDOS À “ESTRATÉGIA PROTETORA” DE VENTILAÇÃO?

A acidose respiratória, frequentemente gerada pela estratégia protetora de ventilação pulmonar, é inóqua na maioria dos casos. Por outro lado, a acidemia dela decorrente pode agravar certas condições patológicas como hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar e limitação da reserva cardíaca⁸²(D). Estudos experimentais observaram a manutenção dos níveis normais de fluxo sanguíneo regional quando o ph era mantido constante durante hipercapnia permissiva⁸³(D).

Para estes pacientes de maior risco, alguns advogam o uso de bicarbonato de sódio como tampão da acidose e/ou a insuflação de gás traqueal - TGI - para redução da PaCO_2 .

A literatura a respeito de ambas as técnicas é escassa. Os trabalhos recuperados ou são de natureza experimental, possuem amostragem pequena ou limitam-se a relatos de caso.

A reposição de bicarbonato de sódio é apontada como inadequada, pois se por um lado promove uma discreta elevação no pH arterial, por outro determina uma considerável elevação na PaCO_2 , já que o mecanismo de eliminação de CO_2 está comprometido. Isto faz com que haja uma piora da acidose intracelular, pois as membranas celulares são muito mais permeáveis ao CO_2 que ao HCO_3 . O tampão inerte THAM (tris-hidroximetil amino-metano) seria melhor indicado^{84,85}(D).

O princípio da insuflação de gás traqueal consiste em “lavar” o espaço morto anatômico através de fluxo adicional de gás fresco. Esta insuflação pode ser efetuada durante todo ciclo respiratório ou apenas durante a fase expiratória. O fluxo pode ser reverso – quando direcionado para a boca – ou direto – quando direcionado diretamente para a carina. Uma complicação potencial desta técnica é o aumento do volume pulmonar ao final da expiração, podendo acarretar elevação das pressões de vias aéreas (Ppico , Pplat e Pm) bem como hiperinsuflação dinâmica⁸⁶(C).

Em pequenas séries de casos, a TGI mostrou-se eficaz na redução da PaCO_2 , elevação do pH e da PaO_2 , porém com redução no índice cardíaco⁸⁷(C). A hiperinsuflação pulmonar parece ser reduzida quando a TGI é administrada nos 60% finais da fase expiratória⁸⁸(C).

Recomendação:

Não há evidências para a utilização de bicarbonato de sódio ou insuflação de gás traqueal como tratamento da acidose respiratória durante hipercapnia permissiva decorrente da estratégia protetora de ventilação pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1226-32.
2. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1756-65.
3. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
4. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235-41.
5. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1233-8.
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron JM, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2000;28:3185-90.
7. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med* 1998;24:1283-8.
8. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
9. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995;107:761-8.
10. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-60.
11. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation for acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005;128:3916-24.
12. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995;50:755-7.
13. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failures of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001;27:1718-28.

14. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:812-21.
15. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.
16. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-35.
17. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:807-13.
18. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1231-5.
19. Guisset O, Gruson D, Vargas F, Gabinski C, Guenard H, Hilbert G. Noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 2003;29:S124.
20. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10:R79.
21. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:8-10.
22. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:18-25.
23. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
24. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:187-97.
25. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1977-85.
26. Beuret P, Carton MJ, Nourdine K, Kaaki M, Tramoni G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002;28:564-9.
27. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury – a prospective randomized trial. *J Trauma* 2005;59:333-41.

28. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:229-37.
29. Watanabe I, Fujihara H, Sato K, Honda T, Ohashi S, Endoh H, et al. Beneficial effect of a prone position for patients with hypoxemia after transthoracic esophagectomy. *Crit Care Med* 2002;30:1799-802.
30. Papazian L, Gannier M, Marin V, Donati S, Arnal JM, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2162-71.
31. Ibrahim TS, El-Mohamady HS. Inhaled nitric oxide and prone position: How far they can improve oxygenation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome? *J Med Sci* 2007;7:390-5.
32. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
33. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87.
34. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
35. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008;34:1487-91.
36. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:603-9.
37. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008;23:101-10.
38. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008;34:1002-11.
39. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:1153-61.
40. Amoateng-Adjepong Y, Jacob BK, Ahmad M, Manthous CA. The effect of sepsis on breathing pattern and weaning outcomes in patients recovering from respiratory failure. *Chest* 1997;112:472-7.
41. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567-74.

42. Wood G, MacLeod B, Moffatt S. Weaning from mechanical ventilation: physician-directed vs a respiratory-therapist-directed protocol. *Respir Care* 1995;40:219-24.
43. Saura P, Blanch L, Mestre J, Vallés J, Artigas A, Fernández R. Clinical consequences of the implementation of a weaning protocol. *Intensive Care Med* 1996;22:1052-6.
44. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, Bor BJ, Sullivan C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004;56:943-51.
45. Bumroongkit C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Theerakittikul T, Pothirat C. Efficacy of weaning protocol in medical intensive care unit of tertiary care center. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:52-7.
46. Krishnan JA, Moore D, Robeson C, Rand CS, Fessler HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:673-8.
47. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864-9.
48. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or Pressure Support Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:459-65.
49. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
50. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512-8.
51. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardi N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28:1058-63.
52. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
53. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-6.
54. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.

55. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
56. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
57. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in patients with early severe ARDS: Results of a randomized trial. *Chest* 2007; 131:954-63.
58. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671-84.
59. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
60. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Lowdose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005;79:405-10.
61. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998;65:258-64.
62. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000;26:526-31.
63. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology* 2007;12:585-90.
64. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
65. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1594-603.
66. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
67. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
68. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:355-61.

69. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
70. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
71. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-4.
72. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG; ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
73. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alía I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:21-30.
74. Weigelt JA, Mitchell RA, Snyder WH 3rd. Early positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Arch Surg* 1979;114:497-501.
75. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:281-6.
76. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
77. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized control trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8.
78. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
79. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
80. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
81. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;110:1098-105.

82. Gillette MA, Hess DR. Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2001;46:130-48.
83. Cardenas VJ Jr, Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD, Schroeder T, Traber LD, et al. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. *Crit Care Med* 1996;24:827-34.
84. Sutin KM. Sodium bicarbonate does not correct respiratory acidosis. *Lancet* 1995;346:1226-7.
85. Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia – role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med* 2004;30:347-56.
86. Rossi N, Musch G, Sangalli F, Verweij M, Patroniti N, Fumagalli R, et al. Reverse-thrust ventilation in hypercapnic patients with acute respiratory distress syndrome. Acute physiological effects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:363-8.
87. Kalfon P, Rao GS, Gallart L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ. Permissive hypercapnia with and without expiratory washout in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:6-17.
88. Carter C, Adams AB, Stone M, Bliss P, Hotchkiss JR, Marini JJ. Tracheal gas insufflation during late exhalation efficiently reduces PaCO₂ in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:504-8.

XII. Sepsis: Abordagem do Agente Infeccioso - Diagnóstico

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 de julho de 2009
Participantes:	Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Machado FR, Carvalho NB, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foi utilizada a base de dados Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) com os descritores: inappropriate antimicrobial therapy; de-escalating antimicrobial therapy; blood culture and sepsis or septic shock; blood culture and collection technique; skin antiseptics and blood cultures; blood culture contamination; skin preparation or skin or venipuncture site disinfection; changing needles and blood cultures; community acquired pneumonia and sputum culture; nosocomial or ventilator associated pneumonia and sputum culture; lung biopsy or thoracoscopy and pneumonia or pneumonitis; catheter related bloodstream infection; urine culture and bacteriuria; catheter-associated urinary tract infections. Esta busca gerou 8.846 artigos, sendo selecionados 116 artigos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Identificar as melhores estratégias para identificação do agente infeccioso, bem como estabelecer as técnicas adequadas para coleta.

Avaliar a efetividade e segurança do controle do foco infeccioso em pacientes com sepsis grave ou choque séptico, tais como retirada e cateteres, remoção cirúrgica precoce e drenagem do derrame pleural.

Revisar as recomendações da terapia antimicrobiana para os pacientes com sepsis, em termos de indicação, precocidade de administração, ajustes de dose, tempo de uso, papel de antibioticoterapia combinada e descalonamento.

CONFLITO DE INTERESSE

Diament D: Participa de estudos clínicos patrocinados pelos Laboratórios Schering-Plough, Pharmasset e Janssen.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção num paciente séptico é de fundamental importância. Embora nem sempre seja fácil detectar o foco primário, esta deve ser uma preocupação constante para o controle de uma sepse grave. A correta individualização do local primário do processo infeccioso possibilita a realização de exames específicos que podem conduzir a identificação dos microorganismos responsáveis.

A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana, vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não identificação deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Vários trabalhos mostram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos.

Considerando o que existe de evidência na literatura médica, apontaremos como conduzir ao diagnóstico infeccioso nas infecções graves e as condutas a serem tomadas para seu controle local. Discutiremos, individualmente, os quadros infecciosos mais comuns de infecção grave e os procedimentos que têm sido validados em trabalhos científicos representativos para seu tratamento.

1. É IMPORTANTE A IDENTIFICAÇÃO DO AGENTE ETIOLÓGICO?

A primeira vista pode parecer óbvio que a identificação do agente etiológico causador do episódio de sepse é importante. Entretanto, quais seriam as evidências que a utilização de métodos de diagnóstico microbiológico teria algum impacto na letalidade da sepse?

Há evidência que pacientes com sepse que receberam antibioticoterapia adequada ao perfil de sensibilidade do agente infeccioso isolado em cultura tiveram menor letalidade do que aqueles indivíduos que receberam terapia inadequada¹(B). Além disso, pacientes que estavam recebendo antibióticos inadequados e que tiveram a terapia ajustada de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos na época do recebimento do resultado das culturas puderam ter melhores chances de redução da letalidade, embora menores do que aqueles que receberam de forma precoce. Quanto mais precoce for a antibioticoterapia adequada, melhor será o prognóstico do paciente¹⁻¹⁶(B).

O uso de antibioticoterapia adequada permite o de-escalamento da antibioticoterapia empírica para terapia mais específica, de acordo com o perfil de sensibilidade do microrganismo e pode diminuir o risco de aparecimento de bactérias resistentes¹⁷⁻²⁰(D). O de-escalamento dos antibióticos para medicamentos mais específicos e em menor número reduz o custo da terapia²¹⁻²⁶(B).

Recomendação:

Recomenda-se sempre tentar identificar o agente etiológico da infecção através de métodos microbiológicos, imunológicos ou moleculares. Isso é fundamental para a adequação da antibioticoterapia, quer para cobrir agentes que eram resistentes ao esquema empírico inicial, quer para reduzir o espectro antimicrobiano da terapia empírica (de-escalamento) reduzindo custos e pressão seletiva.

2. HEMOCULTURAS DEVEM SER COLETADAS DE TODOS OS PACIENTES COM SEPSE GRAVE A despeito do foco infeccioso?

É importante a coleta de culturas, pois estas constituem o principal meio de diagnóstico etiológico disponível na prática clínica. Dentre as culturas a serem colhidas, as hemoculturas tem papel primordial, pois na sepse pode haver microrganismos circulando na corrente sanguínea de forma contínua ou intermitente. Os microrganismos entram na circulação sanguínea a partir de um ou mais focos infecciosos, independente de sua localização e podem se instalar em outros tecidos, formando focos secundários. Entre 30% a 50% dos pacientes com sepse grave tem hemoculturas

positivas. Pneumonia e infecções intra-abdominais são os mais frequentemente associados à bacteremia secundária^{27,28}(B). Muitos casos de sepse não têm foco definido²⁹(D). Quando o paciente tem foco definido e este for passível de análise microbiológica (urina, escarro, líquidos cavitários, líquido, etc.) deve-se colher cultura desses materiais concomitantemente às hemoculturas.

Apesar de pacientes com sepse grave e choque séptico com hemoculturas positivas e negativas compartilharem os mesmos fatores de risco e praticamente a mesma letalidade³⁰(B), a identificação do microrganismo causador do episódio séptico, mesmo a posterior, tem implicações importantes, como o ajuste da antibioticoterapia para drogas de espectro mais específico (desescalamento), com a consequente redução da pressão ecológica sobre o ambiente hospitalar, reduzindo o aparecimento de bactérias resistentes e redução de custos de tratamento. Além disso, a adequação da antibioticoterapia à sensibilidade do microrganismo resulta em menor letalidade^{1-16,21,22,24-26}(B)¹⁷⁻²⁰(D).

Alguns estudos têm demonstrado que a coleta de hemoculturas em pacientes hospitalizados com pneumonia comunitária sem fatores de risco pode não ser custo-efetiva devido ao baixo índice de positividade³¹(B)³²(C). Todavia, nos casos mais graves, com bacteremia, sepse grave ou choque séptico, a coleta de hemoculturas pode auxiliar na identificação do agente causador, em caso de positividade, e na orientação da terapia antimicrobiana, apesar de, eventualmente, o microrganismo isolado no sangue não ser o causador da pneumonia, principalmente quando há outros focos de infecção além dos pulmões³³(B).

Recomendação:

Recomenda-se sempre a coleta de culturas do sangue e outros locais suspeitos de infecção de pacientes com sepse.

3. A TÉCNICA DE COLETA DA HEMOCULTURA INTERFERE EM SUA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE?

A sensibilidade e a especificidade das hemoculturas podem ser afetadas pela técnica de coleta, gerando resultados falso-positivos ou falso-negativos. O preparo da pele com antissépticos é importante. Em ambientes de trabalho atarefados, como unidades de terapia intensiva ou de emergência, pode haver pressão por coletas rápidas, devido ao estado grave dos pacientes. A assepsia nesses casos pode ser inadequada, resultando em contaminação das hemoculturas. O preparo da pele com antissépticos de efeito lento, como o Povidine ou álcool a 70%, só é indicado se for possível esperar dois minutos pelo seu efeito após a aplicação. Antissépticos mais rápidos, como a clorexidina e a tintura de iodo, que agem em 10 segundos são mais indicados³⁴⁻³⁶(A)³⁷(B)³⁸(C)³⁹(D). A coleta, quando realizada por pessoas treinadas, resulta em melhores resultados, com menor índice de contaminação^{40,41}(B). Após a coleta do sangue não há necessidade de troca de agulhas para inoculá-lo nos frascos de hemocultura, pois esse procedimento, além de não reduzir os índices de contaminação, expõe os profissionais da coleta ao risco de acidentes por agulha e aumenta o custo da coleta. Antes da inoculação do sangue nos frascos de hemocultura é aconselhável desinfetar o local da inoculação, geralmente a tampa de borracha^{42,43}(B).

A coleta de hemoculturas deve ser realizada preferencialmente em veias periféricas. A coleta de hemoculturas por cateteres geralmente resulta em contaminação destas e só é válida para o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC). Nesses casos, a coleta é feita simultaneamente de veias periféricas e do cateter, visando observar se o microrganismo cultivado é o mesmo nos dois locais⁴⁴⁻⁴⁶(B). As hemoculturas devem ser colhidas preferencialmente antes do início da antibioticoterapia, para evitar interferência dos antibióticos no crescimento bacteriano (falso negativo). Entretanto, a diluição dos antimicrobianos no meio de cultura pode resultar em concentrações abaixo daquela que seria inibitória para a bactéria e

poderia permitir seu crescimento, assim culturas devem ser colhidas mesmo que antibióticos já tenha sido empregado⁴⁷(B). Devem ser colhidas mais de uma amostra e até três amostras com intervalos de tempo entre as coletas. A recomendação do volume de coleta depende do sistema de hemocultura que está sendo utilizado. Em geral deve ser na proporção de 1:5 a 1:10 ml de sangue para meio de cultura, em se tratando de adultos. A bacteremia em geral é intermitente e a chance de cultivar o microrganismo aumenta com o número de coletas com certo tempo entre elas. Porém, coletar mais de três amostras pode ser economicamente inviável, além de demandar tempo em detrimento de início do tratamento empírico com antimicrobianos.

O momento da coleta deve ser o mais breve possível, visando programar a terapia empírica também o mais breve possível. Além disso, um estudo aponta que não há benefícios no intervalo de coleta⁴⁸(B). Considerando-se que o benefício do intervalo entre as coletas não está claramente demonstrado e que esse intervalo vai resultar em atraso no início do antimicrobiano, no contexto do paciente em sepse grave não se recomenda a coleta com intervalo de tempo. A proporção sangue: meio de cultura deve respeitar as normas técnicas do sistema de hemocultura que estiver sendo utilizado, lembrando que existe variação de desempenho entre os diversos sistemas comerciais de hemocultura, com diferentes sensibilidades e especificidades⁴⁹⁻⁵⁴(B). A quantidade de sangue a ser colhida pode influir no resultado: quanto maior o volume, maior a probabilidade de detecção do patógeno, principalmente quando a bacteremia é intermitente ou com baixo número de bactérias circulantes^{47,55-57}(B).

Em relação à interpretação dos resultados, quando bactérias da flora cutânea (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* sp, *Propionobacterium acnes*, *Bacillus* sp, exceto *B. anthracis*) crescem em apenas uma amostra, é maior a probabilidade de que sejam contaminantes. O risco de contaminação em geral é estimado em 3% para uma amostra. Se há crescimento dessas bactérias em duas amostras ou mais, a probabilidade de contaminação cai para menos de um em 1000 ($0,03 \times 0,03 = 0,0009$). Assim, deve-se ter precaução ao interpretar esse tipo de resultado de hemoculturas como falso-positivo. Todavia, quando há crescimento de microrganismos do tipo *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *E. coli* e outras enterobactérias. *P. aeruginosa*, *B. fragilis* e *Candida* sp, quase sempre se trata de infecção da corrente sanguínea⁵⁸⁻⁶¹(B)⁶²⁻⁶⁴(D).

Recomendação:

Em pacientes com sepse grave ou choque séptico, recomenda-se a coleta de três amostras de hemoculturas, ajustando-se a quantidade de sangue ao especificado em cada frasco, evitando-se o atraso no início da antibioticoterapia. Deve-se proceder correta desinfecção da pele antes da coleta, evitando-se a coleta através de cateteres, exceto na suspeita de bacteremia associada ao mesmo.

4. A COLETA, E A FORMA DE COLETA, DE ESPÉCIME RESPIRATÓRIO INTERFEREM NA CAPACIDADE DE PROVER O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PNEUMONIA COMUNITÁRIA?

A coleta de escarro para o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é um desafio devido às dificuldades técnicas para a obtenção de material adequado. O escarro, obtido por simples expectoração, na maioria das vezes é contaminado por meio da saliva ou por meio de secreções das vias aéreas superiores, resultando em falso-positivo ou falso-negativo. A análise do escarro deve ser feita nas porções purulentas, onde há menos de 10 células epiteliais ou mais de 25 polimorfonucleares por campo de pequeno aumento ($\times 100$)⁶⁵(B)⁶⁶(D). O achado de diplococos Gram-positivos é específico (85 a 100%) para pneumococo, mas tem sensibilidade muito variável (15 a 100%)⁶⁷(A)^{68,69}(B). Existem muitas limitações para o uso do escarro como meio diagnóstico de PAC. Muitos pacientes não produzem escarro, principalmente no início da doença. Mesmo com supervisão de pessoal treinado, a coleta do escarro muitas vezes é inadequada e frequente-

mente há contaminação por bactérias patogênicas ou não-patogênicas das vias aéreas superiores, especialmente em doentes crônicos, levando a erros de interpretação do teste. Mais erros podem ser causados pela interpretação dissociada entre o resultado do Gram e da cultura do escarro. Além disso, antibioticoterapia prévia também altera o resultado⁷⁰(D).

O escarro induzido tem sido utilizado e foi mais estudado em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) vítimas de pneumonite intersticial. Seu desempenho diagnóstico talvez seja um pouco melhor que o escarro sem indução, mas, certamente, é menor que o lavado brônquico com ou sem broncoscopia. No caso de pacientes com AIDS e pneumonia por *Pneumocystis jirovesi*, previamente denominado *Pneumocystis carinii*, essa técnica tem sensibilidade de 13% a 55,5% e especificidade de 98,6% e esses números podem ser melhorados se for feita a detecção do *P. jirovesi* com imunofluorescência direta em vez de coloração^{71,72}(B). Em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV positivos) ou com AIDS o escarro não induzido como meio diagnóstico de PAC tem o mesmo desempenho que em pacientes HIV negativos⁷³(B).

No caso de pacientes com PAC grave, com insuficiência respiratória aguda que necessitem de intubação e ventilação mecânica, a coleta de secreção através do lavado brônquico, sem broncoscopia, associada à cultura semiquantitativa com limiar de 10.000 unidades formadoras de colônias por mililitro (104 UFC/ml) tem boa sensibilidade, variando de 58% a 83%, sendo maior que o lavado obtido por broncoscopia, com a vantagem de ser menos invasiva e de fácil execução. Essa técnica permite identificar os agentes causadores da pneumonia em grande parte dos casos se for feita precocemente. Após a identificação do patógeno há possibilidade de adequar à terapia antimicrobiana. Pode-se também utilizar a cultura de aspirado traqueal naqueles pacientes que venham a ser intubados, com limiar de 105-106 UFC/ml.

Recomendação:

Nos pacientes graves, recomenda-se a coleta de cultura quantitativa de escarro, aspirado traqueal ou de lavado brônquico com ou sem broncoscopia.

5. A COLETA, E A FORMA DE COLETA, DE ESPÉCIME RESPIRATÓRIO INTERFEREM NA CAPACIDADE DE PROVER O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE PNEUMONIA HOSPITALAR OU ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA?

O diagnóstico da pneumonia hospitalar depende inicialmente de alto grau de suspeita. A presença de infiltrados na radiografia de tórax na vigência de dois dos seguintes parâmetros: febre ou hipotermia, expectoração purulenta e leucocitose ou leucopenia, tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade para o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)⁷⁴(B)⁷⁵(D).

A coleta de material para diagnóstico de PAV pode ser feita através de técnicas invasivas, como broncoscopia e lavado broncoalveolar ou técnicas não-invasivas, como aspirado traqueal. Estudos mostram que as duas abordagens têm resultados semelhantes em relação à letalidade, tempo de permanência hospitalar, uso e modificação da antibioticoterapia^{76-78,80}(A)⁷⁹(B). Ambas as técnicas devem ser feitas de forma semiquantitativa, de forma a se determinar o número de unidades formadoras de colônia (UFC) presentes em cada amostra. Como a coleta do aspirado traqueal tem maior chance de contaminação, o ponto de corte para considerar o resultado significativo deve ser superior (105 ou 106) ao do lavado broncoalveolar (104) ou do escovado protegido (103).

A coleta do lavado broncoalveolar bilateral, por broncoscopia ou com sondas especializadas, aumenta a sensibilidade do meio diagnóstico, desde que as amostras de ambos os pulmões apresentem resultados similares. Deve-se levar em conta que a PAV é uma afecção geralmente bilateral e colher amostras de ambos os pulmões aumenta a chance de diagnosticar o microrganismo

envolvido na patologia. Entretanto, nos casos de acometimento unilateral, a amostragem bilateral pode inocular microrganismos patogênicos no pulmão sadio⁸¹(B).

Deve-se lembrar que as hemoculturas têm baixa sensibilidade para detectar o mesmo microrganismo isolado na cultura de escarro ou lavado broncoalveolar. A presença de bacteremia não é capaz de prever complicações, não se relaciona ao tempo de permanência hospitalar e não identifica pacientes com doença mais grave. O isolamento de microrganismo na hemocultura não confirma que ele seja o patógeno causador da PAV⁸²(B).

Recomendação:

Em locais onde não há broncoscopia disponível 24 horas a técnica de coleta de escarro por aspiração traqueal é válida e tem o mesmo desempenho microbiológico da broncoscopia com lavado broncoalveolar⁸³⁻⁸⁵(B). Recomenda-se a coleta de culturas semiquantitativas através de aspirado traqueal ou broncoscopia com lavado brônquico utilizando-se pontos de corte diferentes.

6. É IMPORTANTE EM TERMOS PROGNÓSTICOS REALIZAR BIÓPSIA PULMONAR PARA O DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA (INFILTRADO NÃO INFECCIOSO) E NO DIAGNÓSTICO DO AGENTE ETIOLÓGICO DESSA PNEUMONIA EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES E IMUNOCOMPROMETIDOS?

A biópsia de pulmão tem sido utilizada para ajudar no diagnóstico etiológico da pneumonite intersticial em pacientes imunocomprometidos, nos quais há maior incidência de patógenos não usuais, como citomegalovírus, *Pneumocystis jirovesi*, etc. Em pacientes portadores de AIDS ou câncer, o aparecimento de infiltrados intersticiais na radiografia de tórax constitui um desafio diagnóstico. A urgência do quadro de insuficiência respiratória aliada à deficiência do sistema imune impõe rapidez ao processo de investigação diagnóstica e instituição de terapia antimicrobiana empírica. A ocorrência de infecção por patógenos que dificilmente crescem em meios de cultura habitualmente utilizados no diagnóstico microbiológico de rotina, aliada às dificuldades técnicas na aplicação de métodos de detecção de antígenos, anticorpos e ácidos nucleicos, nem sempre disponíveis ou aplicáveis, faz que seja necessária a utilização da biópsia de pulmão para ajudar no diagnóstico etiológico da pneumonite intersticial, resultando em tratamento adequado em tempo hábil. A identificação do microrganismo envolvido permite dirigir a terapia antimicrobiana, evitando efeitos adversos e custos de múltiplas medicações, além de reduzir a letalidade. A utilização de imunohistoquímica no exame anatomopatológico é de grande auxílio no diagnóstico precoce de afecções virais, fúngicas e parasitárias⁸⁶(B).

Entretanto, um estudo comparou a mortalidade de pacientes com câncer, submetidos à biópsia pulmonar, com a terapia antimicrobiana empírica com antibióticos de largo espectro associados à eritromicina e sulfametoxazol-trimetoprim. A mortalidade foi igual nos dois grupos, mas o grupo submetido à biópsia teve maior número de complicações. Os pacientes do grupo submetido à terapia empírica sem biópsia que apresentavam deterioração do estado clínico eram biopsiados após alguns dias. Concluíram que em pacientes com câncer, especialmente aqueles sem neutropenia, a biópsia de pulmão pode ser reservada aos casos que não respondem à terapia antimicrobiana de largo espectro⁸⁷(A).

A biópsia pulmonar em casos de patologia pulmonar intersticial pode ser de grande valia nos casos que não apresentam melhor clínica apenas com terapia antimicrobiana empírica e naqueles casos nos quais não foi possível diagnosticar o agente etiológico utilizando-se de métodos não-invasivos. Também é fundamental para o diagnóstico de neoplasias pulmonares, cujo quadro clínico e radiológico por vezes se confunde com patologias infecciosas, como no caso dos linfomas e da linfangite carcinomatosa⁸⁸(A).

A biópsia pulmonar pode ser feita por broncoscopia (transbrônquica), toracoscopia ou toracotomia (“a céu aberto”). A indicação de cada tipo de procedimento ultrapassa o escopo desta diretriz, mas convém lembrar que a biópsia transbrônquica pode implicar em maior número de complicações, como sangramentos e pneumotórax. A toracoscopia, auxiliada por equipamentos de vídeo, de utilização mais recente, torna o procedimento da biópsia menos invasivo que a biópsia por toracotomia^{89(A)}^{90-93(D)}.

Recomendação:

Não se recomenda o uso rotineiro de biópsia de pulmão como meio diagnóstico de processo infeccioso, devendo esse método ficar reservado aos casos em que outros métodos apresentaram resultados negativos ou quando há deterioração clínica do paciente a despeito da terapia antimicrobiana de amplo espectro. Os casos de pneumonite intersticial grave, com fálência respiratória aguda, são aqueles onde a biópsia tem papel preponderante.

7. AS DIVERSAS FORMAS DE DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA ASSOCIADA A CATETER INTERFEREM EM SUA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE?

O diagnóstico da infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC) é de difícil realização devido a pouca correlação existente com o quadro clínico, que por si só não é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico. A ICSRC pode ser definida de diversas maneiras. Uma delas seria a presença de bacteremia ou fungemia em paciente com cateter intravascular, de pelo menos uma hemocultura periférica positiva na vigência de quadro clínico de infecção (febre, calafrios, hipotensão), sem outra fonte aparente de sepse exceto o cateter. Esse diagnóstico seria corroborado pela presença de cultura da ponta do cateter positiva, com mais de 15 unidades formadoras de colônia (UFC) na cultura semiquantitativa ou mais de 103 UFC na cultura quantitativa, sendo que o mesmo microrganismo (espécie e antibiograma) deve ser isolado do segmento do cateter e do sangue periférico. Outro achado que sugere o diagnóstico seria o encontro, em hemoculturas quantitativas colhidas simultaneamente do sangue e do cateter, de proporção maior que 5:1 UFC respectivamente ou o tempo diferencial para detecção de crescimento do microrganismo entre o sangue periférico e do cateter maior que duas horas. Note-se que o primeiro critério implica na remoção do cateter e o diagnóstico é retrospectivo, não auxiliando na decisão de retirar o cateter por suspeita de infecção. Essas definições, provavelmente, não são válidas para cateteres impregnados com antissépticos ou antibióticos.

A presença de febre e calafrios com ou sem hipotensão é muito sensível na detecção de processo infeccioso, mas tem pouca especificidade. Sinais de infecção no local de inserção do cateter, como inflamação e pus na vigência de bacteremia tem melhor especificidade. O isolamento em cultura de microrganismos da flora cutânea, como *S. aureus*, *S. epidermidis* (coagulase negativo), *Candida* sp, etc., reforça a suspeita de ICSRC^{94,95(D)}.

Como já mencionado, as técnicas para o diagnóstico da ICSRC incluem métodos com e sem a retirada do cateter. O método clássico requer a retirada do cateter e o envio de um segmento de cerca de cinco centímetros da ponta para cultura semiquantitativa, pela técnica de Maki com rolamento do cateter em placa de meio de cultura; ou técnica quantitativa, utilizando sonicação ou vortex do cateter em meio líquido. A técnica de Maki é sensível para detectar microrganismos que colonizam a superfície externa do cateter, enquanto que a técnica quantitativa detecta microrganismos que colonizam tanto a superfície externa quanto a interna. Em cateteres de curta permanência a técnica semiquantitativa tem boa sensibilidade e especificidade, pois os microrganismos colonizam mais frequentemente a superfície externa do cateter. Para cateteres de longa permanência, nos quais a colonização da superfície interna tem maior importância, a técnica quantitativa é melhor^{96,97(B)}^{95(D)}.

A coleta de pequenos volumes de sangue do cateter seguida de coloração pelo método de Gram ou laranja de acridina são métodos simples e promissores, com sensibilidade variando de 87% a 91% e especificidade de 94 a 97%. A aplicação de escovação intraluminal do cateter aumenta a sensibilidade e pode resultar em maior número de resultados falso-positivos, além de implicar em maior risco de embolização e bacteremia. Num estudo os autores usaram a técnica de escovação intraluminal do cateter para o diagnóstico de ICSRC, colhendo hemoculturas pré e pós-escovação e hemocultura do cateter. O cateter foi removido e cultivado pela técnica semiquantitativa de Maki. A técnica mostrou-se segura, desde que a escova não protuda além da ponta do cateter. Houve diminuição das contagens de bactérias nas hemoculturas periféricas e do cateter após a escovação, talvez por remoção de biomassa intraluminal⁹⁸(B).

A coleta de culturas simultâneas do sangue periférico e do cateter, sem quantificação, sofre de limitações importantes. A maioria dos cateteres é colonizada nas conexões e no lúmen. Portanto, a maioria das culturas positivas colhidas de cateteres reflete a colonização e não significa infecção, principalmente quando são isolados microrganismos da flora cutânea, como os estafilococos coagulase negativos. Todavia, o valor preditivo negativo desse método é alto (98%).

As maiores sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da ICSRC são obtidas com a coleta simultânea de hemoculturas quantitativas do cateter e do sangue periférico. O crescimento de pelo menos 1000 UFC na cultura obtida do cateter é altamente específico (99%) para o diagnóstico de ICSRC, mas é pouco sensível (20%). Quando associado ao crescimento do mesmo microrganismo no sangue periférico a sensibilidade aumenta. O crescimento de microrganismos na cultura obtida do cateter na proporção de cinco a 10 vezes o número de UFC obtido na hemocultura periférica é altamente preditivo de ICSRC. Apesar de ser o método com maior acurácia, as culturas quantitativas simultâneas do cateter e do sangue periférico tem custo mais alto e maior complexidade para execução⁹⁶(B)^{94,95}(D).

Com o advento de técnicas automatizadas de hemocultura é possível monitorar o tempo de crescimento dos microrganismos. Quanto maior a quantidade de microrganismos presentes no sangue, mais rápido será atingido o limiar de detecção de crescimento em meio de cultura pelo equipamento. Quando o tempo de crescimento diferencial entre cultura do cateter e sangue periférico é maior que duas horas, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de ICSRC são elevadas, 94% e 91% respectivamente. Porém, esses valores são válidos apenas para cateteres de longa permanência, nos quais a presença de colonização intraluminal é mais prevalente. Para cateteres de curta permanência os resultados são piores⁹⁹⁻¹⁰¹(B).

Recomendações:

Recomenda-se a retirada do cateter nos casos em que se suspeita do mesmo ser a causa da infecção em pacientes com sepse grave ou choque séptico. O segmento da ponta deve ser enviado para cultura semiquantitativa ou quantitativa. Nesses casos, não se recomenda a utilização das técnicas que mantêm o cateter pelo risco associado à falta de controle do foco de infecção. Em outras situações, a coleta de culturas pareadas de sangue periférico e do cateter com quantificação de colônias ou contagem do tempo diferencial de crescimento de microrganismos pode ser utilizada.

8. A CULTURA QUANTITATIVA DE URINA DEVE SER SEMPRE VALORIZADA COMO FORMA DE DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO URINÁRIA?

A mera presença de bactérias na urina não é indicativa de infecção do trato urinário, podendo significar contaminação da coleta com flora do trato genital. O critério para diagnóstico de infecção do trato urinário através de cultura quantitativa da urina foi estabelecido após estudos pioneiros¹⁰²⁻¹⁰⁴(C) Nesses estudos comparou-se a presença de bacteriúria e a ocorrência de sintomas e sinais de infecção do trato urinário em mulheres, ficando estabelecido que 100.000 uni-

dades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml) de urina ou mais seria o limite definidor para infecção. Contagens em valores menores são consideradas como contaminação. Todavia, indivíduos sintomáticos podem ter contagens menores e a valorização de um resultado de cultura de urina com menos de 100.000UFC/ml depende do estado clínico do paciente. Para mulheres jovens e sexualmente ativas com disúria, polaciúria e urgência urinária, contagens de 100UFC/ml são significativas¹⁰⁵(B)^{106,107}(D). Outras situações nas quais o limite definidor de infecção do trato urinário pode ser menor que 100.000UFC/ml são: crianças pequenas, sexo masculino, indivíduos submetidos à sondagem vesical, uso recente de antimicrobianos, urina diluída por ingestão de líquidos em excesso, obstrução urinária, piúria e pielonefrite hematogênica por *S. aureus* ou *Candida sp*^{107,108}(D).

Em indivíduos submetidos à cateterização vesical o critério usualmente utilizado é de 100.000UFC/ml. Entretanto, sugere-se que um limite mais baixo seria mais adequado, principalmente em cateterismos de curta permanência, nos quais as contagens de bactérias aumentam rapidamente. A incidência de bacteriúria associada à cateterização vesical é de 3% a 10% por dia de uso do cateter. Como a média de tempo de cateterização é de dois a quatro dias, ao final desse período de 10% a 30% dos pacientes apresentaram bacteriúria significativa. Após um mês de uso, ou seja, cateterização de longa permanência, mais de 90% dos pacientes terão bacteriúria. Ao redor de 15 a 20% dos pacientes hospitalizados são submetidos à sondagem vesical de demora por períodos curtos¹⁰⁹(B)¹¹⁰(D).

As principais complicações são infecção, uretrite e trauma. A maioria das infecções relacionadas a cateterismo vesical é endógena, por contaminação com flora do paciente. Os cateteres vesicais predispõem a infecções por vários motivos, a saber: colonização das superfícies interna e externa do cateter¹¹¹(B), formação de biofilme^{112,113}(C) promoção de maior adesão bacteriana às células epiteliais da uretra¹¹⁴(B), inibição da função antibacteriana dos leucócitos polimorfonucleares e promoção da formação de resíduo urinário na bexiga¹¹⁵(D).

Os fatores de risco independentes para a ocorrência de bacteriúria associada à cateterização vesical são: a duração da cateterização, a colonização uretral com bactérias patogênicas, a colonização da bolsa de coleta de urina conectada à sonda vesical, a ausência de antibioticoterapia, o diabetes mellitus, o sexo feminino, a creatinina sérica anormal, outros usos que não cirurgias ou medição do volume urinário e os erros de manipulação¹¹⁰(D)¹¹⁶(B).

Recomendação:

Pacientes cateterizados e assintomáticos não devem ser submetidos à cultura de urina, nem se deve usar antibióticos profiláticos ou lavagem vesical para prevenir infecções urinárias relacionadas a cateteres. A presença de sintomas e sinais, aliados a presença de fatores de risco de bacteriúria, é crucial na interpretação de culturas quantitativas de urina para o diagnóstico de infecção do trato urinário. Em indivíduos sem sonda vesical, recomenda-se a coleta de urina com limpeza da genitália externa, sendo que as mulheres devem ter cuidado especial, separando os lábios vaginais no momento de urinar. A cultura deve ser quantitativa, mas o limiar de positividade varia conforme o sexo, a presença de sintomas e leucocitúria. Em indivíduos com sonda vesical de demora, a coleta deve ser feita com técnica asséptica, aspirando urina da tubulação e nunca da bolsa coletora.

REFERÊNCIAS

1. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-35.
2. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24.
3. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3510-5.
4. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007;39:947-55.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
6. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760-6.
7. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
8. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:412-8.
9. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-7.
10. Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolón AL, Vázquez G, Rosado R, Sánchez M, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res* 2002;33:290-4.
11. Hanon FX, Monnet DL, Sørensen TL, Mølbak K, Pedersen G, Schønheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:520-8.
12. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.

13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
14. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
15. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nübling G, Shah PM. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother* 1999;11:179-86.
16. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
17. Niederman MS. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:45-50.
18. Turnidge J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:677-82.
19. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183-96.
20. Alvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection. *Drugs* 2006;66:751-68.
21. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 2:S82-9.
22. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33:219-21.
23. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am J Infect Control* 2003;31:475-80.
24. Teres D, Rapoport J, Lemeshow S, Kim S, Akhras K. Effects of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2002;30:2413-9.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
26. Gutiérrez Zufiaurre MN, García-Rodríguez JA. National multicenter survey: the use of intravenous antimicrobial agents. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:349-56.

27. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasewitz GT, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003;37:50-8.
28. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617-24.
29. Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
30. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
31. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;123:1142-50.
32. Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE Jr, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995;108:932-6.
33. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
34. Schiffman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol* 1993;99:536-8.
35. Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999;107:119-25.
36. Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B, Parker F, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:834-7.
37. Strand CL, Wajsbort RR, Sturmman K. Effect of iodophor vs. iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. *JAMA* 1993;269:1004-6.
38. King TC, Price PB. An evaluation of iodophors as skin antiseptics. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:361-5.
39. Malani A, Trimble K, Parekh V, Chenoweth C, Kaufman S, Saint S. Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:892-95.
40. Surdulescu S, Utamsingh D, Shekar R. Phlebotomy teams reduce blood-culture contamination rate and save money. *Clin Perform Qual Health Care* 1998;6:60-2.
41. Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS. Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol* 1997;35:563-5.

42. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1103-6.
43. Schifman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:216-21.
44. Bryant JK, Strand CL. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Pathol* 1987;88:113-116.
45. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:641-7.
46. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001;39:3393-4.
47. Schermer CR, Sanchez DP, Qualls CR, Demarest GB, Albrecht RM, Fry DE. Blood culturing practices in a trauma intensive care unit: does concurrent antibiotic use make a difference? *J Trauma* 2002;52:463-8.
48. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829-31.
49. Frank U, Malkotsis D, Mlangeni D, Daschner FD. Controlled clinical comparison of three commercial blood culture systems. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:248-55.
50. Murray PR, Hollick GE, Jerris RC, Wilson ML. Multicenter comparison of BACTEC 9050 and BACTEC 9240 blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1998;36:1601-3.
51. Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995;33:2525-9.
52. Morello JA, Leitch C, Nitz S, Dyke JW, Andruszewski M, Maier G, et al. Detection of bacteremia by Difco ESP blood culture system. *J Clin Microbiol* 1994;32:811-8.
53. Wilson ML, Weinstein MP, Reimer LG, Mirrett S, Reller LB. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1992;30:323-9.
54. Washington JA. An international multicenter study of blood culture practices. The International Collaborative Blood Culture Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:1115-28.
55. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, Reimer LG, Reller LB. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994;32:2103-6.
56. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996;128:190-5.
57. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000;38:2181-5.

58. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
59. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
60. Bates DW, Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA* 1992;267:1962-6.
61. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991;265:365-9.
62. MacGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures. Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med* 1972;130:84-7.
63. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994;19:231-43.
64. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003;41:2275-8.
65. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339-44.
66. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian infectious diseases society and the Canadian thoracic society. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
67. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996;165:197-204.
68. Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, Jennings RH, Mandell GL. Accuracy of Gram in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978;239:2671-3.
69. Aderaye G. The value of sputum gram stain in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Ethiop Med J* 1994;32:167-71.
70. San Pedro GS, Campbel GD. Limitations of diagnostic testing in the management of patients with CAP. *Seminars Respir Infect* 1997;12:300-7.
71. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002;20:982-9.
72. Miller RF, Kocjan G, Buckland J, Holton J, Malin A, Semple SJ. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary disease in HIV positive patients. *J Infect* 1991;23:5-15.

73. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón-González JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:362-7.
74. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-73.
75. Valencia M, Torres MA. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:30-5.
76. Chastre J, Fagon JY, Misset B; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
77. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119-25.
78. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:371-6.
79. Wood AY, Davit AJ 2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, et al. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2003;55:825-34.
80. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1999;27:2548-60.
81. Jackson SR, Ernst NE, Mueller EW, Butler KL. Utility of bilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2008;195:159-63.
82. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
83. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 2004;30:1319-26.
84. Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, Guerrero A, Bosques F, Mercado R, et al. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Med Intensiva* 2008;32:115-20.
85. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using nonbronchoscopic, nondirected lung lavages. *Intensive Care Med* 2000;26:20-30.
86. Solans EP, Garrity ER Jr, McCabe M, Martinez R, Husain AN. Early diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis in lung transplant patients. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:33-5.

87. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D, Hiemenz J, Thaler M, et. al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol* 1990;8:222-9.
88. Potter D, Pass HI, Brower S, Macher A, Browne M, Thaler M, et. al. Prospective randomized study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in nonneutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1985;40:422-8.
89. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J Royal Coll Surg Edinb* 2000;45:159-63.
90. Luh SP, Liu HP. Video-assisted thoracic surgery - the past, present status and the future. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7:118-28.
91. Boutin C, Loddenkemper R, Astoul P. Diagnostic and therapeutic thoracoscopy: techniques and indications in pulmonary medicine. *Tuber Lung Dis* 1993;74:225-39.
92. Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11:213-21.
93. Tassi GF, Davies RJ, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J* 2006;28:1051-9.
94. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR10):1-29.
95. Nicoletti C, Carrara D, Richtmann R, coordenadores. *Infecção relacionada ao uso de cateteres vasculares*. 3. ed. rev. e amp. São Paulo: APECIH, 2005.
96. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142:451-66.
97. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-36.
98. Dobbins BM, Kite P, Catton JA, Wilcox MH, McMahon MJ. In situ endoluminal brushing: a safe technique for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *J Hosp Infect* 2004;58:233-7.
99. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et. al. Diagnosis of catheter-related bacteremia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
100. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:469-75.
101. Quilici N, Audibert G, Conroy MC. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1997;25:1066-70.
102. Marple CD. The frequency and character of urinary tract infections in an unselected group of women. *Ann Intern Med* 1940;14:2220-39.

103. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
104. Merritt AD, Sanford JP. Sterile-voided urine culture: an evaluation in 100 consecutive hospitalized women. *J Lab Clin Med* 1958;52:463-70.
105. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A Prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
106. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology* 1988;32(2 Suppl):6-12.
107. Woods GL. Specimen collection and handling for diagnosis of infectious diseases. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. p. 1311-31.
108. Platt R. Quantitative definition of bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:44-52.
109. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;291:215-9.
110. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22.
111. Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, Miller MA, Smith CB. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 1980;303:316-8.
112. Cox AJ, Hukins DW, Sutton TM. Infection of catheterized patients: bacterial colonization of encrusted foley catheters shown by scanning electron microscopy. *Urol Res* 1989;17:349-52.
113. Nickel JC, Gristina AG, Costerton JW. Electron microscopy study of an infected Foley catheter. *Can J Surg* 1985;28:50-1.
114. Daifuku R, Stamm WE. Bacterial adherence to bladder uroepithelial cells in catheter associated urinary tract infection. *N Engl J Med* 1986;314:1208-13.
115. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984;73:1191-1200.
116. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infections. *Am J Epidemiol* 1986;124:977-85.

XIII. Sepsis: Controle do Foco e Tratamento Antimicrobiano

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia

Elaboração final: 30 de julho de 2009

Participantes: Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Machado FR, Carvalho NB, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foi realizada estratégia de busca nas bases de dados The Cochrane Library e Pubmed, com os seguintes descritores: severe sepsis OR shock septic AND culture OR hemoculture OR uro-culture OR urine culture OR blood culture; severe sepsis OR shock septic AND source of infection OR focus of infections OR surgical of infection AND control OR treatment OR therapy OR removed; severe sepsis OR shock septic AND surgery OR operative surgical procedure OR operative procedures OR surgical procedure OR drainage OR debridements OR necrosectomy OR definitive therapy AND early OR late OR delayed; severe sepsis OR shock septic AND pleural effusion OR pleural effusions AND drainage OR drainages OR drain; severe sepsis OR shock septic AND anti-bacterial OR antibacterial OR anti-mycobacterial OR bactericidal OR antibiotics OR bacteriocidal OR bacteriocides OR antibacterial AND early OR precocious OR late OR delayed; severe sepsis OR shock septic AND monotherapy OR broad-spectrum antibiotics OR extended-spectrum OR empirical therapy OR empirical therapies AND anti-bacterial OR antibacterial OR bactericidal OR antimycobacterial OR antibiotics OR antimicrobial OR bacteriocidal OR bacteriocides; severe sepsis OR shock septic AND tailoring OR adaptation OR adapting OR adjustments OR adjustment AND dose OR dosing OR dosage AND anti-bacterial OR antibacterial OR anti-mycobacterial OR bactericidal OR antibiotics OR antibiotic OR bacteriocides; severe sepsis OR shock septic AND anti-bacterial OR antibacterial OR anti-mycobacterila OR bactericidal OR antibiotics OR antibiotic AND maximum tolerated doses OR dose escalation OR dose-response; severe sepsis OR shock septic AND antibacterial OR anti-mycobacterial OR bactericidal OR antibiotics OR antibiotic OR bacteriocides OR anti-bacterial AND broad-spectrum antibiotics OR extended-spectrum OR empirical antimicrobial therapy OR appropriate antibiotic OR escalation therapy OR deescalation OR de-escalation OR deescalate OR adequacy of antimicrobial; severe sepsis OR shock septic AND combined OR combination OR monotherapy OR associated OR isolated AND anti-bacterial OR antibacterial OR anti-mycobacterial OR bactericidal OR antibiotics OR antibiotic OR bacteriocides; severe sepsis OR shock septic AND anti-bacterial OR antibacterial OR anti-mycobacterial OR bactericidal OR antibiotics OR antibiotic AND timing OR time OR treatment course OR shortening OR short-course OR long-course OR long term OR short term OR day OR days; severe sepsis OR shock septic AND oxacillin resistant Staphylococcus aureus OR MRSA OR methicillin-resistant Staphylococcus aureus AND broad-spectrum antibiotics OR extended-spectrum OR empirical antimicrobial therapy; sepsis OR severe sepsis OR septic shock OR septicemia AND antifungal agents OR agents, antifungal OR fungicides, therapeutic OR therapeutic fungicides AND broad-spectrum antibiotics OR extended-spectrum OR empirical antifungal therapy. No total, foram selecionadas 62 referências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Identificar as melhores estratégias para identificação do agente infeccioso, bem como estabelecer as técnicas adequadas para coleta;

Avaliar a efetividade e segurança do controle do foco infeccioso em pacientes com sepse grave ou choque séptico, tais como retirada e cateteres, remoção cirúrgica precoce e drenagem do derrame pleural;

Revisar as recomendações da terapia antimicrobiana para os pacientes com sepse, em termos de indicação, precocidade de administração, ajustes de dose, tempo de uso, papel de antibioticoterapia combinada e de-escalonamento.

CONFLITO DE INTERESSE

Diament D: Participa de estudos clínicos patrocinado pelos Laboratórios Schering-Plough, Pharmasset e Janssen.

1. É EFETIVO COLETAR NOVA CULTURA DIANTE DE UM NOVO DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO, COMPARADO A NÃO COLETA EM PACIENTES JÁ SUBMETIDOS À ANTIBIOTICOTERAPIA?

A incerteza sobre nova coleta de cultura(s) em pacientes com sepse grave ou choque séptico, e que estejam recebendo antibioticoterapia, persiste pela ausência de estudos controlados que demonstrem diferenças no prognóstico associado às duas condições. É indispensável que as culturas, incluindo hemoculturas, sejam realizadas antes de iniciar a antibioticoterapia, sendo esta conduta essencial para a confirmação do(s) patógeno(s) responsável (eis) pela infecção¹(B), uma vez que a esterilização da amostra sanguínea ocorre logo após doses iniciais de antibióticos²(D). Outro cuidado importante de ressaltar é a prevenção de contaminação das culturas. Hemoculturas realizadas precocemente para identificação do foco infeccioso auxiliam na determinação das possíveis estratégias terapêuticas^{3,4}(B).

Recomendação:

Devido ao aumento da morbimortalidade, recomenda-se realizar hemocultura de todos os pacientes com suspeita de sepse grave ou choque séptico, independente do foco infeccioso, antes da administração da terapia antimicrobiana empírica. Para os pacientes que já estão submetidos à antibioticoterapia, devem ser realizadas culturas, desde que sejam ponderadas as limitações supramencionadas (probabilidade de resultados falso-negativos, pelo uso prévio de antibióticos). Culturas positivas podem resultar de persistência de patógenos resistentes ou de super-infecção.

2. É EFETIVO E SEGURO CONTROLAR O FOCO INFECCIOSO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Apesar do termo controle do foco ser utilizado frequentemente como tratamento cirúrgico, os procedimentos de remoção de cateteres, próteses, sondas e corpos estranhos também estão associados a este conceito.

Inicialmente, faz-se necessário, diante de indícios infecciosos, a realização do diagnóstico anatômico específico, para verificar se a remoção do foco tem necessidade emergencial. Medidas para este controle devem ser utilizadas na tomada de decisão em todos os pacientes com sepse grave, de acordo com o foco da infecção, conforme ilustrado na tabela 1:

Tabela 1 Adaptado de Intensive Care Med. 2008;34:17-602(D)

Técnica para controle do foco	Exemplos
Drenagem	<ul style="list-style-type: none">• Abscesso intra-abdominal• Empiema torácico• Artrite Séptica
Limpeza cirúrgica	<ul style="list-style-type: none">• Pielonefrite, colangites• Necrose pancreática infectada• Infarto intestinal• Mediastinite
Retirada do acesso/dispositivo	<ul style="list-style-type: none">• Cateter vascular infectado• Cateter urinário• Dispositivo contraceptivo intra-uterino infectado
Controle definitivo	<ul style="list-style-type: none">• Ressecção sigmóide para diverticulite• Colectomia para colecistite gangrenosa• Amputação para necrose muscular por <i>clostridium</i>

Quando há suspeita da necrose peripancreática como foco infeccioso, sugere-se que a abordagem cirúrgica seja realizada somente quando a área de necrose estiver precisamente delimitada⁵(A). Depois de confirmada a necessidade para o controle do foco, recomenda-se utilizar intervenções efetivas com menor dano possível ao paciente.

Se a suspeita do foco for o acesso vascular, o mesmo deverá ser rapidamente removido, após a punção de outro acesso²(D).

Riscos e benefícios devem ser ponderados durante a escolha do método mais adequado para o controle do foco. Vários especialistas referem à dificuldade em conduzir estudos clínicos controlados que possam responder sobre a efetividade e segurança para esta questão, devido à existência de controvérsias. Na circunstância de peritonite difusa por úlcera perfurada ou necrose muscular por *Clostridium*, por exemplo, o controle do foco é indispensável⁶(D).

Recomendação:

O controle do foco deve ser feito em pacientes com sepse. Riscos e benefícios devem ser ponderados durante a escolha do método mais adequado para esse fim: drenagem, limpeza cirúrgica, ressecção ou simples retirada de acessos ou dispositivos. A remoção do foco, enquanto dispositivo invasivo ou corpo estranho, deve ser feita com a maior brevidade possível. Para os procedimentos cirúrgicos mencionados na Tabela 1, a abordagem imediata deve prevalecer, exceto nos casos de suspeita da necrose peripancreática, nos quais a abordagem cirúrgica deve ser realizada somente quando a área de necrose estiver precisamente delimitada.

3. A REMOÇÃO CIRÚRGICA PRECOCE É EFETIVA E SEGURA COMPARADA A NÃO REMOÇÃO OU REMOÇÃO TARDIA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

A necessidade de controlar o foco infeccioso parece óbvia quando o sítio já foi identificado. Se a abordagem do foco for cirúrgica, há incerteza em determinar o tempo ideal para o procedimento. Desta maneira, a erradicação do foco deve ponderar os riscos oferecidos pelos procedimentos e a condição clínica do paciente. Dentre as principais medidas utilizadas de controle cirúrgico do foco infeccioso, destacam-se drenagens de abscessos, desbridamento de tecido necrosado, remoção de acesso infectado e controle definitivo da contaminação microbiana²(D).

Infecções necrotizantes de tecidos moles necessitam rotineiramente de desbridamento cirúrgico do tecido desvitalizado após estabilização hemodinâmica. Na condição de fascíte necrotizante a intervenção cirúrgica deve ser agressiva e precoce, conforme dados de estudos retrospectivos. Já em relação às pancreatites, ensaio clínico randomizado demonstrou que o desbridamento cirúrgico deve ser tardio⁵(A). Houve melhores desfechos clínicos quando a cirurgia foi postergada pelo menos por 14 dias, havendo redução de complicações e da taxa de mortalidade.

Em abscesso intra-abdominal pós-cirúrgico, sugere-se drenagem percutânea em relação à cirúrgica, por ser menos invasiva e de menor custo, conforme demonstrado em estudo retrospectivo⁷(B). Neste estudo, não se observou diferenças na redução da taxa de mortalidade ao comparar drenagem percutânea versus cirúrgica em pacientes no pós-operatório de abscessos intra-abdominais, sendo ambos os procedimentos eficazes para tratamento.

Ajustar o tempo ideal da remoção cirúrgica do foco infeccioso pode ser difícil e deve ser estabelecido considerando a situação clínica de interesse. É necessário realizar ensaios clínicos comparando intervenções cirúrgicas precoces e tardias para controle do foco de cada situação clínica.

Recomendação:

A remoção de foco em pacientes sépticos deve ser precoce, optando-se entre as abordagens - desbridamentos, drenagens e controles definitivos - pela que trouxer melhor efetividade e segurança. Faz exceção a essa abordagem a pancreatite necro-hemorrágica, onde a abordagem tardia, após delimitação da área de necrose, mostra melhores resultados.

4. A DRENAGEM DO DERRAME PLEURAL É EFETIVA E SEGURA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO QUANDO COMPARADA A NÃO-DRENAGEM?

Os últimos estudos sobre derrame pleural e sepse datam da década de 70 e 80, com desenhos caracterizados como séries de casos ou revisões narrativas.

Na ausência de dados consistentes para decidir entre drenar ou não drenar o derrame pleural em pacientes com sepse grave ou choque séptico, algumas diretrizes sugerem que derrames acima de 10 mm devam ser puncionados e o material examinado quanto à coloração de Gram, contagem leucocitária, pH, contagem de proteínas, entre outros.

Intencionados em sintetizar as abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento do derrame pleural parapneumônico, especialistas do Colégio Americano de Medicina Torácica decidiram conduzir diretrizes baseadas em evidências para esta condição. Neste contexto, além de estabelecerem quais variáveis poderiam ser preditoras de evolução desfavorável nos pacientes não drenados precocemente, determinaram que a drenagem fosse conduzida a partir da combinação dessas variáveis, conforme o quadro ¹⁸(D):

Quadro 1 Abordagem terapêutica do derrame pleural parapneumônico

Derrame pleural < 10 mm é considerado pequeno, não está relacionado com complicações - não drenar;
Derrame pleural moderado >10 mm e < ½ de um hemitórax, com bacterioscopia (Gram) e cultura negativa e pH ≥7,2 - não drenar;
Derrame pleural extenso, loculado e espesso, > ½ hemitórax, ou bacterioscopia (Gram)/ cultura positivos ou pH < 7,2 - drenar;
Empiema - drenar.

Adaptado de Chest, 2000;118:1158-718(D).

Recomendação:

A drenagem do derrame pleural em pacientes com sepse grave e choque séptico deverá respeitar os mesmos critérios clínicos utilizados para o derrame pleural parapneumônico.

5. A TERAPIA DE ANTIBIÓTICO PRECOCE É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA À ANTIBIOTICOTERAPIA TARDIA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Assim como a terapia de ressuscitação, a antibioticoterapia deve ser iniciada logo após a identificação do choque séptico ou sepse grave. Apesar da recomendação de diretrizes internacionais para iniciar o antibiótico precocemente, até o momento, nenhum ensaio clínico comparou terapias antimicrobianas precoces contra terapias antimicrobianas tardias em pacientes sépticos. Desta forma, opiniões de especialistas e estudos de menor nível de evidência devem ser considerados.

Ao serem avaliados 2.731 pacientes com choque séptico em uma coorte retrospectiva, observaram que a sobrevida dos pacientes com choque séptico se reduzia a cada hora que o antibiótico adequado era administrado com atraso. Dentro das primeiras 6 horas após início da hipotensão, cada hora de atraso em iniciar antibioticoterapia efetiva foi associada a uma redução da sobrevida de 7,6%⁹(B).

O aumento da taxa de mortalidade associado ao atraso na intervenção destes pacientes despertou a atenção de especialistas, em todo o mundo, para os atendimentos nas emergências,

culminando em sugestões descritas em diretrizes sobre a necessidade de planejar estratégias para administração de antimicrobianos, através da preparação prévia de suplementos, visando a redução da probabilidade de atrasos na infusão. Outro benefício deste achado é o planejamento de estudos clínicos. Entre os estudos em andamento, um protocolo de revisão sistemática está disponível na The Cochrane Library com objetivo de avaliar a diferença nos desfechos do regime de antibiótico precoce versus tardio em pacientes com sepse grave na sala de emergência, o que poderá facilitar a decisão sobre o tempo ideal da terapia antimicrobiana¹⁰(D).

Recomendação:

Deve-se administrar terapia antimicrobiana adequada e precoce, assim que for feito diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

6. A TERAPIA EMPÍRICA DE AMPLO ESPECTRO É EFETIVA E SEGURA, QUANDO COMPARADA A NÃO UTILIZAÇÃO DESTE CRITÉRIO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE?

A utilização de antibióticos em pacientes sépticos é indispensável para o tratamento da sepse⁹(B)^{11,12}(D). Esta terapia permanece crucial para o prognóstico destes pacientes, uma vez que a taxa de mortalidade foi maior em indivíduos que receberam terapia antimicrobiana inadequada^{13,14}(B). Clínicos e pesquisadores preocupam-se ainda mais com a escolha do antibiótico⁹(B). Na tentativa de cobrir os microorganismos potencialmente responsáveis pelo processo infeccioso, muitos especialistas recomendam a utilização de terapias de amplo espectro¹⁵(A)¹⁶(B)¹⁷(D). Tal abordagem tem por objetivo evitar tratamentos tardios e o uso inadequado de antibióticos^{18,19}(B).

Antimicrobianos associados aumentam a probabilidade do microorganismo ser suscetível após resultado de culturas, quando comparado à monoterapia. Para tal esquema terapêutico, alguns critérios devem ser utilizados, tais como: doença de base, suscetibilidade à patógenos (ex: hospital ou comunidade), história clínica incluindo intolerância à medicamentos e infecções prévias. Todavia, deve-se ponderar que o uso de uma única droga, como os carbapenens, pode ser caracterizado como de amplo espectro. Em ambos os casos, deve-se considerar o de-escalamento após identificação do agente infeccioso²⁰(B)²¹(D).

Recomendação:

A terapia empírica de amplo espectro deve ser utilizada nos pacientes com sepse grave ou choque séptico, com o objetivo de oferecer melhor cobertura antimicrobiana precoce para o paciente. Na escolha da terapia de amplo espectro deve-se considerar os seguintes critérios: o foco primário da infecção, a suscetibilidade dos patógenos conforme o local de aquisição da infecção (hospital ou comunidade), infecções prévias e uso recente de antimicrobianos.

7. A POSOLOGIA DOS ANTIMICROBIANOS AJUSTADA PELA FUNÇÃO RENAL É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA A NÃO UTILIZAÇÃO DESTE CRITÉRIO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

A necessidade de controlar a dosagem de antimicrobianos em pacientes com disfunção renal é suportada principalmente pela elevada incidência de insuficiência renal e/ou hepática em pacientes com sepse grave ou choque séptico após ressuscitação volêmica agressiva.

Evidências que corroboram com a pré-concepção de que há associação positiva entre uso de drogas antimicrobianas e danos na função renal são apoiadas pelos achados de um estudo controlado e randomizado que comparou duas estratégias de administração de aminoglicosídeo: uma vez ao dia versus duas vezes ao dia. Observaram que nenhum paciente do grupo submetido a uma dose diária de aminoglicosídeo manifestou nefrotoxicidade, enquanto o grupo submetido

a administração de duas doses diárias apresentou 15% dos pacientes com manifestação de eventos nefrotóxicos²²(A). A escolha da estratégia de administração do aminoglicosídeo e o uso concomitante de vancomicina foram variáveis relacionadas a maior comprometimento renal. Outros estudos comparam quais antimicrobianos são mais nefrotóxicos, como por exemplo, os achados sobre o aumento da toxicidade renal durante o uso de gentamicina quando comparado a ampicilina em pacientes com função renal normal²³(B).

Em ensaio clínico randomizado (cluster) avaliou-se quais estratégias podem melhorar a qualidade do uso de antibióticos em infecções do trato respiratório inferior²⁴(A). Demonstrou que durante a implementação de guidelines a taxa de adaptação posológica dos antibióticos de acordo com a função renal aumentou de 79,4% para 95,1% em intervenções hospitalares (OR: 7,32; IC: 2,09-25,7; p: 0,02).

Até o momento nenhum estudo clínico foi dirigido para verificar a efetividade do ajuste posológico de antibióticos considerando a função renal em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

Supportados pela carência de estudos adequados alguns especialistas recomendam administrar dose completa de cada antimicrobiano e checar com frequência a dosagem sérica em pacientes críticos, para identificar qual dose apresenta maior efetividade e menor risco de toxicidade renal.

O acompanhamento farmacocinético e o ajuste posológico parecem ser métodos eficazes para reduzir a toxicidade de muitos antimicrobianos, principalmente em pacientes oncológicos e de UTI²⁵(B).

O uso da antibioticoterapia efetiva é uma estratégia crucial na terapêutica de infecções graves. Níveis séricos adequados são necessários para se obter efetividade e, ao mesmo tempo, para evitar concentrações tóxicas do medicamento. Acompanhar a concentração de drogas pode não corresponder a realidade de inúmeras rotinas hospitalares. Com isso, utilizar valores de uréia e creatinina, como possíveis marcadores para ajustar a dosagem de antimicrobianos, é uma estratégia comumente utilizada.

Em revisão apenas para bases de dados foi analisada a atividade farmacocinética e farmacodinâmica de diferentes classes de antibióticos em estudos com pacientes críticos²⁶(D). Chamam a atenção para as características de ação microbicida dos antibióticos (concentração dependente, tempo dependente e concentração e tempo dependente) e as alterações farmacocinéticas no indivíduo crítico (alteração do volume de distribuição, ligação protéica e clearance das drogas). Nesse contexto, é necessário individualizar o esquema terapêutico. A utilização de medidas de função renal pode ser um dos critérios para adequação de drogas que apresentam maior probabilidade de sobrecarga renal. Nesse caso, deve-se utilizar o clearance de 8, 12 ou 24 horas, evitando-se o uso de fórmulas para estimar função renal. Todavia, com frequência, recomenda-se a dosagem de níveis terapêuticos de drogas com maior potencial de toxicidade renal.

Devido aos diferentes espectros encontrados em diferentes classes de antibióticos e a diversidade de clínica dos pacientes críticos, sugere-se considerar durante a individualização da antibioticoterapia, além da observação da função renal, as variáveis descritas no quadro 2.

Recomendação:

Deve-se individualizar o esquema terapêutico considerando as alterações farmacodinâmicas dos antibióticos no indivíduo crítico. A utilização de medidas de função renal pode ser um dos critérios para adequação de drogas que apresentam maior probabilidade de sobrecarga renal. Nesse caso, deve-se utilizar o clearance de 8, 12 ou 24 horas, evitando-se o uso de fórmulas para estimar função renal. Todavia recomenda-se a dosagem de níveis séricos de algumas drogas para melhor adequação terapêutica e menor dano renal, como glicopeptídeos e aminoglicosídeos .

Quadro 2 Diferentes características farmacocinéticas dos antibióticos (hidrofílicos e lipofílicos) e as prováveis mudanças nos pacientes críticos

Classe de antibióticos	Vd: volume de distribuição (L/Kg)	O Vd aumenta com a mudança hidrica?	A concentração máxima diminui com a mudança hidrica?	Plasma T1/2(hs)	Proteína ligante	Clearance foi alterado em pacientes críticos?	A monitorização terapêutica é necessária?
Aminoglicosídeos	0.2 - 0.3 (consistente com o líquido extracelular)	Sim	Sim	2-3	Baixo	Varia de acordo com a função renal	Sim, para garantir Cmax e clearance adequado
Beta-lactâmicos	Variável, mas consistente com o líquido extracelular	Sim	Sim	20.5 - 2 exceto ceftriaxona 6-9 hs	Baixo exceto ceftriaxona e oxacilina	Varia de acordo com a função renal (algumas exceções)	Não
Carbapenems	Variável, mas consistente com o líquido extracelular	Sim	Sim	1 exceto ertapenem 4 hs	Baixo exceto ertapenem	Varia de acordo com a função renal	Não
Glicopeptídeos	0.2 - 1.6 Consistente com o líquido extracelular	Sim	Sim	4-6 vancomicina 80-160 teicoplanina	30 à 55% vancomicina 90% teicoplanina	Varia de acordo com a função renal clearance de teicoplanina elevado em hipalbumemia	Sim, para garantir C min plasmática > 15 mg/ml
Tigeciclina	7 - 10	Improvável	Improvável	37-66	73% à 79%	Pode diminuir com a colestase	Não
Clindamicina	0.6 - 1.2	Não	Sim	1.5 - 5	65% à 90%	Diminui o clearance hepático	Não
Linezolid	0.5 - 0.6	Sim	Sim	3.5 - 7	31%	Alterações farmacocinéticas em doentes críticos - provavelmente não significativas	Não
Colistin	0.18 - 1.5 (assumindo paciente com 60 kg)	Provavelmente	Provavelmente	2 - 7.4	desconhecido	Varia de acordo com a função renal	Não

Fluorquinolonas	Vd: volume de distribuição (L/Kg)	O Vd aumenta com as alterações na distribuição de fluidos do paciente crítico?	A concentração máxima diminui com alterações na distribuição de fluidos do paciente crítico?	Plasma T1/2(hs)	Proteína ligante	Clearance foi alterado com a disfunção renal?	Dose normal	Ajustar a dose na disfunção renal?
Ciprofloxacina	2.1 - 2.7	Não	Sim	3 (4-5 hs em idosos)	20% à 40%	Não	400 mg endovenosa 8hs	Sim
Levofloxacina	0.92 - 1.36	Não	Sim	6 - 8.9	24% à 38%	Sim	500-750 mg diária (talvez aumente para 1000mg diárias em pacientes críticos com sepse)	CrCL= 20-49 ml/Lmin 250-500 mg diária CrCL 10-19 mL/min 250-500mg 48 hs
Moxifloxacina	2.45 - 3.55	Não	Sim	9.3 - 15.6	39% à 52%	Não	400 mg diárias	Não
Gatifloxacina	1.98 - 2.31	Não	Sim	6.5 - 9.6	20%	Sim	400 mg diárias	CrCL = 40mL/min=400mg dose inicial, seguida por 200mg 24hs

8. A DOSE MÁXIMA DE ANTIMICROBIANOS É EFETIVA E SEGURA, QUANDO

COMPARADA A DOSES MENORES EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

Em um estudo coorte prospectivo, foram acompanhados pacientes adultos com sepse grave e choque séptico infectados por bactérias gram-positivas em 25 UTIs²⁷(B). Esses pacientes receberam vancomicina por infusão contínua, com o objetivo de verificar o nível de antibiótico ao final do tratamento. Apesar da administração de vancomicina em altas doses, observou-se que a concentração da droga se reduzia conforme piora das condições clínicas do paciente, e o contrário ocorria quando a infecção era revertida.

Em ensaio clínico de fase II, 274 pacientes com infecção grave foram randomizados para receber 1 g ou 2 g de Cefpirome²⁸(B). A taxa de resposta clínica e bacteriológica não apresentou diferença significativa entre os grupos, dezoito eventos adversos relacionados à droga resultaram em descontinuação do fármaco de dois casos em cada grupo, quatorze eventos adversos foram locais (cinco no grupo 1 g e nove casos no grupo 2 g). Em pacientes com sepse grave a droga foi bem tolerada tanto a administração de 1 g ou 2 g duas vezes ao dia.

A decisão para estabelecer a dose máxima de antimicrobianos nos pacientes com sepse grave e choque séptico pode ser embasada por hipóteses fisiopatológicas das condições sépticas que culminam em aumento da pré-carga renal. Desta maneira, vários infectologistas em todo o mundo sugerem administrar a dose máxima para o tratamento destas condições clínicas.

Roberts e Lipman²⁶(D), ao descreverem sobre a otimização da administração de antibióticos em doentes críticos, ressaltam a necessidade de considerar diferentes classes e características farmacocinéticas dos antibióticos associados à reavaliação do regime recomendado. Deve-se lembrar que a ação microbicida dos antimicrobianos depende de características diferentes, conforme a classe considerada. Assim, a melhor ação pode ser alcançada pela relação concentração máxima antimicrobiana (Cmax)/ concentração inibitória mínima (MIC), como ocorre para os aminoglicosídeos, pelo tempo de concentração do antimicrobiano acima do MIC (tempo-dependente), como é o caso dos β -lactâmicos, e combinação de concentração e tempo, medida pela área sob a curva acima do MIC, como ocorre para as fluoroquinolonas.

Recomendação:

O uso de dose máxima de antimicrobianos tem como objetivo alcançar níveis séricos e teciduais que sejam efetivos no controle da infecção. Todavia, a escolha da dosagem dos antimicrobianos deve ser estabelecida conforme as diferentes classes e características farmacocinéticas dos antibióticos. Baseado nessas características pode-se utilizar, por exemplo, dose única diária de aminoglicosídeo e infusão contínua de β -lactâmicos.

9. O DE-ESCALONAMENTO DA ANTIBIOTICOTERAPIA É EFETIVO E SEGURO QUANDO COMPARADO AO NÃO DE-ESCALONAMENTO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

O início precoce da antibioticoterapia de amplo espectro em pacientes sépticos apresenta forte recomendação de pesquisas clínicas, uma vez que o risco de morte aumenta conforme o atraso para administrar o antibiótico e o uso inadequado^{13,29,30}(B). Ao mesmo tempo, a prevalência de eventos adversos associados a esta terapia também é alta³¹(D). Desta forma, diversos pesquisadores da área se mobilizam para encontrar estratégias que possam reduzir o uso abusivo dessa intervenção.

A terapia de de-escalonamento ou descontinuação é uma abordagem clínica da administração inicial de antibióticos em amplo espectro indicada nas infecções graves. Após o resultado de culturas, o esquema de antibiótico pode ser reduzido baseado na suscetibilidade dos agentes patogênicos identificados, e assim limitar a exposição desnecessária, a resistência à droga e a nefrotoxicidade³²(D).

Essa abordagem está descrita na literatura para pneumonia associada ao ventilador³³⁻³⁵(D), em

que a taxa de mortalidade foi menor entre os pacientes submetidos ao de-escalonamento, quando comparados aos que mantiveram a terapia empírica de amplo espectro³²(D). Assim, ao considerar que pacientes sépticos com foco infeccioso pulmonar são representativos do universo de pacientes sépticos internados em unidades de terapia intensiva, sugere-se a utilização dessa estratégia nos pacientes com sepse grave e choque séptico.

Essa preocupação é anunciada nas diretrizes e atualizações de sepse, como sugestão e não recomendação terapêutica. Com isso, deverá encorajar pesquisadores a mapearem este problema, por meio de ensaios clínicos aleatórios.

Recomendação:

O de-escalonamento de antimicrobianos deve ser estabelecido para pacientes com sepse grave e choque séptico, após disponibilidade dos testes de suscetibilidade do agente etiológico ou melhora clínica, evitando o aumento de eventos adversos e a seleção de resistência relacionada à terapia de amplo espectro.

10. ANTIBIOTICOTERAPIA COMBINADA PARA O AGENTE ESPECÍFICO JÁ CONHECIDO É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA A MONOTERAPIA PARA O AGENTE INFECCIOSO?

Presume-se que ao identificar o patógeno, a escolha da terapia antimicrobiana seja mais efetiva. Entretanto, as opções combinada e isolada são frequentemente questionadas em pacientes sépticos. Desta forma, encontrar estudos sobre efetividade e segurança dessas intervenções, torna-se conduta decisiva para eleger a melhor estratégia.

Assim, métodos explícitos e criteriosos foram estabelecidos em uma revisão sistemática, que compara β -lactâmicos isolados (monoterapia) com β -lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos em pacientes sépticos³⁶(A). Ao avaliarem o desfecho nefrotoxicidade de 45 estudos com 5.213 pacientes, observaram que este evento foi significativamente menor no grupo monoterapia (2%) em relação à terapia combinada (9%) (RR: 0,30; IC: 0,23, 0,39; DR: - 7%; NNT: 14). Vinte dos sessenta e quatro estudos incluídos utilizaram o mesmo β -lactâmico em ambos os braços do estudo. Nesses estudos, não houve diferença significativa entre os grupos (RR 1,02, 95% CI 0,76-1,38) para o desfecho mortalidade por todas as causas. Entretanto, falha do tratamento foi mais frequente no grupo monoterapia, que apresentou diferença estatística durante a análise de subgrupo. Nos estudos que comparam diferentes β -lactâmicos, tanto falha quanto mortalidade foram mais frequentes no grupo que recebeu terapia combinada. O desfecho falha foi altamente significativo, enquanto a mortalidade atingiu significância apenas com análises de subgrupo. Esses estudos demonstram vantagens ao usarem β -lactâmicos de amplo espectro em monoterapia quando comparados a um espectro mais restrito de β -lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos, apesar de uma cobertura igual in-vitro de patógeno.

Embora os estudos retrospectivos sejam menos valiosos para responder esta questão, em análise de 183 episódios de pneumonia associada ao ventilador por *P. aeruginosa*, a taxa de adequação do antibiótico foi significativamente maior no grupo terapia combinada (105 de 116; 90,5%) quando comparados a monoterapia empírica inicial (38 de 67; 56,7%) ($p < 0001$)³⁷(B). Concluem que o uso da terapia inicial combinada reduziu o risco da terapia inapropriada, associada à aumento da mortalidade. Entretanto, a administração de um único antibiótico efetivo ou terapia combinada efetiva em regime definitivo resultaram em evoluções favoráveis similares, sugerindo que a alteração para monoterapia após a identificação do agente e do perfil de sensibilidade é eficaz e segura.

Uma das razões para controvérsias desses achados pode ser a diversidade de espectros dos antimicrobianos utilizados em estratégias de monoterapia.

Recomendação:

Pode-se optar pelo uso de β -lactâmicos de amplo espectro em monoterapia, que apresentam superioridade em relação ao uso de um espectro mais restrito de β -lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos.

11. QUAL O TEMPO IDEAL DE TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS PARA PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

A motivação para determinar o tempo ideal de administração dos antibióticos é estabelecida pela necessidade de equilibrar o uso de terapêutica efetiva e o uso excessivo destes, além de diminuir o risco de eventos adversos que estão frequentemente associados aos antibióticos. Desta maneira, alguns marcadores inflamatórios são utilizados na tentativa de identificar o tempo ideal desta intervenção.

Foi realizado ensaio clínico para verificar se algoritmos baseados em medidas séricas de procalcitonina poderiam encurtar o tempo de administração dos antibióticos em pacientes com sepse grave e choque séptico³⁸(A). O tempo médio de uso de antibiótico entre os guiados pela procalcitonina (n=39) foi de 6,5 dias, comparado com 9,5 dias do grupo controle (n=40). Os autores não observaram diferença na mortalidade e na recorrência de infecção, evidenciaram apenas diferença do tempo de internação na UTI, com permanência de menos dois dias no grupo guiado pela procalcitonina (p: 0,03). Embora o estudo clínico seja randomizado, este não foi desenhado para responder especificamente a questão do tempo adequado de antibióticos em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

Em uma revisão sistemática, analisou-se o tempo ideal de antibioticoterapia em quinze estudos que incluíram 1644 mulheres idosas com infecção do trato urinário inferior³⁹(A). Não houve diferença na eficácia da antibioticoterapia entre curta duração (de 3 a 6 dias) e longa duração (7 a 14 dias). Longos períodos de antibióticos podem estar associados a maiores eventos adversos. Essa evidência sugere que o tratamento das idosas com infecção do trato urinário inferior seja otimizado entre 3 e 6 dias.

Em um protocolo publicado, planejaram reunir evidências de ensaios clínicos randomizados que comparam oito dias ou menos com mais de oito dias de terapia antibiótica em pneumonia hospitalar de adultos críticos, porém esses dados ainda não estão disponíveis⁴⁰(D).

Ao randomizarem pacientes com pneumonia associada ao ventilador para estratégias de descontinuação de antibióticos (tempo médio = $6,0 \pm 4,9$ dias) ou tratamento convencional (tempo médio = $8,0 \pm 5,6$ dias), não observaram diferenças significativas entre os grupos de comparação para mortalidade e tempo de permanência na UTI⁴¹(A).

Esses achados corroboram com as recomendações determinadas pela Surviving Sepsis Campaign de reduzir o espectro e o tempo da cobertura antibiótica, geralmente entre 7 e 10 dias, o que pode contribuir para diminuição do desenvolvimento de superinfecção e/ou resistência. Sempre considerar o controle do foco e as variáveis clínicas na orientação do tempo terapêutico.

Recomendação:

O tempo ideal de administração dos antibióticos é estabelecido pela necessidade de adequar o tempo para se obter efetividade e evitar o uso excessivo e seus efeitos colaterais. Apesar dos estudos citados acima não serem direcionados para pacientes com sepse grave e choque séptico, indicam que tempos menores de terapêutica, orientados pela evolução clínica, podem ser seguros no tratamento desses pacientes.

12. A TERAPIA EMPÍRICA PARA STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES A OXACILINA É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA A NÃO UTILIZAÇÃO DESTE CRITÉRIO EM PACIENTES SÉPTICOS?

A resistência à metilina tem se tornado um problema comum em diversas instituições⁴²(D). Análise retrospectiva no período de quatro anos, para identificar o perfil epidemiológico e a suscetibilidade de 286 amostras de culturas, encontraram uma taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) de 52,94%⁴³(B). Durante dois anos no leste da França, observaram que a incidência de culturas positivas de MRSA foi de 0.04 por 1.000 pacientes /dia⁴⁴(B). No Brasil achados de um coorte prospectivo com 1.031 pacientes, demonstraram que MRSA são responsáveis por 95% das infecções estafilocócicas associadas aos dispositivos invasivos encontradas em 5 UTIs de três hospitais⁴⁵(B).

Outro estudo retrospectivo, conduzido no departamento de emergência de um hospital coreano, incluiu 231 casos de bacteremia por *Staphylococcus aureus*. Destes, 27,3% foram *S. aureus* resistentes à metilina⁴⁶(B). Neste estudo, a taxa de mortalidade foi de 22%, sendo de 30,2% entre MRSA e 19,6% entre os sensíveis ($p=0,088$). Nos isolados de bacteremia por MRSA 81% foram resistentes a pelo menos três antimicrobianos. Todos os isolados MRSA (63) foram sensíveis à vancomicina. Dos isolados de MRSA 47,6% iniciaram a terapia com β -lactâmicos. Alguns fatores de risco para resistência foram identificados, tais como: idade avançada, presença de qualquer tipo de cateter, internação hospitalar prévia, história de cirurgia, terapia antimicrobiana de amplo espectro⁴⁶⁻⁴⁸(B).

Na Espanha, as taxas de incidência e mortalidade de bacteremias por *S. aureus* também foram elevadas. De 213 casos, 61% foram causadas por MRSA com mortalidade de 42,7%, enquanto para as bactérias sensíveis a mortalidade foi de 16%⁴⁹(B). Foi sugerido neste estudo, considerar custo, gravidade da doença, foco da infecção, entre outros, para estabelecer o início com vancomicina e outros glicopeptídeos.

Ao encontrarem elevada incidência de MRSA entre infecções de pele, recomendaram a mudança da terapia antimicrobiana empírica para cobertura de MRSA⁵⁰(B).

Recomendação:

Deve-se considerar a prevalência de MRSA no hospital. Nos locais em que a frequência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina é elevada e que muitos são multirresistentes, a terapia empírica para estas infecções não deve incluir derivados de β -lactâmicos. A escolha pode por glicopeptídeos ou oxazolidinona, ponderado o risco de pressão seletiva induzida por essas drogas.

13. A TERAPIA EMPÍRICA PARA INFECÇÃO FÚNGICA É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA A NÃO COBERTURA COM ANTIFÚNGICOS EM PACIENTES SÉPTICOS?

A crescente ocorrência de infecções fúngicas, principalmente *Candida* sp., e *Aspergillus* sp, é demonstrada por estudos epidemiológicos envolvendo hospitais e suas unidades de terapia intensiva, principalmente entre pacientes transplantados^{51,52}(B)⁵³⁻⁵⁵(D). Este cenário se reflete em possíveis planejamentos da inclusão de antifúngicos em esquemas de terapia empírica. Dentre os fatores de risco para tais infecções estão: uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro, esteróides, idades precoces ou avançadas, quimioterapia, doenças malignas, uso de cateter, transplante de órgãos, gravidade da doença, insuficiência renal, tempo de permanência hospitalar, ventilação mecânica, entre outros⁵⁶(D).

Um estudo epidemiológico multicêntrico conduzido no Brasil observou 712 casos de fungemia (definida como o isolamento de *Candida* sp em hemoculturas), correspondendo a uma taxa de incidência global de 2,49 casos por 1.000 admissões e 0,37 por 1.000 pacientes-dia⁵⁷(B). A taxa de mortalidade foi de 54%, sendo as espécies mais comuns a *C. albicans* (40,9%), *C. tropicalis* (20,9%) e *C. parapsilosis* (20,5%). Em geral, a diminuição da suscetibilidade ao fluconazol ocorreu em 33 (5%) dos isolados incidentes. A elevada sensibilidade de candidas ao fluconazol nos isolados de hemoculturas deste estudo, associada ao baixo custo e toxicidade da droga pode embasar a escolha deste antifúngico como opção terapêutica.

Diante dos dados epidemiológicos disponíveis, é sensato cogitar o início imediato e adequado dos agentes antifúngicos para o controle de infecção fúngica e redução das taxas de mortalidade⁵⁷⁻⁵⁹(B).

Após a revisão da literatura sobre o tratamento de infecções fúngicas invasivas em adultos, especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas clínicos e epidemiologistas hospitalares de cinco hospitais escolas da Suíça prepararam uma diretriz sobre o assunto. Esse estudo avaliou a terapia empírica para pacientes com infecção por *Candida*, antes da identificação da espécie. Para escolha do antifúngico deve-se considerar a presença ou não de neutropenia, sepse grave ou choque séptico, assim como recente exposição aos azólicos. Em pacientes com sepse grave e choque séptico a caspofungina foi sugerida como droga de primeira escolha e formulação lipossomal da anfotericina B e o voriconazol (em não expostos aos azólicos) como drogas alternativas⁵⁷(B)⁶⁰(D). Abordagem semelhante foi recomendada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, que revisou recentemente as diretrizes para o tratamento de candidíases⁶¹(D). As recomendações do painel de peritos são:

Pacientes com candidemia e não-neutropênicos: sugerem o uso de fluconazol [dose de ataque de 800 mg (12 mg/kg peso), seguido de 400 mg (6 mg/kg) diariamente ou o uso de uma equinocandina (caspofungina: dose de ataque de 70 mg, seguida de 50mg diariamente ou anidulafungina: dose de ataque de 200 mg, seguida de 100mg diariamente) como terapia inicial para a maioria dos pacientes. Consideram a equinocandina melhor opção se a infecção for por *Candida glabrata* e o fluconazol se for *C. parapsilosis*. Formulações convencional (0,5-1,0 mg/kg diariamente) ou lipídicas (3-5 mg/kg diariamente) de anfotericina B são consideradas boas opções na presença de toxicidade por outras drogas ou não disponibilidade das mesmas.

Pacientes com candidemia e neutropênicos: nesses casos recomendam o uso de uma equinocandina ou formulação lipídica de anfotericina B. Em pacientes menos críticos e sem exposição recente aos azólicos o fluconazol é considerado uma boa opção.

Terapia empírica (pacientes com suspeita de candidíase invasiva): as sugestões assemelham-se àquelas de candidíase comprovada.

Apesar da importância da etiologia fúngica nas infecções de corrente sanguínea e da necessidade de terapia precoce, o único estudo randomizado avaliando a inclusão de antifúngico ao esquema antimicrobiano amplo no tratamento de pacientes sépticos em terapia intensiva foi publicado em julho de 2008⁶²(A). O estudo incluiu pacientes que estavam em uso de terapia antimicrobiana de amplo espectro por pelo menos quatro dias e persistiram com febre. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para fluconazol (800 mg ao dia) ou placebo. Cada um deles foi seguido durante quatro semanas.

Observaram que somente 44/122 (36%) daqueles que foram alocados para fluconazol e 48/127 (38%) daqueles que foram alocados para placebo manifestaram o desfecho “sucesso” (resolução da febre; ausência de infecção fúngica invasiva; ausência de interrupção por toxicidade; e nenhuma necessidade para anti-fúngico sistêmico fora do estudo), com risco relativo de 0,95 (IC 95% 0,69-1,32, p=0,78). A principal razão para falha no tratamento foi a ausência de resolução da febre (51% para fluconazol e 57% para placebo). A documentação de candidíase invasiva ocorreu em 5% entre os pacientes alocados para fluconazol e em 9% entre pacientes alocados para placebo (RR 0,57, IC 95% 0,22-1,49). Sete pacientes alocados para fluconazol (5%) e 10 pacientes do grupo placebo (10%) manifestaram eventos adversos que motivaram a interrupção do tratamento. A interrupção por motivo de resultados anormais de exames hepáticos ocorreu em três pacientes que receberam fluconazol (2%) e em cinco pacientes que receberam placebo (4%). Em função dos resultados acima, concluem que em adultos críticos com fatores de risco para candidíase invasiva, o tratamento empírico com fluconazol não melhora claramente o desfecho, quando comparado ao tratamento com placebo.

Recomendação:

Embora a incidência de infecções fúngicas, particularmente por *Candida*, seja alta, não há evidências que suportem a indicação de antifúngicos na abordagem empírica do paciente séptico. A adição de fluconazol em pacientes que não apresentavam resposta a antimicrobianos de amplo espectro não se mostrou superior ao placebo em um estudo prospectivo, porém poucos pacientes apresentavam candidemia em ambos os braços. Assim, não se pode excluir o potencial benefício de terapêutica empírica e novos estudos avaliando maior casuística e outros antifúngicos são necessários. Considerando a alta incidência de infecções da corrente sanguínea por *Candida sp* e a importância do início precoce da terapia, o uso empírico de antifúngicos em pacientes de risco pode ser considerado em pacientes com risco para infecções por esse agente. A elevada sensibilidade de *Candida sp* ao fluconazol nos isolados de hemoculturas em estudo multicêntrico nacional, associada ao baixo custo e toxicidade da droga pode embasar a escolha deste antifúngico como opção terapêutica. Todavia, na terapêutica de infecção estabelecida ou suspeita por *Candida sp* em pacientes graves, recentes revisões indicam o uso de equinocandinas como primeira opção, e as formulações de anfotericina B como alternativas.

REFERÊNCIAS

1. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008;35:255-64.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
3. Alexandraki I, Sullivan R, Zaiden R, Bailey C, McCarter Y, Khan A, et al. Blood culture isolates in hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. *Am J Med Sci* 2008;336:297-302.
4. Barenfanger J, Graham DR, Kolluri L, Sangwan G, Lawhorn J, Drake CA, et al. Decreased mortality associated with prompt Gram staining of blood cultures. *Am J Clin Pathol* 2008;130:870-6.
5. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-5.
6. Kujath P, Eckmann C, Esnaashari H, Bruch HP. The value of different lavage treatment patterns in diffuse peritonitis. *Zentralbl Chir* 2007;132:427-32.
7. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996;96:197-200.
8. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000;118:1158-71.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
10. Siddiqui S, Razzak J. Early versus late pre-intensive care unit admission broad spectrum antibiotics for severe sepsis in adults (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD007081.
11. Grossi P, Gasperina DD. Antimicrobial treatment of sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7 Suppl 2:S87-91.
12. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med* 2008;29:677-87, ix.
13. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
14. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escosca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888-95.

15. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S495-512.
16. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006;47:385-97.
17. Fish DN. Optimal antimicrobial therapy for sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59 Suppl 1:S13-9.
18. Mihaljević L, Bedenić B, Mihaljević S, Majerović M, Petrović P, Vasilj I. Microbiological surveillance of the surgical intensive care unit in Zagreb—a pivot for guideline-based therapy of severe sepsis. *Coll Antropol* 2007;31:1093-7.
19. Mihaljević L, Mihaljević S, Vasilj I, Cavaljuga S, Serdarević F, Soldo I. Empirical antibiotic therapy of sepsis in surgical intensive care unit. *Bosn J Basic Med Sci* 2007;7:266-70.
20. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
21. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Inappropriate use of carbapenems in Thailand: a need for better education on de-escalation therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:858-9.
22. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
23. Ballesteros J, Northland R, Wolff M. Gentamicin and amikacin nephrotoxicity: comparative study in patients with initially normal renal function. *Rev Med Chil* 1989;117:10-7.
24. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:931-41.
25. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003;23:643-50.
26. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
27. Vázquez M, Fagiolino P, Boronat A, Buroni M, Maldonado C. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in severe sepsis and septic shock. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:140-5.
28. Carbon C. Prospective randomized phase II study of intravenous cefpirome 1g or 2g bd in the treatment of hospitalized patients with different infections. Cefpirome Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1992;29 Suppl A:87-94.
29. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-7.

30. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:412-8.
31. Mitka M. Emergency departments see high rates of adverse events from antibiotic use. *JAMA* 2008;300:1505-6
32. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* 2006;34:903-5.
33. Depuydt P, Blot S. Antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: de-escalation in the real world. *Crit Care Med* 2007;35:632-3.
34. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001;29:1473-5.
35. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:452-7.
36. Paul M, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003344.
37. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888-95.
38. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
39. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001535.
40. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short course versus prolonged course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD007577.
41. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.
42. Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 4:S201-6.
43. Elouennass M, Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui S. [Epidemiology and susceptibility profile of blood culture isolates in an intensive care unit (2002-2005)]. *Med Mal Infect* 2008;38:18-24.

44. Bertrand X, Mouchot L, Jebabli M, Bajolet O, Aho S, Blech MF, et al. Trends of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in eastern France: a three-year multi-centre incidence study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Nov;27(11):1113-7.
45. Salomão R, Rosenthal VD, Grimberg G, Nouer S, Blecher S, Buchner-Ferreira S, et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:195-202.
46. Heo ST, Peck KR, Ryu SY, Kwon KT, Ko KS, Oh WS, et al. Analysis of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* blood isolates in an emergency department. *J Korean Med Sci* 2007;22:682-6.
47. Buke C, Armand-Lefevre L, Lolom I, Guerinot W, Deblangy C, Ruimy R, et al. Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1255-60.
48. Lee SS, Kim HS, Kang HJ, Kim JK, Chung DR. Rapid spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a new hospital in the broad-spectrum antibiotic era. *J Infect* 2007;55:358-62.
49. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. A comparative study of patients with methicillin susceptible versus methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factors. *Med Clin (Barc)* 2007;128:681-6.
50. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74.
51. Pugliese F, Ruberto F, Cappannoli A, Perrella SM, Bruno K, Martelli S, et al. Incidence of fungal infections in a solid organ recipients dedicated intensive care unit. *Transplant Proc* 2007;39:2005-7.
52. Silva V, Díaz MC, Febré N; Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol* 2004;42:333-9.
53. Alexander B, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006;43:15-27.
54. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:599-607.
55. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol* 2007;45:305-20.
56. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 4:5-24.
57. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-23.

58. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640-5.
59. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.
60. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006;22;136:447-63.
61. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
62. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:83-90.

XIV. Sepses: Avaliação da Perfusão Tecidual

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 agosto de 2009
Participantes:	Westphal GA, Gonçalves ARR, Caldeira Filho M, Silva E, Salomão R, Machado FR, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A fonte primária de consulta foi a base de dados Medline através de acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. Pela interface MeSH (Medical Subject Heading), inseriu-se os descritores da seguinte forma: (severe sepsis OR septic shock AND central venous oxygen saturation OR venous oximetry AND outcome), (severe sepsis OR septic shock AND lactate OR lactic acid AND outcome) (severe sepsis OR septic shock OR circulatory failure OR shock AND central venous oxygen saturation AND mixed venous oxygen saturation). As fontes secundárias consultadas foram as bases de dados Cochrane, Ovid e Trip Database. As buscas foram direcionadas para atender perguntas estruturadas na metodologia P.I.C.O. (População, Intervenção, Comparação e Outcome ou Desfecho).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações mínimas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre a utilização de marcadores da perfusão tissular durante a ressuscitação hemodinâmica do paciente com sepse grave.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

1. A AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO SISTÊMICA, ATRAVÉS DA DOSAGEM DO LACTATO, PODE RESULTAR EM MELHOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

A hipóxia tecidual global que ocorre na sepse grave e choque séptico é decorrência da associação entre distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo microvascular, baixo fluxo sistêmico (hipóxia isquêmica) e falência no metabolismo celular (hipóxia citopática). Consequentemente há anaerbiose e aumento dos níveis de lactato sérico, sendo este último decorrente de múltiplos fatores. Ainda, o aumento do lactato é muito rápido, proporcional ao defeito oxidativo do metabolismo e à gravidade do choque¹(D). O valor prognóstico da mensuração seriada do lactato em pacientes graves está bem estabelecido¹(D)²⁻⁵(B). Os níveis de lactato são superiores às variáveis derivadas de oxigênio na avaliação prognóstica⁶(B) e demonstrou-se que o “lactime” - o tempo em que o lactato permanece acima de 2 mmol/litro, é preditivo de desenvolvimento de disfunção orgânica e de mortalidade na sepse⁷(B).

Os pacientes sépticos que integraram o grupo da Terapia Precoce Guiada por Metas apresentaram níveis de lactato sérico significativamente inferiores aos do grupo controle, 6 horas ($4,9 \pm 4,7$ mmol/l vs. $4,3 \pm 4,2$ mmol/l; $p \leq 0,01$) e 72 horas ($3,0 \pm 4,4$ mmol/l vs. $3,9 \pm 4,4$ mmol/litro; $p \leq 0,02$) após o início do tratamento⁸(A).

Observou-se que além dos níveis iniciais do lactato sérico serem superiores entre não-sobreviventes quando comparados aos sobreviventes (8 mmol/l vs. 6 mmol/l, $p = 0,01$), o clearance do lactato era inferior entre os não sobreviventes (12% vs 38%, $p = 0,005$). Ao se comparar pacientes com baixo clearance de lactato (<10%) com os de alto clearance (>15%), observou-se entre os indivíduos que apresentaram baixo clearance, maior probabilidade de ocorrência de plaquetopenia, de elevação do tempo de tromboplastina parcial, de uso de vasopressor e do escore Acute Physiologic Chronic Health Evaluation II (APACHE II) mais elevado em 12, 24 e 36 horas. Além disso, houve decréscimo de 11% na probabilidade de morte a cada 10% de incremento no clearance do lactato. Após 6 horas de ressuscitação, o clearance do lactato < 10% teve sensibilidade de 44,7% e especificidade de 84,4% em prever mortalidade hospitalar⁹(B). Estes dados são reforçados pelos achados demonstrando que a não obtenção do clearance do lactato > 10% resulta em pior prognóstico⁹(B).

Recomendações:

A avaliação inicial do lactato tem evidente implicação prognóstica, devendo ser medido sempre que houver suspeita de sepse^{6,7}(B).

A obtenção de clearance de lactato > 10% nas primeiras 6 horas da ressuscitação hemodinâmica está relacionado ao melhor prognóstico. A aferição seriada do lactato durante a ressuscitação hemodinâmica tem maior importância prognóstica do que medidas isoladas¹⁰(B).

2. A AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO SISTÊMICA ATRAVÉS DE DOSAGEM DE SATURAÇÃO VENOSA DE OXIGÊNIO PODE RESULTAR EM MELHOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

A saturação venosa de oxigênio (SvO₂) ou a saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) refletem a relação entre oferta e demanda de oxigênio e vem sendo utilizadas como índices de oxigenação tecidual global durante o tratamento de pacientes graves¹¹(B). Baixos valores de SvcO₂ sinalizam baixo débito cardíaco (DC) no infarto agudo do miocárdio¹²(C), e estão associadas a mais complicações pós-operatórias¹³(B), além de implicarem em maior mortalidade quando presentes à admissão na UTI¹⁴(B).

No início da sepse, o baixo DC secundário à hipovolêmica e/ou disfunção miocárdica (hipóxia isquêmica) resulta em queda da SvcO₂¹⁵(D). A SvcO₂ pode permanecer baixa e o lactato

manter-se alto apesar da estabilização da pressão arterial média (PAM) em seus valores normais, demonstrando que a normalização da macro hemodinâmica não implica em restauração do metabolismo celular de oxigênio¹⁶(B).

Foi demonstrado em pacientes com sepse grave e choque séptico com lactato duas vezes o valor normal ou hipotensos que, além da normalização da pressão venosa central (PVC) mantida entre 8 a 12 mmHg, da PAM (> 65 mmHg) e do débito urinário (> 0,5 ml/kg/hora), a obtenção da $SvcO_2 > 70\%$ nas primeiras 6 horas de ressuscitação hemodinâmica resulta em redução absoluta da mortalidade em 15%, enfatizando a importância da restauração precoce da oferta de oxigênio aos tecidos⁸(A).

Recomendação:

Em pacientes com hiperlactatemia (lactato > 2 vezes o valor normal), a orientação terapêutica baseada na normalização precoce da $SvcO_2$ resulta em redução significativa da mortalidade⁸(A).

3. A SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL ($SvcO_2$) PODE SUBSTITUIR A SATURAÇÃO VENOSA MISTA (SvO_2) DE OXIGÊNIO?

As alterações da SvO_2 refletem o balanço entre oferta (DO_2) e consumo (VO_2) globais de oxigênio, configurando um índice de oxigenação tecidual mesmo sem a determinação do débito cardíaco (DC) ou DO_2 e VO_2 ¹⁷(D). Os valores de DO_2 e VO_2 obtidos com a monitorização do DC são similares aos valores obtidos com a terapia guiada pela SvO_2 ¹⁸(A). A aferição da SvO_2 tem valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico em pacientes com infarto do miocárdio¹⁹(B), em cirurgias de grande porte¹³(B), em unidades de terapia intensiva (UTIs) clínicas²⁰(C), no pós-operatório de cirurgia cardíaca²¹(A) e vascular²²(B), transplante pulmonar²³(C), trauma²⁴(B)²⁵(C)²⁶(D), choque cardiogênico^{27,28}(B) e choque séptico^{29,30}(B).

No entanto, o uso do cateter da artéria pulmonar (CAP) não é isento de risco de complicações. Por outro lado, a inserção de cateteres venosos centrais (veia cava superior) está associada a menor custo e risco de complicações e são utilizados rotineiramente nos pacientes graves.

Desta forma $SvcO_2$ vem sendo encarada como alternativa mais simples para detecção e orientação terapêutica da hipóxia tecidual global. Assim como a SvO_2 , a $SvcO_2$ também reflete o balanço entre DO_2 e VO_2 , podendo ser utilizado como indicador sequencial da DO_2 e para guiar a terapia hemodinâmica¹¹(B).

No entanto, alguns estudos demonstraram claramente que não há equivalência numérica entre SvO_2 e $SvcO_2$ ¹⁷(D)³¹⁻³⁴(B). Observou-se que os valores absolutos da $SvcO_2$ não eram suficientemente semelhantes aos da SvO_2 para calcular-se a extração tecidual de oxigênio¹⁸(A). Observaram ainda que os valores de $SvcO_2$ são (na média) 5% maiores que os valores da SvO_2 , o que deve ser contribuição do sangue desoxigenado que provém do seio coronário³¹(B). Mais recentemente, também se demonstrou que os valores absolutos de SvO_2 e $SvcO_2$ não têm equivalência numérica³²⁻³⁴(B).

Apesar dos valores isolados de SvO_2 e $SvcO_2$ não serem intercambiáveis, observou-se um paralelismo consistente na análise sequencial (tendências) entre SvO_2 e $SvcO_2$ em situações clínicas distintas¹⁷(D). Da mesma forma, observou-se que, para basear decisões terapêuticas, a análise das tendências da SvO_2 pode ser substituída pela avaliação de tendências da $SvcO_2$ ³²(B).

Recomendações:

Valores numéricos absolutos da $SvcO_2$ não equivalem aos valores da SvO_2 ³¹⁻³⁴(B).

A análise das tendências de SvO_2 pode ser substituída pela avaliação das tendências da $SvcO_2$ durante a ressuscitação hemodinâmica³²(B). Recomenda-se a manutenção da $SvO_2 \geq 65\%$ ou da $SvcO_2 \geq 70\%$ nas primeiras 6 horas da ressuscitação de pacientes com sepse grave ou choque séptico³⁵(D)

4. A AVALIAÇÃO CONTÍNUA DA SvO₂ É MAIS VANTAJOSA QUE A INTERMITENTE?

É razoável imaginar que variações da SvO₂ possam refletir a relação entre oferta e consumo de oxigênio em tempo real. Variações da SvO₂ podem refletir variações do débito cardíaco e permitir a instituição imediata de manobras terapêuticas. A monitorização contínua da SvcO₂ foi utilizada, objetivando valores $\geq 70\%$, nas primeiras 6 horas de abordagem de pacientes com sepse grave ou choque séptico, com redução significativa de mortalidade⁸(A). Em pacientes pediátricos e adolescentes com choque séptico, o uso da monitorização contínua da SvcO₂ foi determinante para melhora do prognóstico³⁶(A). Não há informação disponível comparando o uso da mensuração da SvO₂ ou da SvcO₂ de forma contínua ou intermitente, ou utilizando a SvO₂ ou a SvcO₂ mensuradas intermitentemente como avaliação terapêutica com implicação prognóstica. Desta forma, não é possível afirmar se a monitorização intermitente é equivalente ou inferior.

Recomendações:

A avaliação da SvcO₂ nas primeiras 6 horas do manuseio de pacientes com sepse grave ou choque séptico pode orientar a terapêutica e resultar em redução significativa da mortalidade⁸(A).

Não há dados que permitam concluir que a mensuração contínua seja superior a intermitente, embora a primeira permita que se atinja o alvo terapêutico (otimização em 6 horas) com mais facilidade.

5. A MENSURAÇÃO DO LACTATO A INTERVALOS REGULARES TEM IMPLICAÇÃO PROGNOSTICA NOS PACIENTES EM SEPSE GRAVE? COM QUE FREQUÊNCIA DEVE-SE SOLICITAR ESSE EXAME?

É bem definido que a elevação do lactato plasmático está associada a pior prognóstico em pacientes com choque séptico, bem como a duração dessa elevação^{2,7}(B). Foi mensurada a lactatemia na admissão (tempo zero) e após 6 horas de manuseio clínico, e verificou-se que o grupo de sobreviventes apresentou clearance de lactato de $38,1 \pm 34,6\%$ contra apenas $12,0 \pm 51,6\%$ no grupo não sobrevivente ($p = ,005$)¹⁰(B). Também foi verificada, após 6 horas de tratamento de pacientes com sepse grave ou choque séptico, redução maior da lactatemia nos sobreviventes e no grupo com a instituição precoce da Terapia Precoce Guiada por Metas⁸(A).

Recomendações:

A aferição seriada do lactato no tempo zero e após 6 horas de ressuscitação hemodinâmica tem importância prognóstica e deve ser realizada⁸(A).

Dosagens subsequentes de lactato, em intervalos de 6 horas, podem ser necessárias para eventual adequação terapêutica.

6. A UTILIZAÇÃO DE APARELHOS QUE PERMITAM A AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO REGIONAL, COMO A TONOMETRIA GÁSTRICA, TEM IMPLICAÇÃO NO PROGNÓSTICO DOS PACIENTES?

É muito antigo o conceito que os fluidos dentro das vísceras ocultas têm tensão de O₂ e CO₂ próxima àquela dos tecidos que compõem tais vísceras³⁷(D). Em situações de disóxia tissular há acúmulo do CO₂ nos tecidos devido a dois mecanismos principais: estagnação do fluxo sanguíneo, não “lavando” o CO₂ da periferia; e tamponamento com bicarbonato, presente em abundância nos fluidos tissulares, dos íons [H⁺] gerados pela lise do ATP na anaerobiose. Neste contexto, a tonometria gástrica, técnica que utiliza sondas gástricas com balão de materiais permeáveis ao CO₂ na extremidade distal, nos dá o valor do CO₂ intraluminal, que pode ser comparado diretamente com o CO₂ arterial (CO₂ gap), ou utilizado para calcular o pH intramucoso (pHi), através da equação

de Henderson-Hasselbalch. Este balão distal, normalmente de silicone, pode ser preenchido com salina ou com ar, sendo neste caso a medida do CO_2 de modo automatizado através de aparelho específico para tal tarefa, dispensando o envio da amostra de salina para o laboratório.

Foram avaliados 260 pacientes admitidos nas suas UTIs com escore APACHE II entre 15 e 20³⁸(A), sendo que em todos foram inseridos tonômetros gástricos, comparando-se o manuseio hemodinâmico de maneira usual (grupo controle) ou conforme protocolo dirigido por quedas no pHi (grupo protocolo). Naqueles pacientes, do grupo protocolo, em que houve queda de pHi superior que 0,10 unidades ou pHi < 7,35 eram realizadas manobras para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos através de infusão hídrica com salina fisiológica e/ou adição de dobutamina. Os achados foram: para os pacientes admitidos com pHi < 7,35 a sobrevida foi igual nos grupos protocolo e controle (37% vs. 36%), enquanto que naqueles pacientes admitidos com pHi normal, a sobrevida foi significativamente maior quando comparados o protocolo com o grupo controle (58% vs. 42%; p < 0,01).

No entanto, ao se comparar, em 210 pacientes com escore APACHE II médio de 24, uma vez atingido pHi < 7,35, o tratamento hemodinâmico de maneira usual ou de acordo com intervenções através da infusão de colóide e dobutamina, encontrou-se a mesma mortalidade após 30 dias nos dois grupos (43,7% no grupo usual versus 40,2 no grupo intervenção)³⁹(A).

A acidose gástrica intramucosa (pHi diminuído) e a hipercarbia gástrica intramucosa (CO_2 gap alargado), são marcadores da disóxia da mucosa gástrica, sendo preditores de morbidade e de mortalidade em pacientes críticos⁴⁰⁻⁴³(B). A PCO_2 da mucosa gástrica foi medida com tonômetro de ar em 95 pacientes no momento inicial da internação e 24 horas após, sendo que o pHi foi significativamente maior tanto na internação quanto nas 24 horas, comparando os sobreviventes com aqueles que vieram a falecer⁴³(B).

Recomendação:

Não é recomendada a utilização da tonometria gástrica para guia terapêutico. Pacientes nos quais não há normalização do pHi ou do CO_2 gap tem prognóstico reservado.

7. A UTILIZAÇÃO DE APARELHOS QUE PERMITAM A AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO EM NÍVEL DA MICROCIRCULAÇÃO TEM IMPLICAÇÃO NO PROGNÓSTICO DOS PACIENTES?

Alterações marcantes na distribuição do fluxo sanguíneo capilar são parte integral da fisiopatologia da sepse grave e na disfunção de múltiplos órgãos associada. Utilizando-se a técnica de polarização ortogonal espectral (OPS) para visualização da microcirculação sublingual comparou-se os achados de 50 pacientes com sepse grave e uma coorte de voluntários saudáveis e pacientes sem infecção internados em UTI⁴⁴(B). Através de análise semi-quantitativa da microcirculação, verificou-se diminuição significativa da densidade vascular e da proporção dos pequenos vasos (< 20 μm) perfundidos de 90% para 48 %, comparando os voluntários e pacientes não sépticos versus os pacientes com sepse severa. Estas alterações da perfusão eram mais notáveis nos pacientes que não sobreviveriam.

Utilizando-se esta mesma técnica foi observado prospectivamente um grupo de 49 pacientes com choque séptico, nos quais se realizou análises a cada 24 horas até resolução do choque. As alterações microcirculatórias rapidamente melhoravam nos sobreviventes, e persistiam naqueles que viriam a falecer com disfunção de múltiplos órgãos⁴⁵(B).

Recomendação:

O prognóstico dos pacientes com sepse grave é pior quando persistem as alterações da microcirculação. Não há atualmente protocolo de tratamento específico para estas alterações.

REFERÊNCIAS

1. Mizock BA. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:80-93.
2. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-30.
3. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schievelde SJ, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital. *Critical Care* 2008;12:R160.
4. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2016-24.
5. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:96-104.
6. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
7. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-6.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
9. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2008 Dec 22. Epub ahead of print.
10. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
11. Yazigi A, Abou-Zeid H, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, Jabbour K. Correlation between central venous oxygen saturation and oxygen delivery changes following fluid therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1213-7.
12. Goldman RH, Klughaupt M, Metcalf T, Spivack AP, Harrison DC. Measurement of central venous oxygen saturation in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1968;38:941-6.
13. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 2005;9:R694-9.
14. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, Wegmüller N, Porta F, Tüller D, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Critical Care* 2007;11:R2.

15. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32 (11 Suppl):S451-4.
16. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996;14:218-25.
17. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989;95:1216-21.
18. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
19. Muir AL, Kirby BJ, King AJ, Miller HC. Mixed venous oxygen saturation in relation to cardiac output in myocardial infarction. *Br Med J* 1970;4:276-8.
20. Birman H, Haq A, Hew E, Aberman A. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest* 1984;86:753-756.
21. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-9.
22. Powelson JA, Maini BS, Bishop RL, Sottile FD. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic operations. *Crit Care Med* 1992;20:332-6.
23. Conacher ID, Paes ML. Mixed venous oxygen saturation during lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:671-4.
24. Kremzar B, Spec-Marn A, Kompan L, Cerović O. Normal values of SvO₂ as therapeutic goal in patients with multiple injuries. *Intensive Care Med* 1997;23: 65-70.
25. Kazarian KK, Del Guercio LR. The use of mixed venous blood gas determinations in traumatic shock. *Ann Emerg Med* 1980;9:179-82.
26. Rady MY. Patterns of oxygen transport in trauma and their relationship to outcome. *Am J Emerg Med* 1994;12:107-12.
27. Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:658-63.
28. Creamer JE, Edwards JD, Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol* 1990;65:1297-1300.
29. Heiselman D, Jones J, Cannon L. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. *J Clin Monit* 1986;2:237-45.
30. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients: the role of defined events. *Chest* 1993;103:900-6.

31. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004;126:1891-6.
32. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic condition. *Anesthesiology* 2005;103:249-57.
33. Varpula M, Karlson S, Ruokonen E, Petillä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Int Care Med* 2006;32:1336-43.
34. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. The impact of arterial oxygen tension on venous oxygen saturation in circulatory failure. *Shock* 2008;29:3-6.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
36. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34:991-3.
37. Dawson AM, Trenchard D, Guz A. Small bowel tonometry assessment of small gut oxygen tension in dog and man. *Nature* 1965;206:943-4.
38. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-9.
39. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000;28:607-14.
40. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-9.
41. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramucosal pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care* 1996;11:51-6.
42. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
43. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:474-80.
44. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
45. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-31.

XV. Sepses: Ressuscitação Hemodinâmica

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia

Elaboração final: 07 de julho de 2009

Participantes: Westphal G, Silva E, Salomão R, Machado F, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A fonte primária de consulta foi a base de dados MEDLINE através de acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. Pela interface MeSH (Medical Subject Heading), inseriu-se os descritores da seguinte forma: (severe sepsis OR septic shock AND early goal directed therapy), (severe sepsis OR septic shock AND early goal directed therapy OR central venous oxygen saturation OR venous oximetry), (severe sepsis OR septic shock OR critically ill AND right atrial pressure OR central venous pressure OR cvp AND pulmonary artery occlusion pressure OR POAP AND pulmonary artery catheter AND arterial pressure OR pulse pressure variation AND fluid responsiveness OR volume expansion OR fluid resuscitation OR cardiac preload), (severe sepsis OR septic shock OR critically ill AND fluid resuscitation OR crystalloids OR colloids OR albumin OR synthetic colloids), (severe sepsis OR septic shock AND resuscitation AND vasopressors OR dopamine OR norepinephrine OR epinephrine OR vasopressine), (severe sepsis OR septic shock AND resuscitation AND inotropics OR dobutamine, OR dopamine OR epinephrine OR Isoproterenol OR Milrinone OR Amrinone OR levosimendan), (severe sepsis OR septic shock OR critically ill AND hemodynamics AND bicarbonate OR bicarbonate therapy AND acidosis OR lactic acidosis), (severe sepsis OR septic shock OR critically ill AND volume expansion OR fluid resuscitation OR positive fluid balance OR negative fluid balance OR fluid balance OR fluid management OR fluid therapy). As fontes secundárias consultadas foram as bases de dados Cochrane, Ovid e Trip Database. As buscas foram direcionadas para atender perguntas estruturadas na metodologia P.I.C.O. (População, Intervenção, Comparação e Outcome ou Desfecho).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados)
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

OBJETIVO

Fornecer orientações, aplicáveis à realidade brasileira, sobre aspectos fundamentais da ressuscitação hemodinâmica do paciente com sepsis grave.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado

INTRODUÇÃO

Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentam vasodilatação e grandes perdas hídricas para o espaço intersticial que podem somar-se à depressão miocárdica. O consequente comprometimento do fluxo sanguíneo pode resultar em isquemia de extensos territórios que, se não revertida precocemente, precipita o desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos elevando a chance de óbito¹(B). Na fase inicial do tratamento deve-se buscar a reversão precoce da hipóxia tecidual pela restauração do fluxo sanguíneo global (fluxo sanguíneo = débito cardíaco - DC), obtida com reposição volêmica agressiva e/ou uso de vasopressores e de inotrópicos. A escolha da opção terapêutica mais apropriada deve ser norteada por metas pré-determinadas, com ênfase nos marcadores de fluxo e de oxigenação tecidual. A atenção aos marcadores hemodinâmicos permite avaliar a resposta dos pacientes às medidas terapêuticas, ajustá-las de forma a obter o maior benefício, e evitar iatrogenias. Os questionamentos que se seguem buscam respostas devidamente embasadas a tópicos fundamentais da ressuscitação hemodinâmica do paciente com sepse grave e choque séptico.

1. A RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA PRECOCE GUIADA POR METAS ESTÁ INDICADA EM TODOS OS PACIENTES COM SEPSE GRAVE?

A “Terapia Precoce Guiada por Metas” é uma estratégia de ressuscitação hemodinâmica que busca atingir objetivos hemodinâmicos com a readequação da oferta de oxigênio aos tecidos antes que a disfunção de múltiplos órgãos se desenvolva^{2,3}(A). Esta estratégia está indicada em pacientes com sepse grave e lactato sérico superior a 4 mmol/l, ou hipotensão refratária (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg) à infusão hídrica inicial e precoce de 20 a 30 ml/kg de cristalóide, ou dose correspondente de colóide²(A). As seguintes metas devem ser alcançadas num prazo de 6 horas: pressão venosa central (PVC) entre 8-12 mmHg, pressão arterial média (PAM) \geq 65 mmHg, débito urinário \geq 0,5 ml/kg/hora e saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) \geq 70%. Vários estudos demonstraram que a aplicação desta estratégia, neste contexto, está associada à redução significativa do risco de morte²(A)⁴(B)⁵(D). Originalmente, foi demonstrado redução do risco absoluto de morte em 16% (NNT = 6)²(A).

Recomendação:

A “Terapia Precoce Guiada por Metas” está recomendada para pacientes sépticos graves que apresentem hipotensão refratária a volume e/ou lactato sérico elevado (\geq 4 mmol/l)²(A). Não há evidências que justifiquem seu uso quando hipotensão e hiperlactatemia estão ausentes²(A)^{1,6}(B).

2. EXISTE BENEFÍCIO EM MONITORAR A SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE OXIGÊNIO (SVCO₂)?

A SvcO₂ < 60% é sinalizador de baixo DC no infarto agudo do miocárdio⁷(C), e associada a maior mortalidade quando presente à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)⁸(B). Em razão da má distribuição do fluxo sanguíneo e baixo aproveitamento tecidual de oxigênio, a SvcO₂ pode estar elevada (> 70%) em pacientes sépticos¹(B). No início da sepse, o baixo aproveitamento tecidual de oxigênio ao baixo DC relacionado à hipovolemia e/ou disfunção miocárdica (hipóxia isquêmica), e a SvcO₂ resulta diminuída¹(B). Em 762 pacientes foi observado que os benefícios obtidos com base nos valores de oferta e consumo de oxigênio obtidos com a monitorização do DC foram similares aos obtidos com a terapia guiada pela saturação de oxigênio do sangue venoso misto (SvO₂)⁹(A). Em estudo observacional que incluiu 36 pacientes graves, notou-se que após a expansão hídrica e estabilização da PAM, 31 ainda apresentavam SvcO₂ < 65% e lactato > 2 mmol/l. Só a partir de oferta hídrica adicional houve normalização do lactato e da SvcO₂⁸(B). A comparação de dois grupos de pacientes com sepse grave, com e sem orientação terapêutica

pela SvcO₂, demonstrou que os objetivos das variáveis mecânicas tradicionais (PAM, PVC e débito urinário) foram alcançados em ambos os grupos. No entanto, a SvcO₂ foi significativamente maior e a mortalidade significativamente menor no Grupo¹²(A).

Recomendação:

A restauração da estabilidade hemodinâmica baseada em variáveis mecânicas tradicionais como PAM, PVC e débito urinário não é suficiente para a restauração da oxigenação tecidual e resultar em benefício em termos de prognóstico²(A)⁸(B). A orientação terapêutica baseada na SvcO₂ e na sua normalização precoce resulta na recuperação do fluxo sanguíneo⁹(A) e redução significativa da mortalidade²(A). Assim, recomenda-se sua monitorização.

3. HÁ VANTAGENS PROGNOSTICAS EM MONITORIZAR A SVCO₂ APÓS A FASE DE RESSUSCITAÇÃO? POR QUANTO TEMPO APÓS O INÍCIO DA RESSUSCITAÇÃO ESSAS METAS DEVEM SER PERSEGUIDAS?

Em estudo clínico randomizado alcançou-se o objetivo terapêutico em 95% dos pacientes com sepse grave e choque séptico em que se buscou a restauração da SvcO₂ > 70% em 6 horas. No grupo controle, a SvcO₂ não fez parte dos objetivos terapêuticos. Apenas 60% destes pacientes alcançaram SvcO₂ > 70% (p < 0,001). Em ambos os grupos utilizaram-se também as seguintes metas: PVC ≥ 8 cmH₂O, PAM ≥ 65 mmHg e Débito Urinário ≥ 0,5 ml/kg/hora. Atingir a meta de SvcO₂ > 70% em 6 horas esteve associada a reduções significativas da mortalidade hospitalar (p = 0,009), do tempo de ventilação mecânica (p = 0,001) e da permanência hospitalar (p = 0,001)²(A). Vários outros estudos de controle têm corroborado estes benefícios³(D). Entretanto, não está claro que exista benefício em se objetivar manter uma SvcO₂ acima de 70% após a fase inicial da ressuscitação (6 primeiras horas). É possível que o benefício alcançado se estenda pelas primeiras 24 horas, embora não haja evidências que suportem essa conduta.

Recomendação:

Atingir precocemente a meta terapêutica de SvcO₂ > 70% tem impacto sobre a mortalidade, portanto deve ser cumprida o mais precocemente possível, preferencialmente nas 6 primeiras horas de tratamento²(A). É possível que exista benefício na manutenção desses parâmetros otimizados durante as primeiras 24 horas de ressuscitação.

4. O USO DE PARÂMETROS PARA AVALIAR A ADEQUAÇÃO DA REPOSIÇÃO VOLÊMICA (PVC, POAP, VARIÁVEIS DINÂMICAS) TÊM UTILIDADE NA PRÁTICA CLÍNICA DIÁRIA?

Durante a fase de ressuscitação do choque, a avaliação mais adequada da reposição volêmica se dá pela aferição da responsividade cardiovascular (RC) à infusão hídrica. A avaliação da RC auxilia na diferenciação entre a necessidade de intensificar a expansão volêmica e a indicação de inotrópicos para reversão da hipóxia tissular.

5. AVALIAÇÃO ESTÁTICA DA RESPONSABILIDADE CARDIOVASCULAR: PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC) E PRESSÃO DE OCLUSÃO DA ARTÉRIA PULMONAR (POAP)

Embora as pressões de enchimento ventricular figurem como métodos preferenciais de avaliação da RC, evidências recentes enfatizam a baixa sensibilidade e especificidade da PVC e da POAP para este fim¹⁰⁻¹²(B)¹³(C).

Em estudo prospectivo que envolveu 44 voluntários saudáveis, foi observado que tanto o valor inicial quanto a variação da PVC e da POAP após infusão de volume não foram capazes de prever a RC a volume¹⁰(B).

A análise retrospectiva de 96 pacientes sépticos demonstrou que a PVC < 8 mmHg e a POAP < 12 mmHg não foram capazes de prever a responsividade a volume, com razão de verossimilhança positiva de 1,34 e 1,57, respectivamente. O uso combinado das pressões de enchimento também não melhorou a acurácia das variáveis¹²(B).

Pacientes com sepse grave ou choque séptico foram estudados utilizando-se a PVC entre 8 e 12 mmHg (associada à PAM, débito urinário e SvcO₂) como um dos objetivos da ressuscitação hemodinâmica precoce. No grupo controle (sem aferição da SvcO₂), a média da PVC ao final das 6 horas foi 11,8 ± 6,8 mmHg, enquanto no grupo tratamento (com SvcO₂) a média da PVC foi 13,8 ± 4,4 mmHg. A PVC ao final das primeiras 6 horas esteve acima ou abaixo do objetivo inicial na maior parte dos pacientes. A PVC no grupo controle (com maior taxa de mortalidade) apresentou a média da PVC mais próxima do objetivo inicial, se comparada à média do grupo tratamento. Deste modo, utilizar valores de PVC entre 8–12 mmHg como meta exclusiva durante a ressuscitação hemodinâmica inicial em pacientes com sepse grave ou choque séptico pode produzir dano, principalmente se a ressuscitação volêmica for interrompida em pacientes responsivos com PVC > 8 mmHg, mas que ainda não tenham alcançado a principal meta terapêutica: SvcO₂ ≥ 70%²(A)¹⁴(D).

Em pacientes sépticos foi observado que PVC e POAP não foram capazes de discriminar indivíduos responsivos dos não responsivos a volume (área sob a curva ROC: PVC = 0,51 ± 0,12; POAP = 0,40 ± 0,09)¹¹(B). Outros estudos semelhantes observaram os mesmos achados¹⁵⁻¹⁸(B).

Recomendação:

Os valores médios da PVC e da POAP, bem como a variação destas pressões após prova de volume não discriminam indivíduos responsivos dos não responsivos^{10-12,14-18}(B). A PVC deve ser associada a outros parâmetros clínicos como PAM, débito urinário e SvcO₂ para subsidiar a terapêutica²(A). Entretanto, em locais onde os métodos dinâmicos não estejam disponíveis pode-se basear a ressuscitação hemodinâmica na PVC, pois sua otimização garantiria o recebimento de quantidade minimamente suficiente de volume.

6. AVALIAÇÃO DINÂMICA DA RESPONSABILIDADE CARDIOVASCULAR: VARIAÇÃO RESPIRATÓRIA DA PRESSÃO ARTERIAL (ΔPP) E VARIAÇÃO RESPIRATÓRIA DA PVC (ΔPVC)

Na análise do traçado da pressão arterial em 40 pacientes sépticos sob ventilação mecânica, constatou-se que a variação respiratória da pressão de pulso arterial (ΔPp) tem alta sensibilidade (94%) e especificidade (96%) na identificação de indivíduos responsivos (ΔPp > 13%) e não responsivos (ΔPp < 13%), conferindo razão de verossimilhança positiva de 23,5¹¹(B). Estes dados foram corroborados em estudos prospectivos subsequentes^{15,16}(B). O método é validado para pacientes sob ventilação mecânica controlada, volume corrente entre 8 e 12 ml/kg e com ritmo sinusal¹¹(B).

Na avaliação de 23 pacientes sépticos, observou-se que a diferença de amplitude da onda pletismográfica (ΔPplet) reflete o comportamento de ΔPp e é capaz de diferenciar responsivos de não responsivos com sensibilidade de 94%, especificidade de 80% e razão de verossimilhança positiva de 4,7 (área sob a curva ROC = 0,94)¹⁷(B). Dois outros estudos corroboram estes achados^{18,19}(B).

A variação respiratória da PVC (ΔPVC) como preditor da RC foi estudada em 33 pacientes²⁰(B). Foram incluídos pacientes em ventilação espontânea (36%) e sob ventilação mecânica (64%), nestes, a ΔPVC foi aferida durante breve desconexão do ventilador mecânico. A queda inspiratória de 1 mmHg na PVC demonstrou sensibilidade de 84%, especificidade de 94% e razão de verossimilhança positiva de 14, para detecção de pacientes responsivos à expansão hídrica. Foram excluídos os pacientes que não gerassem esforço inspiratório suficiente para reduzir a POAP em 2 mmHg. Portanto, na vida real e na ausência da verificação da POAP, deve-se considerar a

possibilidade de falso negativo quando $\Delta\text{PVC} < 1$ mmHg é encontrado^{20,21}(B). Foram ainda estudados 21 pacientes, onde se observou que a ΔPVC não foi capaz de prever a RC. Nove pacientes foram ventilados em pressão de suporte e em quatro pacientes não houve redução inspiratória de 2 mmHg na POAP²²(C).

Recomendação:

A ΔPp é um método simples, sensível e específico para avaliação da RC em pacientes com instabilidade hemodinâmica e sob ventilação mecânica controlada^{11,15,16}(B). A ΔPplet é uma alternativa não invasiva à Δpp ^{17,18}(B). A variação inspiratória da PVC, apesar de sensível e específica na identificação da RC, tem sua aplicabilidade limitada pela necessidade de aferição da variação concomitante POAP para evitar falso-negativos²¹(B).

7. NA REPOSIÇÃO VOLÊMICA, EXISTE BENEFÍCIO EM TERMOS DA EVOLUÇÃO CLÍNICA COM A UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÕES COLÓIDES (NATURAIS OU SINTÉTICOS) EM DETRIMENTO DOS CRISTALÓIDES? EXISTE BENEFÍCIO NO USO DA ALBUMINA EM ALGUMA SUBPOPULAÇÃO ESPECÍFICA?

Em revisão sistemática incluindo 30 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1419 pacientes, comparou-se o uso da albumina humana com cristalóides em pacientes graves e hipovolêmicos, grandes queimados ou hipoalbuminêmicos. Concluiu-se que a o uso da albumina humana estava associada ao aumento de 6% no risco de morte²³(B).

Outra revisão sistemática analisou 37 ensaios clínicos randomizados. Vinte e seis compararam colóides com cristalóides (n = 1622). A ressuscitação volêmica com colóides esteve associada com aumento de 4% no risco absoluto de morte, sem que se observassem resultados diferentes em subgrupos de pacientes de diferentes patologias que requeiram ressuscitação volêmica²⁴(B).

Em revisão sistemática mais recente, foram identificados 63 estudos, dos quais 55 apresentaram dados relacionados à mortalidade. Vinte e três compararam cristalóide com albumina humana, 16 compararam cristalóide com infusão de hidroxietil starch, 11 compararam cristalóide com gelatina modificada, nove compararam cristalóide com dextran e oito compararam dextran em cristalóide hipertônico com cristalóide isotônico. Não houve diferença na mortalidade após 28 dias de seguimento, permanência em ventilação mecânica, na UTI e hospitalar, bem como na duração de terapia renal substitutiva e no número de disfunções orgânicas²⁵(B).

O estudo SAFE, um ensaio clínico randomizado realizado em 16 hospitais da Oceania, incluiu 6997 pacientes que necessitaram de ressuscitação hídrica por depleção volêmica. Compararam-se os efeitos da ressuscitação hídrica realizada com albumina 4% e com solução salina sobre a mortalidade. Não houve diferença na mortalidade após o 28º dia, permanência em ventilação mecânica, na UTI e hospitalar, bem como na duração de terapia renal substitutiva e no número de disfunções orgânicas²⁶(B).

Na análise de subgrupos do estudo SAFE, observou-se mortalidade ao 28º dia significativamente maior (p = 0,009) entre pacientes vítimas de trauma crânioencefálico (TCE) grave que receberam colóide. Esta diferença se confirmou em avaliação post hoc em que se analisou a mortalidade em um ano²⁷(B). Entre pacientes sépticos houve uma tendência a menor mortalidade entre aqueles que receberam colóide (p=0,09)²⁶(B). Não se observou benefícios da infusão de albumina nos indivíduos com albumina basal ≤ 25 g/l²⁸(B). Novos estudos são necessários para deixar mais claro o papel dos colóides nesses subgrupos.

Recomendação:

Não há benefícios na utilização do uso de colóides como expansores plasmáticos durante a ressuscitação volêmica em pacientes graves. Pacientes sépticos também não parecem se benefi-

ciar de seu uso²⁶(B). Não há, até o presente momento, subpopulação específica que se beneficie da infusão de colóides²⁶⁻²⁸(B).

8. EXISTE UM VASOPRESSOR IDEAL PARA SER UTILIZADO NO PACIENTE SÉPTICO?

A infusão de drogas vasopressoras deve ser iniciada em pacientes sépticos sempre que a expansão volêmica não for suficiente para restaurar a pressão arterial e a perfusão orgânica⁴(B)²⁹(D).

Os efeitos dos vasopressores têm sido avaliados em vários estudos não cegos. Observou-se que tanto a dopamina quanto a noradrenalina são capazes de produzir elevações consistentes na PAM de pacientes sépticos. No entanto, a noradrenalina é mais potente que a dopamina e provavelmente mais efetiva na reversão do choque séptico^{30,31}(A)³²⁻³⁴(B)³⁵(D). Em estudo prospectivo e randomizado que envolveu 32 pacientes sépticos, comparou-se dopamina à noradrenalina. O choque séptico foi revertido em 31% dos pacientes em que se infundiu dopamina contra 93% dos que receberam noradrenalina³⁰(A).

Os resultados dos estudos que avaliaram o efeito dos vasopressores sobre a perfusão esplâncnica são mistos³²(B)^{36,37}(A). Comparando-se os efeitos da dopamina, noradrenalina e adrenalina em pacientes com choque séptico, os efeitos da dopamina e da noradrenalina sobre a circulação esplâncnica são similares³⁸(B).

Em indivíduos hipovolêmicos, a vasoconstrição é deletéria para a função renal²⁹(D). Um ensaio clínico randomizado analisou 328 pacientes graves que apresentaram disfunção renal aguda para testar a hipótese de proteção renal proporcionada pela administração de baixas doses de dopamina. Não houve qualquer diferença entre nível de creatinina, necessidade de diálise, débito urinário e tempo de recuperação da função renal³⁹(A). Outros estudos sustentam a hipótese de que a noradrenalina tende a otimizar o fluxo sanguíneo renal e a resistência vascular renal em pacientes com choque séptico que tenham recebido expansão volêmica adequada^{40,41}(B)⁴²(C).

Um recente estudo observacional incluiu 1058 pacientes que apresentaram choque em algum momento da internação. Houve aumento significativo da mortalidade na UTI ($p < 0,02$) e hospitalar ($p < 0,01$) entre pacientes que utilizaram dopamina quando comparados aos indivíduos que não utilizaram este fármaco. A mortalidade não aumentou entre pacientes que receberam noradrenalina⁴³(B).

A infusão de adrenalina pode ser utilizada como alternativa em pacientes que não respondem à expansão volêmica ou infusão de outras catecolaminas. Este fármaco provoca evidente elevação da PAM em indivíduos não responsivos a dopamina ou noradrenalina. No entanto, a adrenalina reduz a perfusão esplâncnica e renal e provoca elevações dos níveis do lactato sérico³¹(A)^{32,38,44}(B).

A vasopressina é um hormônio normalmente liberado pela hipófise em resposta à hipovolemia e ao aumento da osmolaridade plasmática. Provavelmente pela depleção da reserva hipofisária. Esta liberação tende a ser menor ou até mesmo interrompida em pacientes com choque séptico. Um terço dos pacientes com choque séptico desenvolvem deficiência relativa de vasopressina⁴⁵(B)⁴⁶(C)²⁹(D). Pequenos estudos observacionais^{47,48}(B) e randomizados^{49,50}(B) vêm demonstrando que a administração de baixas doses (0,01 a 0,04 unidades/min) de vasopressina em pacientes com choque séptico refratário a catecolaminas resulta em incremento da pressão arterial e redução da infusão das catecolaminas. No entanto, a vasopressina causa má perfusão esplâncnica^{51,52}(B). Recentemente, um estudo duplo-cego e randomizado que incluiu 778 pacientes com choque séptico, comparou indivíduos que utilizaram vasopressina associada à noradrenalina com outros que utilizaram apenas noradrenalina. Não houve diferença na mortalidade global. Observou-se, no entanto, que os pacientes menos graves (5 to 14 µg de noradrenalina no momento da inclusão) tiveram significativa redução da mortalidade no grupo vasopressina, ao

contrário dos pacientes mais graves (>15 µg de noradrenalina). Estes dados sugerem que a precocidade da infusão do vasopressor (e de outras terapias) é o fator decisivo, mais do que o agente vasopressor específico⁵³(A).

Recomendações:

Tanto a dopamina quanto a noradrenalina (administrados por cateter central sempre que possível) são fármacos de primeira escolha em pacientes com choque séptico³⁵(B). No entanto, a noradrenalina é mais potente que a dopamina e provavelmente mais efetiva na reversão do choque séptico em determinados pacientes^{30,31}(A)³⁴(B);

A infusão de vasopressores deve ser precedida e/ou acompanhada de expansão volêmica adequada³⁵(B);

Adrenalina não é fármaco de primeira escolha em pacientes com choque séptico³⁵(B). Pode-se considerar o uso de adrenalina como droga alternativa em pacientes com choque séptico e hipotensão refratária a outros vasopressores³¹(A)⁴⁴(B);

Doses baixas de dopamina não devem ser utilizadas para proteção renal³⁹(A);

O uso de baixas doses (0,01 a 0,04 unidades/min) de vasopressina em pacientes com choque refratário a expansão volêmica adequada e administração de catecolaminas resulta na recuperação da pressão arterial. Não é fármaco de primeira escolha^{51,52}(B). A associação de vasopressina com noradrenalina não traz benefícios sobre a mortalidade⁵³(A).

9. EXISTE UM INOTRÓPICO IDEAL PARA SER UTILIZADO NO PACIENTE SÉPTICO COM SINAIS DE DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA?

O quadro hemodinâmico da sepse é caracterizado pelo estado hiperdinâmico com pressão arterial baixa ou normal, e resistência vascular sistêmica baixa. Apesar do DC frequentemente ser normal em pacientes sépticos que receberam expansão volêmica adequada, vários autores demonstraram haver disfunção miocárdica (queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dilatação ventricular, baixa resposta contrátil à expansão volêmica) em boa parte destes pacientes^{4,35}(B)²⁹(D). Diante da manutenção de sinais de hipofluxo após a expansão volêmica adequada e administração de vasopressores, deve-se considerar o uso de inotrópicos para que se alcance precocemente as metas terapêuticas pré-estabelecidas em termos de SvcO₂²(A)⁴(B)²⁹(D). Estudo clínico incluiu 263 pacientes randomizados em dois grupos: o grupo tratamento, que utilizou a Terapia Precoce Guiada por Metas com monitorização da SvcO₂ além da PAM, PVC e débito urinário, e o grupo controle, no qual a SvcO₂ não foi levada em conta. Com o objetivo de normalizar a SvcO₂ nas primeiras 6 horas de tratamento, o grupo tratamento recebeu maior expansão volêmica (5 vs 3,5 l; p < 0,001), mais transfusão de hemácias (p < 0,001) e maior terapia inotrópica com dobutamina (13,7 vs 0,8%, p < 0,001). A terapia inotrópica foi iniciada sempre que a meta de SvcO₂ não era alcançada após a otimização da volemia e da massa eritrocitária. A mortalidade foi significativamente menor no grupo tratamento (30,5 vs 46,5%, p < 0,009)²(A).

Outros estudos demonstraram que para situações onde não há obtenção dos objetivos de PAM, DC e/ou oxigenação tecidual apenas com expansão hídrica e vasopressores (dopamina ou noradrenalina), a associação da dobutamina é uma boa estratégia para elevar o DC, a oxigenação tecidual e a PAM^{54,55}(A).

No entanto, a supranormalização das variáveis hemodinâmicas não traz vantagens prognósticas quando comparada à obtenção da normalização do DC ou da saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂)⁹(A). A supranormalização do DC e da oferta de oxigênio com doses elevadas de dobutamina está associada a aumento significativo da mortalidade⁵³(A).

A infusão de adrenalina, apesar de influenciar positivamente o débito cardíaco, por se tratar de potente inotrópico, está fortemente associada a prejuízo de perfusão regional³¹(A)^{44,56}(B).

Os inibidores da fosfodiesterase (amrinona e milrinona) são vasodilatadores de meia vida longa, que podem provocar hipotensão prolongada, exigindo associação de vasopressores. Pequenos estudos demonstraram seus efeitos positivos sobre o DC, porém, não é possível analisar (por razões amostrais) seus efeitos sobre o prognóstico^{57(A)}^{58,59(B)}.

Poucos estudos avaliaram o uso do isoproterenol na sepse e choque séptico. Embora promova elevações significativas do DC, pode provocar hipotensão e taquicardia resultando em isquemia cardíaca^{60(B)}^{61(C)}.

O levosimendan é um sensibilizador de cálcio favorecendo o acoplamento actina-miosina e melhora a contratilidade cardíaca sem elevar o consumo de oxigênio do miócito. Além disso, abre os canais de K⁺ ATP dependentes, causando vasodilatação. Não há grandes estudos em pacientes sépticos que respaldem o seu uso. Dois ensaios clínicos (REVIVE II e SURVIVE) estudaram pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e fração de ejeção < 35%. Embora o primeiro (n = 600) tenha demonstrado que o levosimendan está associado à melhora clínica e redução na permanência hospitalar, o segundo (n = 1327) não observou benefícios do uso deste fármaco sobre a mortalidade, quando comparado à dobutamina^{62,63(A)}.

Recomendações:

A dobutamina é o inotrópico de escolha no paciente séptico com sinais de disfunção miocárdica^{54,55(A)}. A terapia inotrópica com dobutamina está indicada quando a meta de SvcO₂ > 70% não for alcançada com a expansão volêmica adequada e, eventualmente, transfusão de hemáceas^{4,35(B)}. Se houver hipotensão seu uso deve ser acompanhado de um vasopressor^{35(B)};

O débito cardíaco não deve ser supra-normalizado^{53(A)}.

10. PACIENTES COM ACIDOSE METABÓLICA GRAVE DE ORIGEM LÁTICA DEVEM RECEBER REPOSIÇÃO DE BICARBONATO?

Acidose metabólica por si só não é doença, trata-se de um sinal de grave desequilíbrio na homeostase. Pode ser classificada em acidose metabólica orgânica e acidose metabólica mineral. A acidose metabólica orgânica láctica (lactato > 4mMol/L) é um marcador de gravidade quando presente em pacientes sépticos. Soluções de bicarbonato frequentemente são utilizadas visando à estabilização hemodinâmica e a redução da infusão de vasopressores.

Há dois estudos clínicos, randomizados, prospectivos e cegos realizados em pacientes com acidose metabólica láctica. Em ambos a administração de bicarbonato de sódio não modificou qualquer parâmetro hemodinâmico, a necessidade de uso de catecolaminas ou índices globais de oxigenação tissular. Mesmo em faixas extremas de pH (6,9 a 7,2; média = 7,13), os resultados negativos persistiram^{64,65(B)}.

Do mesmo modo, em pacientes com cetoacidose diabética a infusão de bicarbonato de sódio não traz nenhum benefício para a normalização do pH sérico, havendo maior necessidade de infusão de potássio^{66(B)}.

Há uma série de relatos experimentais a respeito do efeito protetor da acidose metabólica, quando a hipóxia tissular está presente. Células de diversos tecidos submetidas à privação de oxigênio e incubadas com pH entre 6,5 e 7 sobrevivem por várias horas. As mesmas células igualmente privadas de oxigênio, mas incubadas com pH de 7,4 morrem em menos de 1 hora. Durante a acidose há diminuição global no metabolismo celular, através da interferência do [H⁺] que modificam a conformação espacial das enzimas celulares^{67-69(D)}.

Recomendação:

Não se recomenda a infusão de bicarbonato de sódio em pacientes com acidose orgânica láctica e instabilidade hemodinâmica^{64,65(B)}.

11. EXISTE IMPLICAÇÃO PROGNOSTICA COM EXCESSO DE INFUSÃO HÍDRICA E BALANÇO HÍDRICO POSITIVO?

Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentam grandes déficits de volume intravascular em decorrência de volumosas perdas hídricas para o espaço intersticial e de importante redução da capacitância venosa. A restauração do débito cardíaco e da perfusão tecidual depende de expansão rápida e agressiva do volume^{2,3(A)}^{1,4(B)}. Em sendo a restauração do fluxo sanguíneo e re-oxigenação tecidual a tônica de ressuscitação volêmica, a relação entre ganhos e perdas de líquidos não tem utilidade durante a ressuscitação precoce para definir a necessidade de líquidos^{3(A)}. A infusão hídrica deve ser norteada por metas clínicas pré-determinadas, com ênfase nos marcadores de oxigenação tecidual e de função orgânica^{1,4(B)}^{29(D)}.

A efetividade da “Terapia Precoce Guiada por Metas” foi testada em pacientes com sepse grave e choque séptico. No grupo tratamento (terapia orientada pela ScvO₂), observou-se que a oferta hídrica nas primeiras 6 horas foi significativamente maior que do grupo controle (5,0l vs 3,5 l; $p < 0,001$), resultando em maior ScvO₂. Entre a 7^a e a 72^a hora, o grupo controle necessitou significativamente de mais líquido ($p = 0,01$). Este acréscimo hídrico tardio não aumentou a SvcO₂ em relação ao grupo tratamento ($p < 0,001$), não reduziu o escore de disfunções orgânicas MODS ($p < 0,001$) e não impactou na mortalidade que foi significativamente maior ($p = 0,009$)^{2(A)}.

A otimização supra fisiológica do débito cardíaco e da oferta de oxigênio em populações heterogêneas de pacientes graves, não evidenciou benefícios em extrapolar os níveis fisiológicos das metas pré-definidas^{9,70(A)}. Portanto, não há evidências de que pacientes responsivos a provas hídricas, que apresentam aumentos discretos do débito cardíaco ou variáveis de oxigenação normalizados, sejam beneficiados por cargas adicionais de volume^{71(B)}.

A avaliação prospectiva de 29 pacientes sépticos que desenvolveram disfunção renal demonstrou que a infusão contínua significativamente maior de líquidos (2037 +/- 1681 vs. 1116 +/- 1220 mL, $p < 0,03$) não resultou em melhora da função renal e esteve associada à piora significativa da oxigenação ($p < 0,04$)^{72(B)}.

O estudo SOAP (multicêntrico internacional de caráter observacional) arrolou 393 pacientes que desenvolveram lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). O excesso de líquidos foi identificado como fator independente que influenciou a mortalidade. Os não sobreviventes tiveram balanço hídrico significativamente maior que os sobreviventes ($p < 0,001$)^{73(B)}.

Um estudo randomizado recente comparou as estratégias, liberal e restritiva de administração de líquidos em 1000 pacientes com LPA, dos quais 71% apresentavam pneumonia ou sepse como causa primária da lesão pulmonar. O balanço hídrico acumulado ao final das primeiras 72 horas foi de 5.100 ml no grupo da estratégia liberal e 400 ml no grupo da estratégia restritiva. Não houve diferença na mortalidade, no entanto houve redução significativa do tempo de ventilação mecânica ($p < 0,001$) e da permanência na UTI ($p < 0,001$) no grupo da estratégia restritiva^{74(A)}.

Na análise retrospectiva de 36 pacientes com choque séptico, observou-se que todos os 11 pacientes em que se obteve balanço hídrico negativo de 500 ml em pelo menos 1 dos 3 primeiros dias de tratamento sobreviveram. Por outro lado, 20 dos 25 pacientes em que não foi possível tornar o balanço hídrico negativo morreram ($p < 0,00001$). Isso sugere que a obtenção de balanço hídrico negativo em 1 dos 3 primeiros dias de tratamento é preditor de sobrevivência em pacientes com choque séptico^{75(B)}.

Do total de pacientes arrolados no estudo SOAP, 1177 tinham diagnóstico de sepse. Observou-se que o balanço hídrico acumulado nas primeiras 72 horas do diagnóstico da sepse (OR; 1,1 por litro adicional; 95% IC, 1,1–1,1; $p < 0,001$) e o balanço hídrico diário (OR; 1,8 por litro adicional; 95% IC, 1,6–2,0; $p < 0,001$) foram preditores independentes de mortalidade. Porém, trata-se de pacientes mais graves, com maior número de órgãos disfuncionantes ($p < 0,001$) e maior valor médio do SOFA ($p < 0,001$)^{76(B)}.

Em estudo epidemiológico, multicêntrico e prospectivo analisou-se uma amostra heterogênea de 265 pacientes. Observou-se que 85 pacientes (32,1%) apresentavam síndrome compartimental abdominal (SCA) e a mortalidade foi significativamente maior entre estes indivíduos (38.8% vs. 22.2%, $p < 0,005$). Os fatores preditores de SCA foram: disfunção hepática (OR; 2,25; IC95% 1,1–4,58; $p < 0,03$), cirurgia abdominal (OR: 1,96; IC95% 1,05–3,64; $p < 0,03$), ressuscitação volêmica (OR: 1,88; IC95% 1,04–3,42; $p < 0,04$), e íleo (OR: 2,07; IC95% 1,15–3,72; $p < 0,02$)⁷⁷(B).

Para manter a meta de oferta tecidual de oxigênio adequada, a infusão de cristalóides durante as 24 horas iniciais tende a ser substancialmente maior (6 a 10 litros) do que quando a opção recai sobre a infusão de colóides (2 a 4 litros)²(A)¹(B)²⁹(D). O estudo SAFE, ensaio clínico randomizado realizado em 16 hospitais da Oceania, incluiu 6997 pacientes que necessitaram de ressuscitação hídrica por depleção volêmica, e comparou os efeitos da ressuscitação hídrica realizada com albumina 4% e solução salina fisiológica sobre a mortalidade e morbidade. Embora os balanços hídricos das 24 ($p < 0,001$), 48 ($p < 0,001$) e 72 horas ($p = 0,007$) tenham sido significativamente maiores no grupo que recebeu cristalóides, não houve diferença na mortalidade após 28 dias de seguimento, permanência em ventilação mecânica, na UTI e hospitalar, bem como na duração de terapia renal substitutiva e no número de disfunções orgânicas²⁶(A).

Recomendações:

A expansão volêmica agressiva que resulta em maior balanço hídrico ao final das 1as 6 horas de tratamento em busca da normalização de parâmetros hemodinâmicos como PAM, débito urinário e ScvO₂, reduz a mortalidade da sepse grave e choque séptico²(A). A positivação tardia do balanço hídrico (expansão hídrica tardia) na sepse grave e choque séptico está associada a mais disfunções orgânicas e maior mortalidade²(A).

A expansão volêmica em busca da supranormalização dos parâmetros hemodinâmicos não deve ser utilizada por influenciar negativamente o prognóstico⁹(A).

O balanço hídrico acumulado ao final das primeiras 72 horas de tratamento não influencia a mortalidade e morbidade de populações heterogêneas²⁶(A). O excesso de oferta hídrica nas primeiras 72 horas está associado a piora da função pulmonar, maior permanência na ventilação mecânica, mais disfunções orgânicas e maior mortalidade em indivíduos com sepse e/ou SDRA/LPA⁷³(B)⁷⁴(A).

Após o desenvolvimento da insuficiência renal em pacientes sépticos, a infusão hídrica adicional não se associa à recuperação da função renal podendo resultar em piora da função respiratória⁷²(B).

O excesso de oferta hídrica pode resultar em síndrome compartimental abdominal em pacientes graves⁷⁷(B).

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S451-4.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:368-77.
3. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-92.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
5. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006;130:1579-95.
6. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S448-50.
7. Goldman RH, Klughaupt M, Metcalf T, Spivack AP, Harrison DC. Measurement of central venous oxygen saturation in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1968;38:941-6.
8. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996;14:218-25.
9. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
10. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691-9.
11. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
12. Osman D, Ridet C, Ray P. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64-8.
13. Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998;24: 147-51.
14. Donnino MW, Clardy P, Talmor D. A central venous pressure goal of 8–12 mm Hg for all patients in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:1441.
15. Hofer CK, Müller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass Grafting. *Chest* 2005;128:848-54.

16. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126:1563-8.
17. Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K. Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 2007;33:993-9.
18. Wyffels PAH, Durnez PJD, Helderweirt J, Stockman WMA, De Kegel D. Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2007;105:448-52.
19. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vitorielli E, Bernardini A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: A clinical trial. *Anesth Analg* 2006;103:1478-84.
20. Magder SA, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict response to fluid challenge. *J Crit Care* 1992;7:76-85.
21. Magder S, Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care* 1999;14:164-71.
22. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Critical Care* 2006 acesso em 02 mai. 2009;10:R102. Disponível em: <http://ccforum.com/content/10/4/R102>
23. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
24. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid. *BMJ* 1998;316:961-4.
25. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000567.
26. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
27. SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.
28. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333:1044-50.
29. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
30. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-31.

31. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
32. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:31-7.
33. Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res* 1976;20:163-72.
34. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, Thijs LG. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989;95:1282-8.
35. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32:S455-65.
36. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303.
37. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7.
38. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
39. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
40. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426-9.
41. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fördös A, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993;19:151-4.
42. Marin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282-5.
43. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34:589-97.
44. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, Hien TT, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219-23.

45. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752–8.
46. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:497–500.
47. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416–21.
48. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.
49. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN., et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699–703.
50. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576–8.
51. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 2003;124:2256–60.
52. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A., et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2646–50.
53. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–87.
54. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826–31.
55. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 1999;25:942–8.
56. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399–404.
57. Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109:1302–12.
58. Hernández G, Gigoux J, Bugeo G, Castillo L, Bruhn A, Tomicic V, et al. Acute effect of dobutamine and amrinone on hemodynamics and splanchnic perfusion in septic shock patients. *Rev Med Chil* 1999;127:660–6.
59. Heinz G, Geppert A, Delle Karth G, Reinelt P, Gschwandtner ME, Neunteufl T, et al. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. *Intensive Care Med* 1999;25:620–4.
60. Loeb HS, Winslow EB, Rahimtoola SH, Rosen KM, Gunnar RM. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971;44:163–73.

61. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54:421-32.
62. Packer M. REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; 2005 Nov 13-16; Dallas, Texas. Dallas: American Heart Association, [2005?].
63. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; 2005 Nov 13-16; Dallas, Texas. Dallas: American Heart Association, [2005?].
64. Cooper DJ, Wallwy KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8.
65. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6.
66. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-3.
67. Bing OH, Brooks WW, Messer JV. Heart muscle viability following hypoxia: protective effect of acidosis. *Science* 1973;180:1297-8.
68. Morimoto Y, Morimoto Y, Kemmotsu O, Alojado ES. Extracellular acidosis delays cell death against glucose-oxygen deprivation in neuroblastoma x glioma hybrid cells. *Crit Care Med* 1997;25:841-7.
69. Unno N, Menconi MJ, Smith M, Hagen SJ, Brown DA, Aguirre DE, et al. Acidic conditions ameliorate both adenosine triphosphate depletion and the development of hyperpermeability in cultured Caco-2BBE enterocytic monolayers subjected to metabolic inhibition. *Surgery* 1997;121:668-80.
70. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
71. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
72. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005;18:54-60.
73. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098-108.
74. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.

75. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoaeng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 2000;117:1749–54.
76. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
77. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multicenter epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33:315-22.

XVI. Sepsis: Uso de Hemoderivados

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 de julho de 2009
Participantes:	Silva E, Pereira A, Machado F, Salomão R, Lutke C, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Utilizou-se a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes descritores: (transfusion) OR (blood transfusion) OR (platelets) OR (fresh-frozen plasma) OR (antithrombin) AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Foi utilizado o seguinte filtro para o tipo de artigo: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebo [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). Além disso, limitou-se a busca aos artigos de língua inglesa.

Em vista da escassez de artigos relacionados diretamente a sepsis, optou-se por ampliar a busca, utilizando-se os mesmos descritores descritos acima no tocante a transfusão cruzando-os com os seguintes descritores: (intensive care) OR (critical) OR (critical care) OR (critically) OR (critical illness). Nessa busca, utilizou-se o mesmo filtro para o tipo de artigo, além de limitar a busca aos artigos de língua inglesa.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações práticas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre aspectos da transfusão de hemoderivados no paciente com sepsis grave.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado - parcial.

1. QUAL O NÍVEL DE HEMOGLOBINA INDICATIVO DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS NO PACIENTE ADULTO PORTADOR DE SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL não foram associados a aumento de mortalidade em adultos gravemente enfermos, quando comparados a níveis entre 10 e 12 g/dL (100–200 g/L)¹(A). No entanto, cabe ressaltar que esta questão não foi avaliada especificamente em pacientes sépticos e sim em pacientes gravemente enfermos, internados em terapia intensiva, dos quais 20% eram sépticos. Em pacientes sépticos, a transfusão de glóbulos vermelhos aumenta o transporte de oxigênio, mas não está claro que isso se acompanha de aumento concomitante do consumo de oxigênio ou de melhora nos parâmetros de utilização de oxigênio pelos tecidos²⁻⁴(B). Da mesma forma, não está claro que haja melhora na perfusão tecidual ou nos desfechos clínicos quando da transfusão de glóbulos vermelhos em pacientes com níveis superiores a 7,0 g/dL. Por outro lado, existe associação independente entre transfusão de sangue e morbi-mortalidade, especialmente episódios de infecção, tempo maior de internação hospitalar e óbito^{5,6}(B). A leucorredução não parece evitar os episódios de infecção nosocomial.

Por outro lado, demonstraram redução de mortalidade com estratégia de intervenção precoce visando otimizar a saturação venosa central de oxigênio acima de 70% nas primeiras 6 horas de abordagem de pacientes em choque séptico ou com níveis de lactato duas vezes o valor normal. Essa estratégia incluía a transfusão de hemácias até um hematócrito de 30%. Entretanto, não se pode definir claramente o real papel da transfusão nessa redução de mortalidade, visto que outras intervenções foram realizadas. Assim, nessa população específica e durante a fase inicial de ressuscitação justificou-se a utilização de hemoderivados⁷(A)⁸(D).

Recomendação:

Recomenda-se a transfusão de glóbulos vermelhos quando os níveis de hemoglobina estiverem abaixo de 7,0 g/dL em adultos com sepse grave ou choque séptico, desde que não haja hipoperfusão tecidual. Problemas clínicos concomitantes como: doença cardíaca isquêmica, hipoxemia grave, hemorragia aguda ou doença cardíaca cianótica também requerem transfusão de glóbulos vermelhos com níveis mais elevados de hemoglobina.

Em pacientes com hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L onde não se obteve saturação venosa central de oxigênio $\geq 70\%$ - medido na veia cava superior - ou 65% quando medido na artéria pulmonar após otimização hemodinâmica com reposição volêmica e vasopressores (pressão venosa central ≥ 8 cm H₂O e pressão arterial média ≥ 65 mmHg), nas primeiras seis horas de ressuscitação, pode-se utilizar transfusão até ser atingido um hematócrito de 30%. Dobutamina pode ser opção à transfusão para otimização da saturação venosa.

2. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DO PLASMA FRESCO CONGELADO NO PACIENTE ADULTO COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Na sepse, está bem claro que existe exarcebada da coagulação com comprometimento dos mecanismos de anticoagulação e de fibrinólise. Essa resposta exacerbada procoagulante, com o consequente aumento de consumo, conjuntamente com o desvio da função hepática no sentido de produzir moléculas de fase aguda, faz com que haja um déficit importante em termos de fatores de coagulação.

Ao contrário de outros quadros de CIVD, como aqueles causados por neoplasias hematológicas, em que o sangramento é proeminente, na sepse as manifestações clínicas são muito mais no sentido de disfunção orgânica pela obstrução na microcirculação por microtrombos. Apenas um pequeno percentual dos pacientes apresenta sangramento e a incidência de sangramentos graves é ainda menor.

Dessa forma, a transfusão de plaquetas ou plasma fresco congelado (PFC), apenas para corrigir distúrbios laboratoriais, pode resultar em piora do quadro de disfunção sem necessariamente reduzir o risco de sangramentos graves. Já a utilização de transfusão nos casos de sangramento ou nos casos em que haja necessidade de procedimentos invasivos é bastante razoável. Os riscos associados à transfusão de concentrado de hemácias são também existentes quando são transfundidos PFC ou plaquetas. Na verdade, os quadros de imunomodulação mediada por transfusão (TRIM) e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) são ainda mais frequentes com o uso de PFC.

Na população de pacientes graves em geral, a transfusão de plasma fresco congelado está indicada na deficiência documentada de fatores de coagulação, isto é, aumento nos tempos de protrombina (TP) ou de tromboplastina parcial (TTP) associada a sangramento ativo ou a período que anteceda procedimentos invasivos ou intervenções cirúrgicas⁹⁻¹²(D). Apenas um estudo avaliou a transfusão de plasma fresco congelado em paciente séptico, corroborando as indicações previamente descritas para população não séptica¹³(B). Isso vai ao encontro dos aspectos fisiopatológicos já discutidos, visto que o seu uso sem uma real necessidade pode exacerbar ainda mais a coagulação, piorando a trombose que ocorre na microcirculação nestes pacientes.

A transfusão de plasma fresco congelado em pacientes com anormalidades leves do tempo de protrombina (TP entre 13,1 e 17 segundos ou RNI entre 1,1 e 1,85) não corrige esta alteração laboratorial¹³(B). Não há estudos sugerindo que a correção de anormalidades mais acentuadas da coagulação traga benefícios para pacientes que não apresentam sangramento ativo.

A dose recomendada é de 10-20ml/kg de PFC em infusão rápida. É importante que o plasma esteja em temperatura ambiente para evitar hipotermia, com conseqüente piora do sangramento⁹⁻¹²(D).

Recomendação:

Pacientes sépticos com deficiência de fatores de coagulação (TP ou TTP aumentados) devem receber transfusão de plasma fresco congelado quando apresentarem sangramento ativo ou quando tiverem programação de procedimentos invasivos.

3. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA TRANSFUÇÃO DE PLAQUETAS NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE E OU CHOQUE SÉPTICO?

Pacientes graves, plaquetopênicos (não necessariamente sépticos) podem não apresentar elevação na contagem de plaquetas mesmo após transfusões repetidas¹⁴(B).

O racional fisiopatológico para se evitar transfusão de plaquetas é o mesmo apresentado para a transfusão de plasma. O consumo já descrito, aliado a redução da produção de trombopoetina pelo fígado e depressão da medula óssea, são os principais responsáveis pela trombocitopenia. As plaquetas trazem o risco adicional de contaminação bacteriana. Transfusão de plaquetas (assim como transfusão de plasma fresco congelado) em pacientes graves associa-se, mais frequentemente, a desenvolvimento de lesão pulmonar aguda que a transfusão de hemácias¹⁵(B).

Não existem estudos com nível de evidência que suportem ou não o uso de plaquetas em pacientes sépticos sem sangramento ativo. Algumas diretrizes de sociedades recomendam transfusão de plaquetas a partir de um determinado nível, embora novamente isso seja baseado em pacientes com doenças hematológicas^{9,11,12}(D). A Campanha de Sobrevivência a Sepsis sugere reposição de plaquetas quando os níveis estão abaixo de 5.000/mm³ e, em casos de alto risco de sangramento, dever-se-ia considerar transfusão com níveis entre 5.000 e 30.000/mm³(B)⁸(D). As principais indicações para transfusão de plaquetas em pacientes críticos são a presença de hemorragia e programação de procedimentos invasivos¹⁶(C). Deve-se utilizar a dose de uma unidade de plaquetas para cada 10 kg do paciente.

Recomendação:

Deve ser considerada a transfusão de plaquetas nos pacientes sépticos quando em vigência de sangramento ativo, quando há risco de sangramento ou se estiver programado procedimento invasivo e/ou cirúrgico. Na ausência destas condições, a contagem de plaquetas menor ou igual a 5.000/ mm define a transfusão deste hemocomponente.

4. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA TRANSFUÇÃO DE CRIOPRECIPITADO NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

A transfusão de crioprecipitado é classicamente indicada nos estados de hemorragia associada à deficiência adquirida de fibrinogênio, como na coagulação intravascular disseminada, hiperfibrinólise transitória, transfusão maciça ou insuficiência hepática grave¹⁷(D). É sabido que a síndrome séptica cursa com ativação da coagulação e fibrinólise, frequentemente desenvolvendo quadro de coagulação intravascular disseminada (CID). Nessa situação, por se tratar de uma proteína de fase aguda, os níveis de fibrinogênio podem estar elevados ou normais. Entretanto, em alguns casos, os valores podem estar reduzidos.

A literatura é omissa no que diz respeito à transfusão de crioprecipitado no paciente adulto com sepse⁸(D). Entretanto, com níveis abaixo de 100 mg/dl numa situação de sangramento ativo, pode-se utilizar crioprecipitado visando à correção dos níveis de fibrinogênio. Recentemente, tornou-se disponível no mercado nacional o concentrado de fibrinogênio. Embora não haja estudos específicos na população séptica, seu uso parece mais racional, pois trata-se do fator específico ao contrário do crioprecipitado, onde temos também outros fatores, desnecessários nesse contexto.

Recomendação:

Não existem dados que suportem a transfusão de crioprecipitado no paciente séptico não portador de coagulopatia prévia (não associada à sepse). Entretanto, essa pode ser uma estratégia adequada em pacientes com níveis de fibrinogênio abaixo de 100 mg/dl na presença de sangramento ativo. O concentrado específico também pode ser utilizado nessa situação.

5. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DE FATOR VII ATIVADO NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

A reposição de fator VII ativado é empregada no tratamento de pacientes hemofílicos. A utilização deste composto no tratamento de hemorragias de outras etiologias pode desencadear fenômenos tromboembólicos¹⁸(A), principalmente considerando-se a natureza disseminada da ativação da coagulação presente nos pacientes sépticos. A literatura é omissa no que diz respeito à transfusão de fator VII ativado no paciente adulto portador de sepse grave.

Recomendação:

Não existem dados que suportem a transfusão de fator VII ativado no paciente séptico.

6. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

Os antifibrinolíticos - ácido aminocapróico, ácido tranexâmico e aprotinina - têm sido empregados para redução de hemorragia intraoperatória, notadamente em cirurgia cardíaca, procedimentos ortopédicos de grande porte e transplante hepático¹⁹(A) ²⁰(B)²¹(D). Um recente estudo mostrou aumento de mortalidade quando a aprotinina foi utilizada em cirurgia cardíaca²²(A). Esse estudo mostrou o risco associado à utilização dessa classe de agentes com base apenas em estudos não randomizados. Sua utilização indiscriminada pode estar associada a aumento de

fenômenos tromboembólicos. O risco potencial é ainda maior em pacientes com sepse, doença francamente procoagulante. A literatura é omissa no que diz respeito ao emprego de antifibrinolíticos no paciente adulto portador de sepse grave.

Recomendação:

Antifibrinolíticos não devem ser utilizados em pacientes sépticos, ainda que na vigência de sangramento ativo importante, pela falta de estudos na literatura e eventual risco motivado pelos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

7. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA USO DA ANTITROMBINA III NO PACIENTE ADULTO COM DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

Apesar de minimizar algumas das alterações laboratoriais relacionadas à coagulação e fibrinólise induzidas pela sepse²³(B), o uso de antitrombina não está recomendado para o tratamento destes pacientes. Um grande estudo randomizado fase III não mostrou nenhum benefício em reduzir a mortalidade nos 28 dias de seguimento e demonstrou aumento no risco de sangramento quando administrada concomitantemente à heparina²⁴(A). Algum benefício pode ser demonstrado apenas numa análise de subgrupo de pacientes mais graves que não utilizaram concomitantemente heparina²⁵(A) o que, entretanto, é insuficiente para que se faça qualquer recomendação favorável ao uso dessa substância.

Recomendação:

Antitrombina não deve ser utilizada no tratamento de pacientes com sepse grave ou choque séptico.

REFERÊNCIAS

1. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 340:409-17.
2. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
3. Lorente JA, Landín L, dePablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312-8.
4. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5:362-7.
5. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:2302-8.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
9. College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-81.
10. Canadian Medical Association Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997;156:S1-S24.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
12. Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S 542-7.
13. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279-85.
14. Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, Sigouin C, Heddle NM, Molnar L, et al. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers and platelet count responses. *Transfusion* 2006;46:1286-91.
15. Khan H, Blesher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusion are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308-14.

16. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002;57:530-4.
17. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica* 2007;92:846-9.
18. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang* 2008;95:1-7.
19. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001886.
20. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 2005;11:10-8.
21. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7:185-94.
22. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
23. Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1851-9.
24. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
25. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-92.

XVII. Sepsis: Intervenções Complementares

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 de julho de 2009
Participantes:	Freitas F, Jackiu M, Silva E, Salomão R, Machado FR, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foi utilizada a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes descritores: (Dialyses, Renal) OR (Renal Dialyses) OR (Dialysis, Renal) OR (Hemodialysis) OR (Hemodialyses) OR (Dialysis, Extracorporeal) OR (Dialyses, Extracorporeal) OR (Extracorporeal Dialyses) OR (Extracorporeal Dialysis) OR “Dialysis”[Mesh] OR “Renal Dialysis”[Mesh] OR “Hemodiafiltration”[Mesh] AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Foi utilizado o seguinte filtro para o tipo de artigo: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw]))) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) e os seguintes limites: artigos publicados em inglês, últimos 10 anos, all adults. A busca gerou 332 artigos tendo sido selecionados um a um apenas os referentes a tratamento. Para a primeira pergunta foi feita a seguinte busca adicional: (acute renal failure) AND (early dialysis) com limites title/abstract e inglês. Para a terceira pergunta foi utilizada a seguinte estratégia: (“Bicarbonates”[Mesh] OR “Acidosis”[Mesh]) OR “Acidosis, Lactic”[Mesh] OR (Lactic Acidosis) Or (bicarbonates) OR (bicarbonate) OR (metabolic acidosis) AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Como não foram encontrados artigos pertinentes ao tema entre os 227 selecionados, foi feita nova busca: bicarbonate AND treatment AND lactic acidosis. Além disso, foram selecionadas referências dos próprios artigos selecionados.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados)
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

OBJETIVOS

- Definir as melhores estratégias para terapia de reposição renal;
- Estabelecer recomendações para utilização de bicarbonato;
- Estabelecer recomendações para utilização de imunoglobulinas.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

INTRODUÇÃO

Entre os pacientes criticamente enfermos a insuficiência renal é uma complicação relativamente comum que está associada com aumento do risco de morte e outras complicações. Dados sobre a prevalência de insuficiência renal aguda entre pacientes com sepse grave ou choque séptico são falhos. Isto se deve, em parte, ao uso de critérios não uniformes para o diagnóstico de insuficiência renal aguda, usados nos diferentes trabalhos¹(B).

Na atual pesquisa foram identificados 332 artigos, sendo 38 referentes ao tratamento. Destes, 22 comparam os diferentes métodos de terapia de substituição renal. Apenas dois artigos utilizaram o método RIFLE para determinar o diagnóstico. Nos outros, foram utilizados o nível da creatinina plasmática, variável entre os estudos, ou BUN (nitrogênio uréico sanguíneo). Poucos desses estudos avaliaram exclusivamente pacientes com sepse. Portanto, a maior parte das evidências disponíveis advêm de estudos em populações gerais de pacientes críticos.

Independentemente do critério utilizado, a insuficiência renal ocorre com frequência nos pacientes sépticos e está associada à pior prognóstico. No entanto, ainda não está bem estabelecido se esta é um fator de risco independente de mortalidade ou um indicador de gravidade¹(B). Os diferentes métodos de tratamento de substituição renal, com diferentes técnicas não parecem ter reduzido está mortalidade.

1. DIÁLISE PRECOCE ESTÁ RECOMENDADA EM PACIENTES SÉPTICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL?

População: Adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios clínicos de sepse grave com disfunção renal, ou seja, em insuficiência renal aguda.

Intervenção: terapia de reposição renal precoce.

Comparação: terapia de reposição renal tardia.

Outcome (desfecho): taxa de intubação, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI, mortalidade.

Até o momento nenhum tratamento foi desenvolvido para prevenir ou atenuar a lesão renal estabelecida. Tratamento renal de substituição é frequentemente requerido, porém o momento ideal para o início é ainda desconhecido. Em pacientes, divididos segundo o nível do nitrogênio uréico sanguíneo (BUN) (baixo grau de uremia $BUN \leq 76$ mg/dl e alto grau de uremia > 76 mg/dl), a sobrevivência foi discretamente menor naqueles que iniciaram diálise com concentração mais alta. O risco relativo de óbito, associado ao início da diálise com maior nível de BUN foi 1,85 (IC95% 1,16 a 2,96) sugerindo melhor prognóstico a favor do tratamento mais precoce²(B). Já a análise em outros pacientes, falhou em demonstrar benefícios com a instituição precoce da diálise³(B). Como também em outras casuísticas, houve resultados pouco consistentes^{4,5} (B).

Há a tendência, ainda não bem definida, de melhor prognóstico com o início mais precoce do tratamento dialítico⁶(A). Entretanto, a falta de uniformidade na definição da lesão renal aguda, com uso de métodos e marcadores para determinar o diagnóstico e o tempo de início do tratamento nas diversas séries, torna difícil definir o que é tratamento precoce e, portanto, analisar os resultados obtidos.

Recomendação:

No presente momento, as evidências não permitem dizer que a instituição precoce de qualquer terapia de reposição renal resulte em redução de mortalidade.

2. EXISTEM EVIDÊNCIAS DA SUPERIORIDADE DE MÉTODOS DIALÍTICOS CONTÍNUOS SOBRE OS MÉTODOS INTERMITENTES NESTA POPULAÇÃO DE PACIENTES?

População: Adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios clínicos de sepse grave com disfunção renal, ou seja, em insuficiência renal aguda.

Intervenção: terapia de reposição renal contínua.

Comparação: terapia de reposição renal intermitente.

Outcome (desfecho): taxa de intubação, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI, mortalidade.

Há incerteza sobre os efeitos das diferentes modalidades dialíticas para o tratamento da lesão renal aguda. A lesão renal aguda que requer diálise está associada com índices de mortalidade que podem exceder a 50%. Os preditores de mortalidade para os pacientes com IRA são a magnitude da disfunção renal, cardiovascular, hepática e neurológica. Não houve nenhuma modificação dessa mortalidade ao longo do tempo, apesar dos novos métodos de terapia de reposição renal e da precocidade cada vez maior com que são iniciados¹(B).

A diálise contínua tem como vantagens o melhor controle hemodinâmico, além de permitir a retirada de volume intravascular de forma mais homogênea ao longo do tempo. Assim, ela seria o método preferível em pacientes instáveis, com choque séptico por exemplo. A diálise intermitente é de mais simples execução, demandando menos tempo e atenção da enfermagem. Os custos a ela associados também parecem ser menores. Pode ser feita tanto diariamente como em dias alternados dependendo da necessidade de cada paciente.

As modalidades de tratamento contínuo são largamente usadas embora nenhuma diferença em relação à diálise intermitente tenha sido observada quanto ao tempo de internação na UTI e no hospital, recuperação da função renal ou mortalidade⁷(A)⁸⁻¹²(B). Há informação sobre a redução de custos associada à utilização da diálise intermitente¹¹(B). Na comparação entre pacientes submetidos à diálise contínua ou intermitente, não houve redução da mortalidade em 60 dias¹³(B). Algumas séries sugerem aumento da mortalidade associada ao uso das terapias contínuas, embora este resultado parece refletir apenas a maior gravidade dos pacientes a ela submetidos¹⁴(A)¹⁵(B).

Os resultados são controversos, apontando para a ausência de impacto dos métodos contínuos¹⁶(A)¹⁷(B), mas também mostrando superioridade do mesmo¹⁸(A). Nenhuma dessas casuísticas, entretanto, avaliou a população séptica especificamente.

A comparação entre esses métodos em pacientes em choque séptico, analisando as variáveis hemodinâmicas e a perfusão esplâncnica nas modalidades intermitente ou contínua, mostrou que, em comparação com a diálise intermitente, a contínua leva a redução da frequência cardíaca, aumento da pressão sistólica e da resistência vascular sistêmica, acoplada a redução do débito cardíaco. Entretanto, não houve qualquer diferença nos valores do pH intramucoso, pCO₂ intra mucoso ou no delta de CO₂, sugerindo que a despeito das diferenças na hemodinâmica sistêmica, não há melhora dos parâmetros de perfusão esplâncnica regional¹⁹(B).

Uma nova modalidade de diálise, intermediária entre as duas anteriores, seria a diálise de baixa eficiência sustentada, ou SLED (sustained low efficiency dialysis). Ela usa o equipamento habitual de diálise intermitente com menores taxas de filtração e fluxo de dialisato por maior período de tempo (8 a 12 horas). Ela é assim uma diálise híbrida associando as vantagens operacionais da diálise intermitente ao menor impacto hemodinâmico da diálise contínua. Tem sido utilizada com maior frequência por ter tolerabilidade hemodinâmica similar aos métodos contínuos e similar redução dos níveis de uréia. Há evidências de vantagens para a SLED em comparação a métodos contínuos em relação ao tempo de correção da acidose e quantidade de heparina utilizada²⁰(B), mostrando boa aplicabilidade inclusive na

população séptica²¹(B). Entretanto, os dados ainda são poucos para comparar seu desempenho em relação aos outros dois métodos.

A dose de diálise a ser aplicada não está bem definida. Não há método bem definido para quantificar a dose de hemodiálise intermitente a ser aplicada em pacientes agudos. O Kt/V, utilizado basicamente em pacientes crônicos, baseia-se no clearance do filtro utilizado, no tempo de tratamento desejado e nas medidas antropométricas para estimar o volume de distribuição da uréia, com o objetivo de atingir um Kt/V de 1,2 ou mais por sessão. Em série de pacientes, apesar de não ter havido falha na prescrição, a dose de diálise ofertada foi significativamente menor que a prescrita, particularmente nos sépticos. Nenhum paciente com mais de três falências orgânicas ou aqueles com uso de vasopressores recebeu a dose desejada²²(B). Em modalidades contínuas também se observa grande variabilidade na dose ofertada para a maioria dos pacientes, eventualmente para um mesmo paciente de um dia para outro. Em um grande número de casos, não se atinge o alvo desejado de 35 ml/kg/h²³(B).

Altas doses de diálise e de hemofiltração já foram associadas à melhora da sobrevida. Quando comparada à hemodiálise intermitente convencional em dias alternados com a hemodiálise diária, observou-se melhor controle da uremia, menos episódios de hipotensão durante as sessões e resolução mais rápida da insuficiência renal, em favor do procedimento diário, bem como melhora da sobrevida²⁴(B). Entretanto, recentemente foi demonstrado não haver diferença entre esses grupos de pacientes. Compararam-se pacientes recebendo terapia dialítica intensa (diária) ou menos intensa (três vezes por semana). Os pacientes estáveis recebiam diálise intermitente e os instáveis recebiam terapia contínua ou terapia sustentada de baixa eficiência (SLED) em ambos os grupos²⁵(A).

O uso de diálise peritoneal para o tratamento da lesão renal aguda é ainda frequente em muitos países, apesar de sua utilização ter sido suplantada pela hemodiálise e, mais recentemente, pela hemofiltração nos países com mais recursos. Embora haja relato de que a diálise peritoneal de alto fluxo possa ter eficácia comparável à hemodiálise diária²⁶(B), outros relatos não repetem os resultados e descrevem maior mortalidade, maior tempo para resolução da acidose e para depuração da creatinina em pacientes submetidos à diálise peritoneal, bem como maior custo por sobrevivente tratado²⁷(B).

Recomendação:

Pacientes sépticos, incluindo aqueles em choque séptico, que necessitem terapia de substituição renal podem ser submetidos a métodos intermitentes ou contínuos, não havendo superioridade de um em relação ao outro. A escolha deve ser individualizada de acordo com a tolerância hemodinâmica no momento da instituição do tratamento, disponibilidade material e análise dos riscos de cada método para um determinado paciente. Não há evidência de que a diálise diária seja superior a diálise em dias alternados, independente do método dialítico escolhido.

3. O USO DE BICARBONATO DE SÓDIO EM PACIENTES SÉPTICOS COM ACIDOSE LÁTICA REDUZ MORTALIDADE?

População: adultos (maiores de 18 anos), apresentando acidose lática e critérios de sepse, sepse grave ou choque séptico.

Intervenção: utilização de bicarbonato de sódio.

Comparação: placebo ou não utilização de bicarbonato.

Outcome (desfecho): mortalidade.

A acidose lática nos casos de sepse é classicamente atribuída ao metabolismo anaeróbio, secundário a hipóxia tecidual. No entanto, a patogênese da hiperlactatemia na sepse é complexa e vários estudos sugerem outros mecanismos para elevação do lactato durante a doença incluindo

diminuição do metabolismo hepático, inibição da piruvato desidrogenase e redução da utilização de oxigênio pela célula, a hipoxemia citopática²⁸(D). Independente da causa, níveis aumentados de lactato tem valor prognóstico bem estabelecido^{29,30}(B).

O tratamento inicial da acidose láctica baseia-se no tratamento da causa de base e envolve, portanto, o uso de antimicrobianos, controle de foco infeccioso e intervenções para garantir adequada oferta tecidual de oxigênio³¹(D). Nos casos de acidose grave, o uso de bicarbonato tem sido justificado pela possibilidade de redução na contratilidade do miocárdio, queda no débito cardíaco e pressão arterial, diminuição do efeito das catecolaminas e alteração na função de enzimas³²(D).

Não há avaliação do papel da reposição de bicarbonato de sódio na mortalidade de pacientes com sepse, entretanto há avaliação do seu impacto nos parâmetros hemodinâmicos, inclusive em pacientes com choque séptico^{33,34}(B). Com o uso do bicarbonato de sódio houve aumento do pH arterial, bicarbonato sérico e pressão parcial de CO₂, no entanto, não houve diferença nos parâmetros hemodinâmicos, mesmo no grupo de pacientes com acidose mais grave (pH entre 6,9 e 7,20)³⁴(B). Esses achados levam a crer que a resposta hemodinâmica eventualmente observada com a infusão de bicarbonato de sódio pode ser devida simplesmente a aumento de pré-carga³⁵(D). Além, mesmo os efeitos no pH foram fugazes.

Potenciais eventos adversos com o uso de bicarbonato de sódio têm sido relatados^{36,37}(D). Pode haver sobrecarga hídrica e de sódio, redução na PaO₂, aumento na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumento do lactato e redução do cálcio iônico sérico. Além disso, o bicarbonato leva a produção de CO₂, altamente difusível para meio intracelular, onde pode provocar piora da acidose. O real impacto clínico desses efeitos não é estabelecido³⁵(D).

Deste modo, não se justifica o uso rotineiro de bicarbonato de sódio para pacientes sépticos com acidose láctica.

Recomendação:

Pacientes sépticos com acidose láctica não devem receber bicarbonato de sódio de rotina.

4. O USO DE IMUNOGLOBULINAS EM PACIENTES COM SEPSE ESTÁ RELACIONADO À REDUÇÃO DE MORTALIDADE?

População: adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios de sepse, sepse grave ou choque séptico.

Intervenção: utilização de imunoglobulina humana intravenosa.

Comparação: placebo ou não utilização de imunoglobulina.

Outcome (desfecho): mortalidade.

As preparações de imunoglobulina para uso intravenoso (IvIg) contêm imunoglobulina humana polivalente concentrada (principalmente IgG, mas também traços de outras imunoglobulinas) obtida do plasma de doadores saudáveis por meio de um complexo processo de fracionamento e purificação. Embora venha sendo utilizada em várias condições clínicas, é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos apenas em seis circunstâncias: púrpura trombocitopênica idiopática, estados de imunodeficiência primária, imunodeficiência secundária na leucemia linfocítica crônica, infecção pediátrica pelo HIV, síndrome de Kawasaki e no transplante de células hematopoiéticas para prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro e infecções³⁸(C). No tratamento adjuvante da sepse, os princípios fisiopatológicos que justificam seu uso incluem a melhora da opsonização e fagocitose, neutralização de endotoxinas e modulação da resposta inflamatória^{39,40}(A).

Os dados sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes sépticos são conflitantes^{40,41}(A)⁴²⁻⁴⁵(B)⁴⁶(D). Certamente as diferentes metodologias empregadas nos estudos clínicos ajudam a ex-

plicar tais divergências⁴⁷(D). A melhor evidência disponível vem do SBITS (Score-Based Immunoglobulin G Treatment in Sepsis study)⁴⁰(A). Em população de pacientes clínicos e cirúrgicos, com escore sepse entre 12-27 e APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score) de 20-35, comparou-se receber IvIg ou placebo. A mortalidade em 28 dias não foi diferente entre os grupos, 39,3% e 37,3%, respectivamente ($p=0,6695$). Este estudo, pela metodologia adequada e poder dos achados, sobrepuja todos os pequenos ensaios prévios e pode ser considerada uma referência nos trabalhos sobre o tema⁴⁸(D). Apesar de quatro meta-análises dos estudos randomizados sobre IvIg e sepse constatarem que a terapia adjuvante com imunoglobulina humana reduz mortalidade^{39,49-51}(A), todas foram limitadas pela heterogeneidade e duas delas demonstraram que o benefício desaparece quando apenas os ensaios clínicos bem desenhados foram analisados^{50,51}(A). Além disso, os resultados foram mais significativos quando a imunoglobulina humana foi enriquecida com IgA ou IgM^{39,51}(A). Desta forma, não há evidências suficientes para recomendar o uso de IvIg no tratamento de pacientes com sepse. Quanto ao uso de imunoglobulina humana enriquecida com IgA ou IgM, ainda há necessidade de maiores estudos para comprovar seu real impacto.

Recomendação:

Pacientes não devem receber imunoglobulina humana intravenosa para tratamento adjuvante da sepse.

REFERÊNCIAS

1. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-9.
2. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-9.
3. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DE, Kesecioglu J. Effects of early high volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
4. Pursnani M, Hazra D, Singh B, Pandey D. Early haemodialysis in acute tubular necrosis. *J Assoc Physicians India* 1997;45:850-2.
5. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:859-64.
6. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:272-84.
7. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:512-8.
8. Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkler M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – What is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25:855-62.
9. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-7.
10. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
11. Eachempati SR, Wang JC, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Acute renal failure in critically ill surgical patients: persistent lethality despite new modes of renal replacement therapy. *J Trauma* 2007;63:987-93.
12. Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J Intensive Care Med* 2008;23:195-203.

13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
14. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
15. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3132-8.
16. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40:875-85.
17. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
18. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003773.
19. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320-7.
20. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:342-9.
21. Holt BG, White JJ, Kuthiala A, Fall P, Szerlip HM. Sustained low-efficiency daily dialysis with hemofiltration for acute kidney injury in the presence of sepsis. *Clin Nephrol* 2008;69:40-6.
22. Schiff H. Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c163-9.
23. Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D, Marinho A, Cruz D, Mariano F, et al. The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-RE-MI). *Contrib Nephrol* 2007;156:434-43.
24. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
25. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.

26. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008;(108):S87-93.
27. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347:895-902.
28. Bellomo R, Ronco C. The pathogenesis of lactic acidosis in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 1999;5:452-7.
29. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
30. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-6.
31. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
32. Sabatini S, Kurtzman N. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:692-5.
33. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6.
34. Cooper D, Walley K, Wiggs B, Russell J. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8.
35. Forsythe S, Schmidt G. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-7.
36. Stacpoole P. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986;105:276-9.
37. Sing R, Branas C. Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: medicine or toxin? *J Am Osteopath Assoc* 1995;95:52-7.
38. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46:741-53.
39. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-85.
40. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.

41. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
42. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
43. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Höckenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991;19:1104-13.
44. Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis—a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res* 1988;272:339-49.
45. Dominiononi L, Dionigi R, Zanello M, Chiaranda M, Dionigi R, Acquarolo A, et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg* 1991;126:236-40.
46. Karatzas S, Boutzouka E, Venetsanou K, Myrianthefs P, Fildisis G, Baltopoulos G. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis: another point of view. *Crit Care* 2002;6:543-4.
47. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarström L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *J Intern Med* 2006;260:509-16.
48. Neugebauer EA. To use or not to use? Polyclonal intravenous immunoglobulins for the treatment of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2855-6.
49. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001090.
50. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39:38-46.
51. Laupland, KB, Kirkpatrick, AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-92.

XVIII. Sepsis: Controle Glicêmico

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	07 de julho de 2009
Participantes:	Teles JM, Silva E, Salomão R, Machado FR, Bernardo WR, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foi utilizada a base de dados MEDLINE <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/PubMed> onde foi construída filtros de pesquisa para cada um dos conceitos de “critical care” AND “intensive insulin therapy” AND “clinical trials” utilizando a combinação de Medical Subject Heading (MeSH) limitado por título ou palavras no texto, todas combinadas em Boolean OR operador. No filtro de critical care contem os seguintes termos MeSH: “critical care,” “intensive care,” “intensive care units,” “critical illness,” com palavras no texto: “intensive care,” “ICU,” “critical care,” “critical illness,” “critically ill”. No filtro de intensive insulin contem os seguintes termos MeSH: “insulin,” “blood glucose,” “hypoglycemic agents” “hypoglycemia,” “hyperglycemia,” com palavras no texto “intensive insulin,” “Intensive Insulin Therapy,” “glycemic control,” “blood glucose” “tight glycemic control” “tight glucose control” “glucose Sensor” “glucometer,” or “insulin.” No filtro de clinical trials contem os seguintes termos MeSH “clinical trials[publication type],” “review[publication type]” “Meta-Analysis[publication type]” com palavras no texto “Trial”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações mínimas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre aspectos fundamentais do controle glicêmico do paciente com sepsis grave.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado – parcial.

1. A UTILIZAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA DE CONTROLE GLICÊMICO RIGOROSO, COM INSULINOTERAPIA VENOSA INTENSIVA, ESTÁ INDICADA PARA PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

A hiperglicemia é comum durante a evolução das enfermidades agudas e está associada a piores desfechos clínicos¹(D).

A instituição de insulino terapia venosa intensiva (protocolo de Leuven), em população predominantemente de pacientes de cirurgia cardíaca, com o objetivo de manter os níveis glicêmicos entre 80–110 mg/dl, demonstrou redução de mortalidade absoluta em 3,4% para todos os pacientes e de 9,6% para aqueles que permaneceram por mais de cinco dias internados na UTI. Outros benefícios também foram observados, como redução de disfunções orgânicas e no tempo de permanência na UTI²(A).

Em pacientes clínicos, com expectativa de permanecer por > 3 dias na UTI, a insulino terapia intensiva (protocolo de Leuven), não levou a redução de mortalidade, mas se associou a menor tempo de permanência na UTI e hospitalar, além de desmame mais precoce da ventilação mecânica e menor incidência de lesão renal aguda. Naqueles que permaneceram > 3 dias na UTI, foi observada redução de mortalidade no grupo que fez uso de insulino terapia venosa intensiva (43% vs 52,5%; $p=0,009$). Já no subgrupo de pacientes que permaneceram menos de 3 dias na UTI, o controle rigoroso associou-se a aumento de mortalidade. Portanto, o problema parece ser a incapacidade em se prever a permanência por mais de 3 dias nesses 433 pacientes (36%)³(A).

Em outro estudo em pacientes de UTI mista, demonstrou-se diminuição na mortalidade de 6,1% e na mediana de tempo de permanência na UTI de 10,8%. No sub-grupo de pacientes com choque séptico ($N=53$), foi observado diminuição ainda mais importante, de 27% ($p=0,02$)⁴(B).

Dois meta-análises, comparando pacientes submetidos ao tratamento intensivo versus tratamento convencional para o controle glicêmico, não conseguiram demonstrar diferença na mortalidade, apenas diminuição no risco de sepse (10,9% vs 13,4%; RR, 0,76; 95% CI, 0,59-0,97) e aumento no risco de hipoglicemia grave (< 40 mg/dl, 13,7% vs 2,5%; RR, 5,13; 95% CI, 4,09-6,43)^{5,6}(A). Da casuística total, apenas uma parte tinha diagnóstico de sepse grave⁷⁻¹⁰(A) e, apesar da ausência de poder estatístico para essa população, não houve diferença significativa na mortalidade e em nenhuma outra variável observada entre os pacientes. O mesmo aconteceu com uma população mista de pacientes, onde também não se conseguiu demonstrar benefício na mortalidade¹¹(A). Nesses dois últimos estudos, não se pode finalizar a sequência terapêutica por questões de segurança, de método e hipoglicemia grave no grupo de controle glicêmico rigoroso^{10,11}(A).

Recentemente, comparando faixas glicêmicas entre 80–110 mg/dl (insulino terapia venosa intensiva) vs 140–180 mg/dl, em população de 6104 pacientes, também não houve diferença na taxa de mortalidade de 28 dias, mas aumento na mortalidade de 90 dias no grupo de pacientes manejados com controle glicêmico rigoroso, 27,5% vs 24,9%, com $p=0,02$ ¹²(A).

Recomendação:

Não está recomendada a insulino terapia venosa intensiva para manutenção de faixas glicêmicas entre 80 e 110 mg/dl, em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

2. NOS PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO ESTÁ MAIS INDICADO MANTER OS NÍVEIS DE GLICEMIA ENTRE 140-180 MG/DL DO QUE ENTRE 100-150 MG/DL CONFORME RECOMENDADO ANTERIORMENTE?

A maior casuística de pacientes de UTI, na qual se comparou duas estratégias de controle glicêmico para manter faixas entre 80-110 mg/dl ou 140-180 mg/dl, não é capaz de responder a esta pergunta¹²(A).

Quando se considera recentemente análise sobre insulino-terapia intensiva e mortalidade em várias populações de pacientes graves, existe um grau importante de heterogeneidade entre as características dos pacientes e entre as intervenções de controle glicêmico, com I2: 46% (95% IC 15% - 66%)⁶(A).

A utilização de insulino-terapia venosa é um tratamento complexo e o resultado depende de implementação adequada do protocolo por parte da enfermagem e da mensuração precisa dos níveis glicêmicos, equipamentos estes que não estão disponíveis à beira do leito. Além de terem populações muito diferentes, muitos desses estudos não apresentaram os indicadores de qualidade para saber se o protocolo foi devidamente aplicado.

Quando se faz a análise apenas da intervenção de controle glicêmico moderado, com glicemias abaixo de 150 mg/dl, vamos encontrar apenas pequenas casuísticas, que deveriam ser consideradas como piloto, por terem incluído apenas 20, 25, 51 ou 61 pacientes¹³⁻¹⁶(B). Em adição, o maior problema está naqueles pacientes em que não foram alcançadas as metas glicêmicas estabelecidas, no grupo de tratamento moderado, ou não informaram se essas metas foram atingidas¹⁴(B)¹⁷⁻¹⁹(A). Quanto ao grupo de controle glicêmico convencional, a maioria dos desfechos considerados determinava a zona de alvo glicêmico entre 180–200 mg/dl ou abaixo de 200 mg, porém certo número de pacientes tiveram glicemias médias abaixo de 150 mg/dl¹⁸⁻²⁰(A)^{14,21,22}(B).

Em relação aos pacientes com sepse, existe informação científica apenas comparando controle glicêmico estreito com o controle glicêmico convencional, sem avaliar o controle glicêmico moderado⁷⁻¹⁰(A). Tomando como exemplo o impacto do controle glicêmico na redução da incidência da polineuropatia do doente crítico (PNPC), dados desse novo estudo não estão disponíveis. Somente anteriormente, avaliou-se adequadamente e se conseguiu demonstrar benefício da insulino-terapia intensiva^{2,3}(A). Devido a morbidade, prolongamento do tempo de ventilação mecânica, na UTI e hospitalar aos quais a PNPC pode estar associada, não se pode recomendar que somente a partir de 180 mg/dl seja introduzido insulino-terapia.

Se a recomendação da Surviving Sepsis Campaign é de se manter a glicemia abaixo de 150 mg/dl, e não entre 80 -110 mg/dl, devido a falta de evidências sobre segurança e eficácia, atualmente também não existem evidências que suportem a recomendação de que o limite 180 mg/dl seja melhor do que 150 mg/dl²³(D). Por isso, não se pode extrapolar a conclusão de nenhuma dessas casuísticas, seja por não haver análises concluídas com pacientes sépticos ou porque as atuais têm populações muito heterogêneas para serem comparadas.

Recomendação:

Após as 6 horas iniciais de tratamento, os pacientes que forem admitidos na UTI, com sepse grave e choque séptico e hiperglicemia, devem receber insulino-terapia venosa para reduzir os níveis de glicemia. Sugere-se que seja utilizado um protocolo validado de insulino-terapia venosa, para controle glicêmico entre 100 e 150 mg/dl.

3. A HIPOGLICEMIA PROVOCADA PELA INSULINOTERAPIA INTENSIVA ESTÁ ASSOCIADA À MAIOR MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS?

O uso de insulino-terapia venosa intensiva para alcançar faixas glicêmicas normais (80 to 110 mg/dL) demonstrou benefício na morbi-mortalidade em pacientes cirúrgicos²(A), o que levou a uma recomendação de melhor controle glicêmico, embora os resultados alcançados em pacientes clínicos não tenham sido tão positivos³(A). Entretanto, pacientes com choque séptico parecem estar em um maior risco para desenvolver hipoglicemia e recentemente a insulino-terapia envolvendo exclusivamente pacientes com sepse grave não demonstrou benefício na sua utilização¹⁰(A).

O reconhecimento dos fatores de risco é crucial para evitar hipoglicemia. Os mais importantes fatores são: gravidade da doença definida pelo escore Acute Physiologic Health Evaluation II

(APACHE II), presença de insuficiência renal (retardo no clearance de insulina), sepse e insuficiência hepática (gliconeogênese prejudicada), descontinuidade no fornecimento de calorias com a infusão contínua de insulina e diabetes mellitus.

Detalhada revisão dos fatores de risco para o desenvolvimento da hipoglicemia grave, definida por < 40 mg/dl, e suas consequências clínicas, envolveu 5.365 pacientes que foram admitidos consecutivamente em uma UTI mista, onde 102 pacientes (1,9%) apresentaram hipoglicemia. Duas análises em separado confirmaram que a ocorrência de apenas um episódio de hipoglicemia durante a internação na UTI, aumentou o risco de morte em 2,28 (1,41–3,70), $p=0.0008$ e uma mortalidade de 55,9% vs 39,5% para aqueles sem hipoglicemia ($p=0,0057$)²⁴(B). No protocolo de Leuven em pacientes clínicos de UTI, a ocorrência de hipoglicemia foi 3 vezes maior do que na população originalmente avaliada (18,7% versus 5,2%) e, em outra análise, a hipoglicemia foi associada com um aumento no risco de morte³(A). Entretanto, em outros pacientes estudados não se conseguiu demonstrar que a ocorrência estivesse associada com efeitos adversos²(A)⁴(B).

A importância da segurança do controle glicêmico é tão grande que um estudo em pacientes com sepse grave e choque séptico foi interrompido por uma taxa excessiva de hipoglicemia no grupo de controle glicêmico rigoroso (12,1% vs 2,1%)¹⁰(A). Outra população de pacientes de UTI cirúrgica e clínica também teve sua avaliação finalizada prematuramente por taxas inaceitáveis de violação de protocolo e hipoglicemia¹¹(A). Ambos podem ser considerados como intervenções estudadas que falharam, por não ter atingido um número de pacientes suficientes para ter poder suficiente para determinar mortalidade.

Recomendação:

Embora não esteja clara a relação entre hipoglicemia e mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico, deve-se evitar sua ocorrência. A utilização da insulinoterapia venosa intensiva com o objetivo de manter níveis normais de glicemia, entre 80-110 mg/dl em pacientes clínicos está associada a ocorrência de hipoglicemia.

4. EM PACIENTES COM SEPSE, A MENSURAÇÃO DA GLICEMIA A BEIRA DO LEITO, COM O GLUCOMETER, ESTÁ ASSOCIADA A AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE HIPOGLICEMIA?

A necessidade de insulina varia bastante em pacientes criticamente enfermos dependendo da sensibilidade a insulina, da oferta calórica, da natureza e flutuação da gravidade da doença de base e da administração de medicações. A análise da correta quantidade de insulina a ser administrada requer relativamente um alto grau de habilidade²⁵(C)²⁶(D). Portanto, a titulação e monitorização da infusão de insulina envolve medidas frequentes de glicemia para conseguir alcançar as faixas glicêmicas alvo e prevenir efeitos adversos relacionados à hipoglicemia. É imperativo que os métodos utilizados para medida da glicemia a beira do leito sejam seguros e acurados. Entretanto, publicações e a experiência clínica sugerem que este método pode não ser o mais acurado e que, possivelmente, possa resultar na titulação inapropriada da dose da insulina e efeitos colaterais preveníveis relacionados com o controle glicêmico^{27,28}(B).

Vários fatores afetam a acurácia dos sistemas de medida da glicemia. Os fatores endógenos seriam influenciados por elementos fisiológicos tais como: hematócrito, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2), pressão arterial, fonte da amostra (venosa, arterial e capilar), pH, temperatura e elementos do sangue (conteúdo celular, proteico, lipídios e água). Os fatores exógenos seriam as interferências por drogas e a utilização inadequada do equipamento²⁹(D).

A acurácia e o impacto clínico de três métodos comuns de medida da glicemia à beira do leito, point-of-care (POC), foi avaliada em 30 pacientes criticamente enfermos recebendo insulinoterapia venosa: pacientes que estavam dependentes de drogas vasopressoras ($n=10$), que

apresentavam edema periférico (n=10) e que estavam no pós-operatório de cirurgia de grande porte (n=10). Deste total, 11 pacientes eram sépticos. Os resultados dos três métodos de medida de glicemia POC foram comparados com os resultados obtidos pelo laboratório central. Os três métodos foram: 1. Análise do medidor de glicose (glucometer) com sangue capilar (fingerstick); 2. Análise do medidor de glicose (glucometer) com sangue arterial e 3. Análise hemogasométrica do sangue arterial. A concordância com o laboratório central foi significativamente melhor com a análise do sangue arterial (69,9% para glucometer e 76,5% para gasometria) do que com sangue capilar (56,8%). Durante episódios de hipoglicemia, a concordância era de apenas 26,3% com o sangue capilar, 55,6% e 64,9% para o glucometer e o hemogasômetro com sangue arterial ($p=0,010$ e $< 0,001$, respectivamente). Caso os pacientes cirúrgicos não fossem considerados, estes resultados ainda seriam piores, justamente onde se incluíram os pacientes sépticos, que estavam em uso de drogas vasopressoras e edemaciados³⁰(B).

Recentemente, em pacientes clínicos de UTI, avaliaram-se as diferenças entre os valores da glicemia medida pelo POC (glucometer) comparados com o laboratório central e se o sítio da amostra sanguínea tinha impacto significativo nesses valores, em 84 pacientes³¹(B). As mensurações realizadas com o glucometer superestimaram os valores quando comparadas aos valores expressos em mensurações de amostras sanguíneas realizadas no laboratório central. Esta superestimação foi menor com amostras sanguíneas arteriais e venosas utilizando a hemogasometria. A análise “consensus error grid”, não observou diferenças com impacto clínico entre amostras arteriais e venosas. Entretanto, não foi o caso quando as amostras foram de capilares, onde um elevado viés teve significativo impacto no cuidado clínico. Em adição, três amostras capilares tiveram subestimação grave (<46% do resultado do laboratório central).

Recomendação:

Para os pacientes sépticos em uso de insulino-terapia venosa para controle glicêmico, as amostras devem ser de sangue arterial ou venoso e não de sangue capilar. Preferencialmente, a monitorização glicêmica deve ser feita pelo hemogasômetro, por ser mais acurada. Na impossibilidade do seu uso, o glucometer, pode ser utilizado, desde que se conheçam suas imprecisões, principalmente em níveis glicêmicos mais baixos, onde são necessários confirmações no laboratório central.

REFERÊNCIAS

1. Thompson BT. Glucose control in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:713-20.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
4. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
5. Wiener RS, Wiener DC. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a Meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
6. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.
7. Iapichino G, Albicini M, Umbrello M, Sacconi F, Fermo I, Pavlovich R, et al. Tight glycemic control does not affect asymmetric-dimethylarginine in septic patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1843-50.
8. Yu WK, Li WQ, Wang XD, Yan XW, Qi XP, Li N, et al. Influence and mechanism of a tight control of blood glucose by intensive insulin therapy on human sepsis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005;43:29-32.
9. Fernandez R, Boque M, Galera A, Rodriguez-Cintron W. Insulin: effect on mortality and renal failure in medical intensive care unit patients [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A37.
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis (VISEP). *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
11. Preiser JC. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). In: Program and abstracts of the 36th Critical Care Congress; 2007 Feb 17–21; Orlando, Florida. Mount Prospect, IL: Society of Critical Care Medicine, [2007].
12. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
13. McMullin J, Brozek J, McDonald E, Clarke F, Jaeschke R, Heels-Ansdell D, et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J Crit Care* 2007;22:112-8.
14. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:116-22.
15. Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Olympios C, et al. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol* 2002;57:357-64.

16. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2: 46-52.
17. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
18. Kia M, Botdorf J, Barber KR, et al. The effects of strict glycemic control in the critically ill general and vascular surgical patient. In: 91st Annual Clinical Congress of the ACS; 2005 Oct 16-20; California. Chicago: ACS, [2005].
19. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
20. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
21. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute sub-arachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
22. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Ronco JJ. Survival using glucose algorithm regulation (sugar) trial-pilot data (in association with the Canadian Critical Care Trials Group) [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A37.
23. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
24. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:10;2262-67.
25. Goldberg PA, Siegel M, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes, Care* 2004;27:461-67.
26. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
27. Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker M, Chorost MI, Reddy S. Fingerstick glucose determination in shock. *Ann Intern Med* 1991;114:1020-4.
28. Maser RE, Butler MA, DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med* 1994; 22:595-9.
29. Dungan K, Braithwaite SS, Chapman J, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007;30:403.

30. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778-85.
31. Petersen JR, Graves DF, Tacker DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ Jr. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycemic protocol. *Clin Chim Acta* 2008;396:10-3.

XIX. Sepsis: Proteína C Ativada

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 de julho de 2009
Participantes:	Silva E, Salomão R, Machado FR, Carvalho NB, Instituto Latino Americano de Sepsis

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Utilizou-se a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com o único descritor “drotrecogin alfa activated”. Os seguintes filtros foram utilizados: “Humans AND Randomized Controlled Trial AND All Adult: 19+ years. Um total de 12 artigos foi considerado relevante e utilizado na formulação das atuais recomendações que se seguem.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Definir as indicações de uso da Proteína C ativada em pacientes sépticos visando redução de mortalidade.

CONFLITO DE INTERESSE

Associação de Medicina Intensiva Brasileira e o Instituto Latino Americano de Sepsis receberam verbas de patrocínio da empresa Eli Lilly do Brasil, fabricante do produto.

INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória na sepse é integralmente ligada à intensa atividade pró-coagulante e ativação endotelial, desde suas fases mais iniciais. Nesse processo, inflamação e coagulação se confundem, estimulando-se e inibindo-se mutuamente. Agentes infecciosos e citocinas inflamatórias liberadas precocemente na sepse (como fator de necrose tumoral – TNF α e interleucina 1 – IL1) ativam a coagulação através do estímulo à liberação do fator tecidual por monócitos e pelo endotélio. A exposição do fator tecidual é o passo inicial para ativação da cascata da coagulação que se segue com a ativação da trombina e culmina com a formação do coágulo de fibrina. Por outro lado, tanto as citocinas liberadas quanto a própria trombina gerada podem interferir no potencial de fibrinólise do organismo através do estímulo à liberação do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1 – um potente inibidor da ativação do plasminogênio, ou seja, um inibidor da via da fibrinólise) pelas plaquetas e endotélio. Além disso, por sua vez, a própria trombina gerada é capaz de estimular múltiplas vias inflamatórias, sendo capaz de inibir o sistema fibrinolítico através da ativação do inibidor da fibrinólise trombina-ativável (TAFI). Dessa forma, a ativação da proteína C (agente do sistema fibrinolítico) fica comprometida pela resposta inflamatória, sendo o resultado final da resposta do hospedeiro à infecção o desenvolvimento de dano endotelial difuso, trombose microvascular, isquemia orgânica, disfunção de múltiplos órgãos e morte¹(A).

A ação da proteína C ativada (PCAh) pode interferir em vários pontos da resposta do hospedeiro à infecção. Inicialmente se pensava que seus efeitos estavam restritos à cascata da coagulação, mas atualmente se sabe que eles são bem mais complexos e parecem extrapolar essa ação. A totalidade de seus efeitos é ainda desconhecida, mas já foi possível demonstrar que, além do aumento da fibrinólise (através da inibição do PAI-1), da inativação dos fatores V e VIII e da redução da geração da trombina, existe redução na produção de citocinas inflamatórias (TNF α , IL1 e IL6) e diminuição da adesão leucocitária, que culminam com melhora na função endotelial, do fluxo microvascular, contribuindo para modulação da inflamação/coagulação e melhora da pressão arterial, bem com das demais disfunções orgânicas^{1,2}(A). Estudos recentes demonstraram presença do receptor endotelial da proteína C (EPCR) em diversas células e não só no endotélio, provavelmente responsável pela atividade *in vitro* da PCArh na expressão de perfis genéticos favoráveis representados por efeitos anti-inflamatórias, antiapoptóticas e estabilizadores de barreiras endoteliais.

1. O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO ESTÁ RELACIONADO À REDUÇÃO DE MORTALIDADE?

A hipótese da utilização de APC numa população de pacientes sépticos foi testada na década passada com a utilização de forma recombinante da proteína C ativada (APCrh) conhecida como drotrecogina α ativada.

As evidências relacionadas ao uso de PCArh são essencialmente baseadas em dois estudos randomizados e controlados: PROWESS²(A) e ADDRESS³(A). Informações adicionais sobre farmacocinética (e alguns poucos dados de farmacodinâmica) advêm de análises realizadas paralelamente ao PROWESS⁴(A) e estudos de segurança da droga vem de um estudo observacional, aberto, chamado ENHANCE⁵(B).

O estudo PROWESS, de fase III, multinacional, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou a administração da PCArh na dose de 24 μ g/kg/h durante 96 horas, em pacientes com sepse grave, demonstrou-se redução no risco relativo de morte por todas as causas em 28 dias²(A). O estudo demonstrou redução absoluta no risco de morte em 28 dias de 6,1% (mortalidade de 30,8% grupo placebo vs. 24,7% grupo PCArh); redução no risco relativo de morte de 19,4% (IC 95%: 6,6-30,5); com número de tratamentos necessários para salvar uma vida (NNT) de 16²(A). Foi re-

latada maior incidência de sangramento sério no grupo que utilizou a medicação (3,5% vs. 2,0%) ($p=0,06$), havendo assim aumento do risco de sangramento sério em 1,5%, durante período de infusão; e aumento do risco de 7,2% de sangramento em 28 dias. Assim, o tratamento com drotrecogina alfa ativada foi associado com significativa redução na mortalidade em pacientes com sepse grave, e pode estar associado com aumento do risco de sangramento.

De forma interessante, os pacientes que se beneficiaram do uso da medicação eram basicamente aqueles mais graves, em choque séptico, com pelo menos duas disfunções orgânicas. O estudo que se seguiu ao PROWESS, denominado ENHANCE, não randomizado, mostrou mortalidade semelhante a do grupo que usou PCArh no primeiro estudo.

Controvérsias existem na definição de “alto risco de morte”, já que o benefício com o uso da medicação apenas foi observado nessa sub-população. A utilização do escore APACHE II como critério para indicação da medicação tem limitações práticas e metodológicas. O escore APACHE II não é um escore de gravidade, e sim de prognóstico. Entretanto, este escore foi utilizado nos estudos na estratificação dos pacientes e foi adotado pelo FDA, agência reguladora norte-americana, como um dos critérios para eleição de pacientes candidatos a receberem a medicação. Em contrapartida, o EMEA, agência reguladora europeia, optou por orientar a prescrição da droga em pacientes com pelo menos duas disfunções orgânicas.

Vale ressaltar que a PCArh só deve ser considerada após as medidas iniciais do tratamento do paciente, a saber, coleta de culturas e início da antibioticoterapia, abordagem do foco infeccioso, adequada ressuscitação volêmica, seguida de otimização da pressão arterial, pressão venosa central (PVC) e saturação venosa de oxigênio (SvO_2), o que costuma ocorrer apenas após as primeiras 6 horas do atendimento. Nesse período, é possível se observar a tendência de melhora ou não do paciente, informação esta que contribuirá para a melhor definição da indicação da droga.

Recomendação:

Recomenda-se o uso de PCArh em pacientes com disfunção orgânica induzida pela sepse associada a “alto risco de morte”, definido pelo escore de APACHE II maior ou igual a 25 e/ou mais de uma disfunção orgânica, desde que não haja nenhuma contraindicação.

2. NA POPULAÇÃO COM SEPSE GRAVE E BAIXO RISCO DE MORTE, EXISTE BENEFÍCIO ASSOCIADO AO USO DA PROTEÍNA C ATIVADA?

A avaliação de indivíduos com sepse grave e baixo risco de morte, definido como APACHE < 25 ou apenas uma disfunção orgânica (ADDRESS), não demonstrou redução da mortalidade hospitalar e da mortalidade em 28 dias, sendo interrompido o estudo após análise interina por não haver nenhum indício de benefício, em relação ao grupo placebo³(A). Não foi observada redução da mortalidade hospitalar entre os grupos placebo e PCArh (20,5% vs. 20,6%, $p=0,98$, RR:1,00 com IC95% de 0,86 a 1,16) e da mortalidade em 28 dias (17% vs. 18,5% respectivamente, $p=0,34$; RR:1,08; IC95% de 0,92 a 1,28). Também foi encontrada maior ocorrência de sangramento grave durante a infusão (2,4% vs. 1,2%, $p=0,02$) e no período de 28 dias (3,9% vs. 2,2%, $p=0,01$)³(A) nesta população.

Por outro lado, estudo recentemente publicado de seguimento de um ano dos pacientes que receberam PCArh, não demonstrou nenhum incremento na mortalidade a longo prazo (durante o período entre a alta hospitalar e um ano), ou qualquer prejuízo em comparação com os pacientes que receberam placebo⁶(B).

A ausência de efeito benéfico do tratamento, associado com aumento na incidência de sangramentos sérios, indicam que a PCArh não deve ser utilizada em pacientes com sepse grave com baixo risco de morte.

Recomendação:

Recomenda-se que pacientes com sepse grave e baixo risco de morte, avaliado, por exemplo, pela presença de escore APACHE II menor que 25 ou apenas uma disfunção orgânica, não recebam PCArh.

3. NA SUBPOPULAÇÃO DE PACIENTES CIRÚRGICOS COM SEPSE GRAVE, HÁ BENEFÍCIO EM TERMOS DE REDUÇÃO DE MORTALIDADE COM O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA?

Na análise do subgrupo de pacientes cirúrgicos (operados em até 30 dias) do estudo PROWESS (placebo: 246, e PCArh: 228), a diferença de mortalidade entre os pacientes tratados com drotrecogina e os pacientes que receberam placebo não foi significativa, sendo de 31,3 e 28,1%, respectivamente⁷(A). Entretanto, trata-se de análise de subgrupo, ou seja, sem poder suficiente para definição de efeitos em mortalidade pelo pequeno número de indivíduos.

Houve aumento significativo do risco de sangramento, incluindo sangramentos sérios nesta população, em relação ao grupo placebo. O evento de sangramento foi definido como sério, se resultou em risco de morte, hemorragia intracraniana ou se houve necessidade de transfusão de três unidades ou mais de concentrado de hemácias por dia, em dois dias consecutivos. A ocorrência de sangramento durante a infusão foi de 16,7% entre os pacientes cirúrgicos que receberam PCArh, comparado com 7,7% do grupo placebo ($p=0,0028$). Entre os pacientes não cirúrgicos, o índice de sangramento durante a infusão foi de 19,6% nos pacientes tratados com PCArh, comparado a 12,1% no grupo placebo ($p=0,0004$). A administração da PCArh também esteve associada com risco aumentado de sangramento sério durante infusão, seja nos pacientes do PROWESS, de forma geral, ou na coorte cirúrgica. Como se pode notar, em ambos os grupos (cirúrgicos e não cirúrgicos) o uso de PCArh esteve associado com aumento do risco de sangramento durante a infusão, quer seja ele sério ou não.

Uma recente análise de pacientes do banco de dados INDEPTH (International Integrated Database for the Evaluation of Severe Sepsis and Drotrecogin α activated Therapy) mostrou que, apesar dos pacientes cirúrgicos terem apresentado menor benefício que os pacientes não-cirúrgicos, a relação entre risco e benefício ainda poderia ser favorável à utilização da PCArh, entretanto, a força de evidência do estudo não permite considerar esta conclusão com segurança⁸(B).

No estudo ADDRESS, foi realizada análise post-hoc em um subgrupo de pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia recente e com apenas uma disfunção orgânica³(A). Esta análise mostrou aumento na mortalidade nos pacientes que fizeram uso de PCArh durante o estudo. Esses dados mostraram-se consistentes quando comparados a um subgrupo de pacientes do estudo PROWESS com as mesmas características. Pelo menos dois fatores podem ter contribuído de maneira sinérgica para o aumento na mortalidade deste subgrupo: a dificuldade dos investigadores em discernir estado inflamatório induzido por procedimento cirúrgico de um induzido por sepse grave, e o aumento do sangramento pós-operatório. Conclui-se que, nesta população de pacientes, esta intervenção não reduziu mortalidade em 28 dias, e aumentou o risco de sangramento. Portanto, não está indicado o uso de PCArh no caso de disfunção única.

Recomendação:

Pacientes cirúrgicos, em sepse grave, com alto risco de óbito podem se beneficiar do uso de PCArh embora apresentem maior risco de sangramento que os pacientes não cirúrgicos. Pacientes cirúrgicos com disfunção única não devem receber a medicação.

4. QUAL O MOMENTO IDEAL PARA ADMINISTRAÇÃO DA PROTEÍNA C ATIVADA?

O tempo é fundamental no tratamento da sepse grave. O sucesso das intervenções terapêuti-

cas está diretamente relacionado à precocidade da sua instituição. Embora o estudo PROWESS tenha administrado a medicação em pacientes com até 48 horas de instalação da primeira disfunção orgânica, há evidências de maior benefício nos pacientes tratados nas primeiras 24 horas do diagnóstico^{5(B)}. O estudo ENHANCE mostrou que a administração precoce (nas primeiras 24 h) está associada a melhores resultados do que a administração no segundo dia de disfunção orgânica (entre a 24ª e a 48ª hora).

É possível se fazer distinção entre algumas condições onde o uso de PCArh deve ser cogitado de forma mais precoce e outras em que seria mais apropriado aguardar algum tempo para avaliar a resposta ao tratamento inicial padrão, antes de se utilizar essa medicação^{9(D)}. O grupo de patologias que potencialmente teria benefício com tratamento mais precoce (entre 3 e 6 horas) inclui a púrpura fulminante, síndrome do choque tóxico e a meningite meningocócica, respeitados aqui a indicação de PCArh apenas para pacientes com alto risco de óbito. Em outras situações, o controle do foco infeccioso e a resposta ao suporte inicial podem levar a uma melhora clínica importante em 6 a 12 horas, o que faria com que a droga não estivesse mais indicada. Estas situações incluem a maioria das demais condições que mais frequentemente geram sepse grave/choque séptico: pneumonias, colangite ascendente, pielonefrite secundária a obstrução da via urinária, infecção da corrente sanguínea relacionada a cateteres e coleções intra-abdominais ou abscessos drenados cirurgicamente ou de forma percutânea. Se estes pacientes apresentarem deterioração do quadro ou baixa resposta ao controle do foco, a PCArh deveria ser introduzida o mais precoce possível, respeitando as contraindicações e tempo de segurança para os procedimentos invasivos.

Recomendação:

Todos os esforços devem ser feitos no sentido de administrar a medicação dentro das primeiras 24 horas de instalação da disfunção orgânica. Caso não seja possível, a administração pode ser feita em até 48 horas. A administração deve ser feita o mais precocemente possível, assegurando-se que o paciente não tenha tido boa resposta com as medidas usuais de ressuscitação. Em algumas afecções específicas, como púrpura fulminante, na dependência da gravidade do paciente pode-se administrar a medicação mesmo antes das medidas iniciais de ressuscitação.

5. EXISTEM EVIDENCIAS DE QUE O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA ESTEJA CONTRAINDICADO EM DETERMINADAS SITUAÇÕES CLINICAS NO PACIENTE COM SEPSE GRAVE/CHOQUE SÉPTICO?

Para algumas populações, o uso da PCArh não está recomendado, baseado em critérios de exclusão dos estudos e/ou em contraindicações^{2,3(A)}^{9(D)}.

As contraindicações ao uso da PCArh estão abaixo relacionadas:

- Sangramento interno ativo;
- Acidente vascular cerebral hemorrágico recente (< 3 meses);
- Traumatismo craniano com necessidade de internação, cirurgia intracraniana ou medular recente (< 2 meses);
- Trauma com risco de sangramento grave;
- Presença de cateter peridural;
- Neoplasia intracraniana, lesão com efeito de massa ou evidência de herniação cerebral;
- Plaquetopenia grave (< 30.000/mm³);

- Gestantes;
- Pacientes pediátricos¹⁰(A);
- Cirurgia com disfunção orgânica única.

Outras situações devem ser consideradas de risco para a utilização de APCrh, constituindo contraindicações relativas. Nelas, deve-se considerar o potencial benefício frente à gravidade do caso e o risco aumentado de sangramento. São elas:

- Tempo de protrombina alterado pela sepse – RNI > 3,0;
- Tempo de tromboplastina parcial ativada alterado pela sepse – TTPA > 120 s;
- Sangramento intestinal recente (há menos de seis semanas);
- Administração recente de terapia trombolítica (há menos de três dias);
- Administração recente de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, ou anticoagulantes orais; aspirina (> 650 mg/d) ou demais antiagregantes plaquetários (há menos de sete dias);
- Doença hepática crônica grave;
- Acidente vascular cerebral isquêmico recente (há menos de três meses)
- Malformação arteriovenosa intracraniana;
- Endocardite bacteriana (avaliar antes possibilidade de lesão cerebral/aneurisma micótico);
- Qualquer situação na qual o sangramento constitua um risco importante, ou seja, particularmente difícil de controlar, devido a sua localização.

Além das contraindicações absolutas e relativas acima indicadas, recomenda-se manter a contagem de plaquetas acima de 30.000 durante a infusão da droga, com transfusões se necessário⁹(D). A contagem de plaquetas deve ser monitorada cuidadosamente em intervalos curtos durante o período de tratamento para antecipar quedas na contagem de plaquetas. Caso os níveis caiam abaixo desse limite, a infusão da droga deve ser interrompida até que a transfusão seja efetuada e a contagem pós-transfusão indique que o paciente saiu da faixa de risco. Esse cuidado é necessário, pois o consumo de plaquetas nesses pacientes encontra-se muito aumentado e, por vezes, não se consegue a correção necessária a despeito de transfusões repetidas. Por essa mesma razão, pacientes que inicialmente apresentem níveis de plaqueta abaixo de 30.000 não devem receber transfusão para permitir o início da medicação⁹(D).

Em quaisquer outras ocasiões em que haja algum risco de sangramento, a indicação deve ser individualizada e o julgamento clínico cauteloso deve ser utilizado na avaliação de risco-benefício.

Recomendação:

Pacientes com contraindicação absoluta para o uso de APCrh não devem receber a medicação. Os pacientes com contraindicações relativas devem ter seu risco benefício avaliado individualmente.

6. EXISTEM EVIDÊNCIAS QUE A PROTEÍNA C ATIVADA DEVA SER SUSPENSA PARA A REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS MÉDICOS INVASIVOS?

Embora nenhum estudo tenha avaliado diretamente a necessidade de suspensão da me-

dicação, no estudo PROWESS os episódios de sangramento foram mais frequentes durante procedimentos²(B). Assim, sua interrupção está indicada. Em razão da meia-vida curta da molécula, a interrupção do tratamento restabelece a hemostasia aos níveis prévios em duas horas⁴(A). Assim, a infusão deve ser interrompida duas horas antes de qualquer procedimento, exceto em situações de urgência.

Diante de pequenos procedimentos (cateter arterial, cateter venoso central em sítios compressíveis, intubação orotraqueal), a medicação deverá ser suspensa 2h antes, podendo ser retornada imediatamente após. Para procedimentos mais invasivos (cateter venoso central em sítios não-compressíveis, dreno de tórax, endoscopia digestiva alta, punção lombar, nefrostomia, paracentese, drenagens percutâneas etc.) a suspensão deverá ser feita 2h antes e o reinício apenas 2h depois do procedimento. Para procedimentos de maior porte, como cirurgias que possam ser necessárias no decorrer do seguimento, ou manobras de ressuscitação cardiopulmonar (se fraturas de esterno e costelas) a suspensão 2h antes do procedimento é indicada, mas com retorno apenas após 12h do procedimento. No caso de implante de cateter peridural, o uso deve ser suspenso enquanto o cateter estiver no local podendo ser religada 12h após sua remoção⁹(D).

Recomendação:

A proteína C ativada deve ser interrompida duas horas antes de procedimentos invasivos. O restabelecimento da infusão vai depender do tipo de procedimento e da ocorrência ou não de complicações a ele associadas.

7. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE É NECESSÁRIA A UTILIZAÇÃO DE HEPARINA PROFILÁTICA EM PACIENTES SOB USO DE PROTEÍNA C ATIVADA? O USO CONCOMITANTE ESTÁ ASSOCIADO A AUMENTO DO RISCO DE SANGRAMENTO?

A necessidade de utilização de profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes sob uso de APCrh foi questionado, visto tratar-se de um agente anticoagulante. Além disso, estudos in vitro haviam apontado para um aumento do clearance da PCArh na presença de altas doses de heparina, que na prática poderia resultar em doses sub-terapêuticas. Outro questionamento procedente seria o possível aumento do risco de sangramento quando da associação das duas medicações. Assim, o estudo XPRESS, randomizado e controlado, foi conduzido para que esses questionamentos fossem resolvidos¹¹(A).

Pacientes adultos portadores de sepse grave com alto risco de morte (APACHE II \geq 25) e com a presença de pelo menos duas disfunções orgânicas foram randomizados em três grupos distintos¹¹(A). Todos os grupos foram tratados com PCArh nas doses terapêuticas já estabelecidas e randomizados na razão de 1:1:2 para receber tratamento simultâneo com: heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou placebo.

O estudo concluiu pela equivalência na mortalidade do grupo que recebeu PCArh e heparina (28,3%) com relação ao grupo que recebeu PCArh e placebo (31,9%). Diferenças significativas de mortalidade também não foram observadas analisando-se isoladamente o grupo que recebeu HNF e o grupo que recebeu HBPM e comparando suas mortalidades àquela do grupo controle. Na verdade houve uma tendência à menor mortalidade no grupo que utilizou drotrecogina alfa ativada em conjunto com heparina.

O número de eventos tromboembólicos também foi semelhante entre os grupos de randomização, ficando ainda demonstrada uma menor incidência de acidente vascular cerebral isquêmico no grupo que fez uso de PCArh+heparina (0,5%) com relação ao grupo controle (1,8%, com $p=0,009$).

Com relação à incidência de sangramentos, o estudo XPRESS não observou diferenças no número de eventos graves de sangramento entre os dois grupos estudados (3,9% para o grupo de

estudo contra 5,2% para o grupo controle, $p=0,163$). Se considerado o número total de eventos de sangramento (eventos graves + eventos não graves de sangramento), este foi maior no grupo de usou heparina em associação à PCArh (12,4% no grupo PCArh+heparina versus 10,9% no grupo controle, $p=0,32$).

Recomendação:

O uso concomitante de PCArh e heparina profilática não implica em diminuição da eficácia da drotrecogina ou aumento do risco de sangramento e é aceitavelmente seguro. Entretanto, o uso concomitante não é necessário para a prevenção de fenômenos trombóticos.

8. EXISTEM DADOS QUE DEMONSTREM QUE A ADMINISTRAÇÃO DA PROTEÍNA C ATIVADA NO TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE É CUSTO-EFETIVA?

A PCArh é uma droga de custo bastante elevado. A maioria dos serviços não dispõe dessa medicação, por tal motivo. Apesar de haver evidência de ser custo-efetivo para pacientes com APACHE > 25 (não o sendo para APACHE < 25)¹²(B) até o presente momento, não existem análises de custo realizadas no Brasil.

Recomendação:

Não existem dados suficientes para se recomendar o uso de proteína C ativado em termos de custo-efetividade no Brasil, embora os dados mundiais apontem ser essa medicação custo efetiva.

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-40.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
3. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41.
4. Macias WL, Dhainaut JF, Yan SC, Helterbrand JD, Seger M, Johnson G 3rd, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin Pharmacol Ther* 2002;7:391-402.
5. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005;33:2266-77.
6. Laterre PF, Abraham E, Janes JM, Trzaskoma BL, Correll NL, Booth FV. ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med* 2007;35:1457-63.
7. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 188 2004:212-20.
8. Payen D, Sablotzki A, Barie PS, Ramsay G, Lowry S, Williams M, et al. International integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: analysis of efficacy and safety data in a large surgical cohort. *Surgery* 2006;140:726-39.
9. Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis-practical aspects at the bedside and patient identification. *Critical Care* 2003;7:445-50.
10. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
11. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:483-90.
12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.

XX. Sepsis: Nutrição

- Autoria:** Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
- Elaboração final:** 30 de julho de 2009
- Participantes:** Costa Filho RC, Gomes PN, Gutierrez F, Silva E, Salomão R, Machado FR, Lutke C, Instituto Latino Americano de Sepsis, Rosenfeld R

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A fonte primária de consulta foi a base de dados MEDLINE através de acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. Pela interface MeSH (Medical Subject Heading), inseriu-se os descritores da seguinte forma: (sepsis OR critical illness AND calorimetry, indirect AND nutritional support), (Energy Intake AND Critical Illness/therapy) (Nutritional Support AND Septic Shock - Limits: Humans, Adults. Filtro: Humans, RCT. Pela base PubMed/PICO, foram utilizados os seguintes descritores: (Early nutrition AND Sepsis), (Glutamine AND Sepsis) c/ filtro: Meta-análise ou RCT, (Arginine AND Sepsis) c/ filtro: Meta-análise ou RCT, (Enteral Glutamine AND Sepsis). Pela base de dados Ovid, utilizamos (Early enteral AND shock).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações a respeito da adequação nutricional no paciente séptico, aplicáveis à realidade brasileira.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado – parcial.

INTRODUÇÃO

Desnutrição é um estado de nutrição que influencia negativamente o prognóstico de uma intervenção terapêutica. A desnutrição inicia-se no momento em que o paciente deixa de compensar seu gasto metabólico com o aporte proporcional de nutrientes. A resposta inflamatória sistêmica vem acompanhada de alterações do metabolismo intermediário, que determinam a perda de massa magra de modo expressivo, proporcional ao grau de estresse metabólico, resistente ao efeito anabólico do aporte nutricional^{1,2}(B). Esta alteração, denominada efeito alostático do estresse, pode resultar em sobrecarga alostática autoperpetuada, contribuindo para a morte por meio da disfunção de múltiplos órgãos³(D).

Como forma de ofertar a nutrição de modo seguro, algoritmos vem sendo aplicados para pacientes graves, garantindo a segurança na administração e monitoração dos efeitos da terapia nutricional, em especial no seu início ou como resultado da combinação de vias de nutrição enteral e parenteral.

Todos os pacientes devem receber uma quantidade de nutriente tal que previna uma desnutrição acelerada, que resultará em maior tempo de hospitalização e maior número de complicações a um maior custo hospitalar.

1. O ADEQUADO CÁLCULO DO APORTE CALÓRICO PARA ESSES PACIENTES É IMPORTANTE PARA EVITAR A HIPER OU HIPONUTRIÇÃO?

A desnutrição influencia negativamente o prognóstico de uma intervenção terapêutica. Esta se inicia no momento em que o paciente deixa de compensar seu gasto metabólico com o aporte proporcional de nutrientes. A resposta inflamatória sistêmica vem acompanhada de alterações do metabolismo intermediário, que determinam a perda de massa magra de modo expressivo, proporcional ao grau de stress metabólico, resistente ao efeito anabólico do aporte nutricional^{1,2}(B).

Estudos observacionais em populações mistas de pacientes críticos, não exclusivamente sépticos, sugerem haver um momento ideal onde o aporte de nutrientes, qualitativa e quantitativamente, deva ser proporcionado. É consenso que a recuperação de funções vitais como função mitocondrial, força muscular ou imunidade estão diretamente ligadas à otimização do aporte protéico global, que se situa acima de 1,5 g de proteína por quilo de peso⁴⁻⁷(B)⁸(C)⁹(D).

Foi avaliada a aplicação das recomendações da meta calórica do American College of Chest Physicians-ACCP (25-27,5 kcal/kg) e sua influência na sobrevida de pacientes de terapia intensiva recebendo dieta standard¹⁰(B). Foi estratificado o aporte calórico entre < 33%, 33-65% e > 65% do alvo calórico, concluindo ser o grupo intermediário o de melhor prognóstico quanto à sobrevida. O mesmo grupo analisou dados relativos à gênese de complicações infecciosas concluindo que um aporte calórico menor que 6 kcal/kg/dia estava relacionado ao aumento de eventos bacterêmicos numa população de pacientes críticos clínicos¹¹(B). Estabeleceram meta calórica de 1,3 vezes o gasto energético metabólico (GEM) ou 30 kcal/kg, calculando assim o déficit energético de uma população semelhante ao outro estudo¹²(B). Ao final da primeira semana, o taxa de infecção correlacionou-se diretamente com a magnitude do déficit calórico global ($p < 0,0042$). Em estudo observacional prospectivo sequencial, encontrou-se maior tempo de ventilação mecânica e maior taxa de infecção naqueles com maior balanço energético negativo cumulativo, cuja meta foi relacionada à equação de Harris-Benedict com fator de stress¹³(B). Foram estudados 55 pacientes críticos por meio de calorimetria indireta seriada e demonstraram forte correlação do balanço energético negativo com o desenvolvimento de sepse, insuficiência renal, síndrome de desconforto respiratório agudo, úlceras de pressão e cirurgia, mas não com a mortalidade¹⁴(B). Ampliaram esta discussão ao estabelecer análise comparativa entre a população clínica e cirúrgica, incluindo cálculo de fontes calóricas adicionais e suas especificidades (glicose hipertônica, uso de propofol), concluindo que aqueles que atingiram um aporte calórico de 82% (clínica) e

67% (cirúrgica) da meta calórica (média de 23 kcal/kg) tiveram menor tempo de internação na UTI e hospitalar¹⁵(B). A dificuldade em administrar-se um aporte definido de nutrientes levou a adoção de diferentes protocolos e algoritmos, manuseados diretamente pela equipe de nutricionistas e enfermeiras¹⁶(A)^{17,18}(B). Recomendam-se estudos adicionais sobre a quantidade ótima de nutrientes para os pacientes críticos¹⁹(D).

Assim, considerando-se as evidências acima expostas de que o aporte nutricional tem implicação direta na morbidade dos pacientes, o cálculo das calorias a serem ofertadas é importante para se evitar os malefícios da hiponutrição ou da desnutrição.

Recomendação:

Todos os pacientes sépticos devem ter o seu gasto energético metabólico avaliado de forma a evitar os malefícios da hipo e da hipernutrição.

2. O CÁLCULO DO GASTO ENERGÉTICO ATRAVÉS DA CALORIMETRIA INDIRETA APRESENTA VANTAGENS SOBRE AS TÉCNICAS CONVENCIONAIS PARA ADEQUAÇÃO DO APORTE CALÓRICO NO PACIENTE SÉPTICO?

As equações de gasto energético para pacientes sépticos não demonstram precisão e podem induzir à prática da hiper ou hiponutrição, ambas traduzindo-se em formas de desnutrição no paciente grave. As consequências do excesso de nutrientes numa fase de resposta inflamatória são a hiperglicemia, a esteatose hepática, a azotemia e o aumento do trabalho respiratório. Já a falta de nutrientes afetará paulatinamente a resposta imune-celular, a força muscular (musculatura respiratória, cardíaca, esquelética) e a atividade orgânica de modo geral, trazendo apatia e inatividade.

O cálculo das necessidades nutricionais que devemos ofertar é baseado nos estudos por calorimetria indireta, mas várias equações foram comparadas com esta metodologia, para diferentes populações, proporcionando estimativas de aporte energético a serem implementadas ao indivíduo.

O GEM do paciente séptico tem grande variação individual, situando-se entre 16-35 kcal/kg. Tal limite abrange desde o paciente hipometabólico idoso até o paciente grande queimado, e varia conforme a fase de evolução da doença²⁰(B)²¹(D). A variação do gasto energético no paciente crítico com choque séptico nos mostra uma fase inicial de hipometabolismo (relativo), denominada ebb-phase, com duração de horas a poucos dias, podendo representar uma resposta adaptativa do organismo. Nesta fase, a presença da disfunção mitocondrial tem particular importância prognóstica. Após a restauração de processos energéticos da economia, desenvolve-se um estado hipermetabólico e catabólico, denominado flow-phase, que durará de dias a semanas-meses (encerrando-se num processo de flow-phase anabólico). Durante a fase flow catabólica, recomenda-se fornecer de 100-140% do GEM, de acordo com a fase do tratamento^{22,23}(B)^{24,25}(D). Embora não tenha sido demonstrado que a monitoração por calorimetria indireta afete o prognóstico de pacientes graves, ela é seguramente a única ferramenta disponível para a monitoração desta resposta metabólica pós-choque. Entretanto, os aparelhos para sua monitoração não estão disponíveis na grande maioria dos hospitais brasileiros.

Recomendação:

O cálculo do gasto energético metabólico nos pacientes sépticos idealmente deve ser feito através da calorimetria indireta em razão da imprecisão das equações nesta população. Nos locais onde essa determinação não é possível, o aporte calórico deve ser estimado.

3. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DO INÍCIO PRECOCE – NAS PRIMEIRAS 48 HORAS DE TRATAMENTO INTENSIVO - DO SUPORTE NUTRICIONAL ENTERAL NO PACIENTE SÉPTICO?

O conceito de priorizar o estado metabólico-nutricional na abordagem inicial do paciente grave é antigo, mas o modo de aplicá-lo sofreu alteração ao longo do tempo, deslocando-se da facilidade de fornecimento de calorias e segurança da nutrição parenteral, percebida em pacientes com disfunção gastrointestinal, para ênfase na nutrição enteral, trófica, mais custo-eficaz e capaz de modificar a resposta orgânica. Os principais elementos negativos à prática da nutrição enteral são a disfunção gastrointestinal e o posicionamento e manutenção do acesso nutricional, fazendo com que esta seja uma via difícil e arriscada. A capacidade de posicionamento da sonda enteral além do piloro permitiu dar ênfase ao jargão Se o intestino funciona, use-o! Na individualização do suporte nutricional, devemos considerar as particularidades de pacientes com função gastrointestinal limitada (íleo metabólico por drogas, doença inflamatória intestinal extensa, fístula entérica, intestino curto). Os benefícios fisiológicos de aporte mínimo-parcial da dieta enteral para pacientes graves reside na promoção dos elementos da barreira mucosa e estímulo trófico ao tecido linfóide intestinal²⁶(A)²⁷(B)²⁸(D).

A nutrição enteral precoce no paciente crítico, definida por seu início dentro das primeiras 48 horas, reduz de 8 a 12% a mortalidade hospitalar, conseguindo ser praticada em apenas 50% dos mesmos²⁹(A)³⁰(B).

Quanto ao emprego da nutrição parenteral, com base no algoritmo proposto pelo estudo ACCEPT³¹(A), recomenda-se sua utilização no caso da impossibilidade de uso do tubo gastrointestinal após 24 horas de tratamento intensivo. Quando comparada com aqueles que receberam a nutrição enteral tardiamente (após 48 horas), a nutrição parenteral reduz a mortalidade significativamente (RR= 0,51; 95% CI= 0,27-0,97), muito embora a mesma favoreça uma maior taxa de infecção³²(A). No entanto, a população estudada não era representativa de pacientes sépticos. Deve-se ter em mente que o risco relativo de mortalidade do paciente desnutrido grave é três vezes maior, permanecendo esta população a que mais se beneficiará do início precoce da nutrição intravenosa de qualidade.

Recomendação:

Havendo viabilidade do tubo digestivo, o suporte nutricional deve ser iniciado nas primeiras 48 horas do tratamento intensivo.

4. PACIENTES INSTÁVEIS HEMODINAMICAMENTE (EM CHOQUE SÉPTICO) DEVEM RECEBER SUPORTE NUTRICIONAL?

O paciente séptico hemodinamicamente instável, do ponto de vista de suporte nutricional, é aquele que ultrapassou as primeiras 6 a 24 horas de intervenção do choque séptico, e vem recebendo drogas vasoativas para adequação da oferta tecidual de oxigênio, mantendo-se ainda com sinais de hipoperfusão tecidual. São exemplos a presença de níveis baixos de saturação venosa central ou níveis elevados de lactato sérico. Poderemos considerar também um outro tipo de instabilidade, no paciente já envolvido com longa internação na UTI, e portador de diferentes disfunções orgânicas adquiridas de quadros graves anteriores, com respostas fisiopatológicas distintas, dentro do conceito de sobrecarga alostática desenvolvido em tópico acima³³(B)³⁴⁻³⁶(D).

A segurança no início do suporte nutricional para pacientes instáveis hemodinamicamente ainda é matéria de debate. A perpetuação da resposta inflamatória após o choque pode ter origem nas alterações sofridas pelo tecido gastrointestinal, tornando-o um alvo prioritário das ações de suporte terapêutico^{37,38}(D). Como pré-requisito para sua utilização, a motilidade, capacidade absorptiva e função de barreira devem estar minimamente preservados. As maiores vantagens da utilização precoce da via enteral no paciente hemodinamicamente instável são: a) favorecimento da distribuição do fluxo esplâncnico pela presença do alimento; b) preservação funcional da barreira mucosa; c) modulação da resposta neuroendócrina, atenuando o estresse metabólico; d) fornecimento de energia à célula; e) atenuação da translocação bacteriana.

A resposta neuroendócrina e exócrina do alimento no tubo gastrointestinal sofre modificações no paciente hemodinamicamente instável^{39,40}(B)^{41,42}(D). Estudos por técnicas manométricas e testes de absorção com acetoaminofen revelam que 50% dos pacientes críticos em ventilação mecânica possuem consideráveis alterações da motilidade gastrointestinal. Foi analisada a frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes críticos, com destaque para o volume de resíduo gástrico (VRG)⁴³(B), e sua correlação com aumento da morbi-mortalidade⁴⁴(B). Ambos os estudos sustentam a recomendação em diferentes algoritmos da medida do VRG como modo de trazer mais segurança para o ajuste da nutrição enteral para pacientes críticos. Por outro lado, modelos experimentais de hipóxia intestinal demonstram o potencial deletério do estímulo de nutrientes num tempo inoportuno, agravando o déficit de oxigênio e aumentando o dano celular⁴⁵⁻⁴⁷(D).

A isquemia mesentérica não-oclusiva é a entidade nosológica resultante do insulto isquêmico da mucosa gastrointestinal no paciente com hipoperfusão esplâncnica. Sua fisiopatogenia envolve o comprometimento do fluxo central, bem como alterações de regulação de microcirculação, com a presença de vasoespasmos por ação de substâncias pró-inflamatórias ou por efeito de drogas. Uma vez suspeitada, a interrupção da nutrição enteral é imperiosa, reduzindo o consumo de oxigênio derivado da função absorptiva⁴⁸(C)⁴⁹(D).

Estudos observacionais em pacientes não sépticos suportam o emprego de nutrição a pacientes cirúrgicos hemodinamicamente instáveis. Descreveram a tolerância da dieta enteral em pacientes com instabilidade hemodinâmica pós- cirurgia cardíaca, que necessitavam de balão de contrapulsção aórtico e drogas vasoativas, sugerindo ser possível a utilização desta via para a maioria dos pacientes, no entanto sujeita a oferta reduzida e condicionada à monitoração do abdome e das variáveis oxidinâmicas⁵⁰(C).

Pacientes submetidos a métodos de suporte extracorpóreo com oxigenador de membrana (VV-ECMO) também suportam a nutrição enteral precoce sem complicações específicas⁵¹(C).

O suporte nutricional de pacientes hemodinamicamente instáveis, apresentando disfunções de múltiplos órgãos pós-choque séptico e submetidos à hemofiltração veno-venosa contínua, foi satisfatório mesmo na presença de grande catabolismo (N2 urêico= 15-73 g/dia; média 33,5 g/dia)⁵²(C).

Embora as evidências para a prática da nutrição enteral precoce venham se acumulando, a nutrição de pacientes instáveis hemodinamicamente vem acompanhada de riscos potenciais. No momento, não está recomendada a nutrição enteral em pacientes sépticos hemodinamicamente instáveis até melhor elucidação quanto ao momento de início, quais nutrientes são úteis para a modificação da resposta local e sistêmica e como monitorar o efeito local da dieta.

Recomendação:

Pacientes sépticos instáveis hemodinamicamente não devem receber aporte nutricional enteral ou parenteral até que a perfusão esteja restabelecida.

5. A SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA OU ARGININA REDUZ MORBI-MORTALIDADE NO PACIENTE SÉPTICO?

A terapia nutricional do paciente crítico vem mudando seu enfoque ao longo dos últimos anos, convergindo para a busca da individualização dos efeitos farmacológicos de cada nutriente específico. Desenvolveu-se o termo “imunonutrição”, para dietas contendo aminoácidos essenciais ou semi-essenciais (notadamente arginina e glutamina), nucleotídeos, ácidos graxos ômega – 3 e antioxidantes.

Em revisão sistemática realizada sobre o assunto, considerando pacientes críticos sépticos e não sépticos, o emprego de imunonutrição com fórmulas contendo arginina por via enteral reduziu a ocorrência de complicações infecciosas, porém não a mortalidade⁵³(B). Estudos que

avaliaram apenas a população de pacientes sépticos identificaram dano – aumento da mortalidade - com uso deste tipo de formulação⁵⁴(B).

Tal efeito pode estar relacionado às alterações do metabolismo da arginina na sepse, relacionada com desmodulação da microcirculação secundária ao aumento da produção de óxido nítrico, ou por potencialização da resposta inflamatória sistêmica.

Criticam-se as conclusões das meta-análises sobre imunonutrição no paciente crítico, em razão da heterogeneidade dos estudos e a diversidade das fórmulas e diferentes proporções de seus elementos.

Com relação à glutamina, permanece crescente o número de descobertas sobre suas funções regulatórias e contribuição deste aminoácido no organismo, particularmente em situações de estresse. Assim como a arginina, pode ser considerado um aminoácido semiessencial, o que significa dizer que na dependência de sua disponibilidade, uma ou mais funções essenciais serão afetadas. Atua regulando a expressão de diversos genes relacionados ao metabolismo, defesa celular e reparo, transdução do sinal celular e ativação de vias preferenciais de resposta, em especial via PPAR-gamma e reduzindo a ativação da iNOS. Curiosamente, ativa a resposta efetora Th1 nas células de defesa, e Th2 nos enterócitos. É precursora da glutatona (importante no mecanismo antioxidante hepático), da citrulina (nutriente específico do enterócito) e da arginina (síntese de novo nos rins, via citrulina). Sendo precursora do anel purínico de nucleotídeos como ADP, ATP, AMP e GTP, favorecem as células de rápida replicação. Aumenta também a expressão das heat shock proteins (HSP), reduzindo a apoptose celular⁵⁵(D). Diferentes meios de administração revelaram diferentes efeitos metabólicos e sistêmicos⁵⁶(B). Seu nível sérico é fator-limitante de suas ações celulares, e encontra-se diminuída em pacientes sépticos⁵⁷(B).

O maior número de estudos envolve o uso de glutamina parenteral na forma de dipeptídeo, mais solúvel e estável, que facilitou sua adição nas soluções de nutrição parenteral (NP). Embora seu emprego junto com a NP tenha recebido nível de evidência A pelos critérios do comitê canadense de práticas clínicas, apenas um estudo foi voltado para uma população primariamente séptica⁵⁸(A) enquanto três outros envolveram população mista que incluiu pacientes sépticos⁵⁹⁻⁶¹(A).

Foram demonstrados efeitos benéficos da glutamina endovenosa em pacientes com disfunção orgânica múltipla, necessitando de nutrição parenteral, revelando-se especialmente benéfica na recuperação de sepse grave e disfunção multi-orgânica, com redução de mortalidade de 57% para 33% (p=0,049)⁵⁸(A). Analisaram 33 pacientes pós-tratamento cirúrgico de peritonite secundária, utilizando 0,4 g Al-Gln/kg, comprovando menor incidência de novas complicações infecciosas no grupo tratado⁵⁹(A).

Os benefícios associados com a administração endovenosa de glutamina não devem ser repassados à reposição por via enteral, em parte devido ao metabolismo de primeira passagem no enterócito e no fígado (50-80%), onde serve como fonte de energia ou como precursor de outros aminoácidos (prolina, arginina, citrulina, glutatona). Por este motivo, o modo de administração pode ser decisivo na obtenção de efeitos sistêmicos. Numa fórmula padrão com proteína intacta, a oferta de glutamina não ultrapassa 4-6 g e de 1-5 g naquelas a base de dipeptídeos, fazendo-se necessária sua suplementação. Tomando como referência revisão sistemática com meta-análise⁶²(A), e documento canadense³³(B), existem evidências favoráveis ao emprego da glutamina por via entérica, em queimados e em politraumatizados, reduzindo a taxa de complicações infecciosas (queimados e politraumatizados) e a mortalidade (queimados). A dose sugerida é de 0,3 g/kg/dia de glutamina enteral. Tal benefício ainda não foi demonstrado em pacientes sépticos.

Recomendação:

Recomenda-se emprego de glutamina endovenosa na dose de 15 a 40 gramas/dia (0,2-0,5 g/kg/dia), diretamente proporcional à gravidade da doença primária. O modo de infusão pode ser

tanto dentro da solução de NP como em infusão individual, por período de 4 a 24 horas, preferencialmente por via central (devido a sua alta osmolaridade). Para pacientes em terapia dialítica contínua a dose de glutamina deve sofrer incremento de $3,6 \pm 1,9$ g/24h. Não se recomenda a suplementação nutricional com arginina.

6. O USO DE DIETAS IMUNOMODULADORAS, CONTENDO ANTIOXIDANTES E ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 TEM IMPLICAÇÃO PROGNÓSTICA NA SEPSE?

Durante o metabolismo normal, as chamadas substâncias antioxidantes são os responsáveis em lidar com o estresse oxidativo. Tais substâncias são divididas em:

- Não-enzimáticas - como as vitaminas, o beta-caroteno e as proteínas ligadas ao heme, e
- Sistemas enzimáticos - tais como a superóxido dismutase, catalase, glutatona-peroxidase, associadas à co-fatores como o selênio, zinco, manganês e ferro.

Situações de estresse grave ultrapassam a capacidade de proteção de nossos sistemas de defesa antioxidantes, acarretando danos celulares difusos, produzindo oxidação de proteínas, ácidos graxos poli-insaturados, polissacarídeos, ácidos nucleicos e resultam em necrose e disfunção tissular⁶³(D).

Ainda não existem estudos abrangentes sobre qual dose, quando e por quanto tempo utilizáramos antioxidantes. Em Meta-análise foram identificados cinco trabalhos sobre suplementação de selênio em pacientes críticos, indicando tendência de redução da mortalidade no grupo que recebeu doses elevadas de selênio (RR 0,79; 95%CI 0,59-1,04), embora haja críticas à qualidade dos estudos e número de pacientes⁶⁴(A). Analisam-se as alterações bioquímicas e os biomarcadores em pacientes críticos, não sendo capazes de reproduzir os achados favoráveis desta suplementação⁶⁵(B). Baseado nestas evidências, dois estudos estão em curso, o REDOX⁶³(D) e o SIGNET⁶⁶(D), ampliando a análise destas intervenções. As doses propostas são de 300-500 µg/dia por até três semanas.

Além das evidências promissoras do selênio, outros compostos foram estudados para pacientes sépticos, mas ainda não possuem nível de evidência para uma recomendação. É o caso do zinco (estudo em crianças desnutridas com pneumonia), de compostos de oligoelementos Cu-Se-Zn (para queimados), de vitamina C e E (queimados e politraumatizados), beta-caroteno⁶⁷(D).

Efeitos importantes dos lipídios w-3 (EPA, DHA) vêm sendo observados: aumento da fluidez de membranas e estabilidade, modulação da expressão de citocinas inflamatórias e da transdução de sinais (via PPAR-gamma, NFkB e prostanóides). Clinicamente, observam-se ações antiarrítmicas (1-2 g de EPA), redução de colestase intra-hepática associada à NP, melhora da hipertrigliceridemia (2-4 g de EPA), reversão de disfunção imunológica de pacientes com imunoparalisia e modulação de substâncias com propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras⁶⁸(D). A ação sistêmica da infusão de emulsão lipídica rica em ômega-3 (EL) se inicia nas primeiras 2 horas, enquanto que na via enteral inicia-se após 48 horas, e é dose-dependente. Tal noção foi desenvolvida a partir de um estudo aberto que envolveu pacientes críticos que receberam de 0,1-0,2 g /kg/dia de EL endovenosa, contribuindo para a redução do tempo de internação em UTI, escore de disfunção orgânica, uso de antibióticos e tempo de internação hospitalar⁶⁹(B).

Uma nova fórmula contendo w-3, ácido gama-linolênico e antioxidantes, sem arginina foi testada para pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). No total, três estudos, mostraram efeitos benéficos, com redução de mortalidade de pacientes sépticos (RR= 0,63, 95%CI 0,48-0,84, p=0,002)⁷⁰(A), melhora da oxigenação precoce de pacientes com SARA e redução do período de internação na UTI^{71,72}(B). Em apenas um desses estudos a população de pacientes com sepse associada a SARA foi especificamente avaliada⁷⁰(A). Embora tenha sido mostrada redução significativa da mortalidade, existem preocupações no tocante a metodologia

do estudo, envolvendo centro único, com pequeno número de pacientes e com a utilização de dieta enteral incomum a pacientes de terapia intensiva no grupo controle. Assim, as evidências presentes até o momento não amparam o uso dessa dieta na população séptica, até que os dados sejam reproduzidos em outros estudos. Atualmente, o NIH americano desenvolve estudo multicêntrico – EDEN-OMEGA- neste tema (ClinicalTrials.gov: NCT00609180)⁷³(D).

Recomendação:

Até que novas evidências estejam disponíveis, não se recomenda o emprego de fórmulas de suplementação enteral contendo ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linolênico e antioxidantes em pacientes sépticos.

REFERÊNCIAS

1. Müller TF, Müller A, Bachem MG, Lange H. Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients. *Intens. Care Med* 1995;21:561-6.
2. Plank LD, Hill GL. Energy balance in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2003;62:545-52.
3. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003;43:2-15.
4. Macias L, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *J Parent Ent Nutr* 1996;20:56-62.
5. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transp* 2005;20:1976-80.
6. Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition* 2002;18:241-6.
7. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall D, Bailey M, Davies A, Nyulase I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
8. Greig PD, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Parenteral nutrition in septic patients: effect of increasing nitrogen intake. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1040-7.
9. Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:906-11.
10. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients. Consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.
11. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:350-7.
12. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition* 2005;24:502-9.
13. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125:1446-57.
14. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutrition* 2006;25:37-44.
15. Hise ME, Halterman K, Gajewski BJ, Parkhurst M, Moncure M, Browm JC. Feeding practices of severely ill intensive care unit patients: an evaluation of energy sources and clinical outcomes. *J Am Diet Assoc* 2007;107:458-65.

16. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn S, et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;63:57-61.
17. Wøien H, Bjørk IT. Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU. *J Clin Nurs* 2006;15:168-77.
18. Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 2006;25:51-9.
19. Stapleton RD, Jones N, Heyland DK. Feeding critically ill patients: What is the optimal amount of energy? *Crit Care Med* 2007;35 Suppl 9:S535-S540.
20. Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaeh S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012-9.
21. McClave SA, Snider HL. Understanding the metabolic response to critical illness: factors that cause patients to deviate from the expected pattern of hypermetabolism. *New Horiz* 1994;2:139-46.
22. Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y, Kikuta K, Kukita I, Hamaguchi M, et al. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2133-6.
23. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc* 2007;107:393-401.
24. Schoeller DA. Making indirect calorimetry a gold standard for predicting energy requirements for institutionalized patients. *J Am Diet Assoc* 2007;107:390-2.
25. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:319-36.
26. Kompan L, Kremzar B, Gadzije E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-61.
27. Moore EE, Jones TN. Nutritional assessment and preliminary report on early support of the trauma patient. *J Am Coll Nutrition* 1983;2:45-54.
28. Sax HC, Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996;171:587-90.
29. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
30. Doig GS, Simpson F. Evidence-based guidelines for nutritional support of the critically ill: results of a bi-national guideline development conference. Sidney: [s.n.], 2005 acesso em 10 mai. 2009. Disponível em <http://www.evidencebased.net/files>
31. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ; Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.

32. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31:12-23.
33. Knotzer H, Pajk W, Dünser MW, Maier S, Mayr AJ, Ritsch N, et al. Regional microvascular function and vascular reactivity in patients with different degrees of multiple organ dysfunction syndrome. *Anesth Analg* 2006;102:1187-93.
34. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003;43:2-15.
35. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-40.
36. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-9.
37. Leaphart CL, Tepas III JJ. The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery* 2007;141:563-9.
38. Magnotti LJ, Xu D-Z, Lu QI, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury. *Arch Surg* 1999;134:1333-41.
39. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman MJ, Bryant LK, Holloway RH, Vozzo R, et al. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations. *Crit Care Med* 2007;35:82-88.
40. Tribl B, Sibbald WJ, Vogelsang H, Spitzauer S, Gangl A, Madl C. Exocrine pancreatic dysfunction in sepsis. *Eur J Clin Invest* 2003;33:239-43.
41. Luyer MDP, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005;202:1023-9.
42. Luyer MDP, Jacobs JA, Vreugdenhil ACE, Hadfoune M, Dejong CHC, Buurman WA, Greve JWM. Enteral administration of high-fat nutrition before and directly after hemorrhagic shock reduces endotoxemia and bacterial translocation. *Ann Surg* 2004;239:257-64.
43. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53.
44. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-61.
45. Spain DA, Wilson MA, Bar-Natan MF, Garrison RN. Role of nitric oxide in the small intestinal microcirculation during bacteremia. *Shock* 1994; 2:41-6.
46. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1997;77:50-8.
47. Kles KA, Wallig MA, Tappenden KA. Luminal nutrients exacerbate intestinal hypoxia in the hypoperfused jejunum. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:246-53.
48. Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan MM, Cocanour CS, Moore FA. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection. *Am J Surg* 2000;179:7-12.

49. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and intervention therapy. *Eur Radiol* 2002;12:1179-87.
50. Berger MM, Revely JP, Cayeux MC, Chioloro RL. Enteral nutrition in critically ill patients with severe hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutrition* 2005;24:124-32.
51. Scott LK, Boudreaux K, Thalje F, Grier LR, Conrad SA. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:295-300.
52. Vesconi S, Sicignano A, De Pietri P, Foroni C, Minuto A, Bellato V, et al. Continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with multiple organ failure. *Int J Artificial Org* 1993;16:592-8.
53. Heyland DK, Novak F, Drover J, Jain M, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: a systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
54. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Int Care Med* 2003;29:834-40.
55. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cel Physiol* 2005;204:392-401.
56. Melis GC, Boelens PG, Van der Sijp JRM, Popovici T, De Bandt J-P, Cynober L, Van Leeuwen PAM. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. *Br J Nutr* 2005;94:19-26.
57. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84-90.
58. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;4:296-302.
59. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004;23:13-21.
60. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GEA, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, et al. A double-blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45:82-8.
61. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the french controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:598-604.
62. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Xiangyao S. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.

63. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, et al. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65:250-63.
64. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intens. Care Med* 2005;31:327-37.
65. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007;26:41-50.
66. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Battison CG, Croal BL, et al. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol version 9, 19 Feb 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive Care Glutamine or selenium Evaluative Trial). *Trials* 2007;8:25.
67. Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:S584-90.
68. Wendel M, Rüdiger P, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33:25-35.
69. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit. Care Med* 2006;34:972-9.
70. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-33.
71. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Match ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
72. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1033-8.
73. National Heart, Lung, and Blood Institute. Early versus delayed enteral feeding and Omega-3 fatty acid/antioxidant supplementation for treating people with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (The EDEN-Omega Study). [S.l.]: ClinicalTrials.gov, 2008 acesso em 10 mai. 2009. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609180?term=ards&rank=8>

XXI. Tabagismo

Autoria:	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Sociedade Brasileira de Cardiologia Associação Brasileira de Psiquiatria Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria Sociedade Brasileira de Anestesiologia Associação Brasileira de Medicina Intensiva
Elaboração final:	26 de maio de 2009
Participantes:	Mirra AP, Meirelles RHS, Godoy I, Issa JS, Reichert J, Carvalho NB, Alencar Filho AC, Achutti A, da Silva CAR, Santos SRA, Hetem LA, Dias JC, Nakmura MU, Quintino MP, Cantarino CM, Pereira ACPM, Mendes FF, Duarte NMC, Gigliotti A, Marques ACPR, de Andrade AG, Silva CR, Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde Associação Brasileira de Estudos de Álcool e Outras Drogas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade Federal de São Paulo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

- Revisão sistemática de estudos experimentais e observacionais realizada por Fiore et al 2008;
- Revisão de trabalhos observacionais e experimentais, sobretudo Ensaios Clínicos Randomizados Duplo-cego;
- Revisão de estudos de meta-análise (diretrizes internacionais sobre tratamento do tabagismo, revisões Cochrane) e,
- Em todas as revisões foram identificados os estudos com evidência A para estabelecer a melhor conduta a ser traçada em relação ao tratamento do tabagismo.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Elaborar recomendações para tratamento farmacológico do tabagismo fundamentado em evidências científicas consistentes.

CONFLITO DE INTERESSE

Godoy I: Investigadora Principal de Pesquisa Clínica patrocinada pelo Laboratório Pfizer; Issa JS: Investigadora Principal de Pesquisa Clínica e palestrante em eventos médicos patrocinada pelo Laboratório Pfizer. Reichert J: recebeu honorários por apresentação de palestra patrocinado pelo Laboratório Pfizer. Alencar Filho AC: Recebeu honorários para apresentação de palestras em reuniões científicas e em Congresso patrocinado pelo Laboratório Astra Zeneca, Biolab e Laboratório Pfizer; Silva CR: recebeu honorários para consultoria patrocinada pela Eurofarma Laboratório; Santos SRA: recebeu honorários para elaborar e ministrar programas de educação para médicos, participar de estudo clínico internacional e participar de congresso patrocinado pelo Laboratório Pfizer; Gigliotti A: Recebeu honorários por comparecimento a simpósio, apresentação de conferência, organização de ensino e consultoria patrocinada pelo Laboratório Pfizer.

INTRODUÇÃO

Atualmente o tabagismo é considerado um problema de saúde pública, em razão da alta prevalência de fumantes e da mortalidade decorrente das doenças relacionadas ao tabaco.

A prevalência de fumantes no mundo é de 1,3 bilhão, considerando-se pessoas de 15 ou mais anos, constituindo um terço da população global¹(D). Desses, 900 milhões estão em países em desenvolvimento e 250 milhões são mulheres. O consumo anual é de 7 trilhões e 30 bilhões de cigarros, correspondendo a 20 bilhões por dia; cerca de 75.000 toneladas de nicotina são consumidas por ano, das quais 200 toneladas são diárias. No Brasil há 27,9 milhões de fumantes, consumindo 110 bilhões de cigarros por ano, acrescidos de 48 bilhões procedentes de contrabando.

A mortalidade anual relacionada ao tabaco, no mundo, é de 5,4 milhões de pessoas, sendo um óbito a cada dez adultos, dos quais 70% em países em desenvolvimento. No Brasil, ocorrem 200 mil óbitos por ano.

A previsão para o ano 2.020 é ocorrerem, no mundo, 10 milhões de óbitos, sendo 7 milhões nos países em desenvolvimento. Persistindo essa tendência, no século XXI, eventualmente, ocorrerá 1 bilhão de óbitos¹(D). A mortalidade nos adultos está sendo maior que o número de óbitos por HIV, malária, tuberculose, alcoolismo, causas maternas, homicídios e suicídios combinados.

No Brasil a redução de fumantes a partir da década de 90 até o momento foi de 33,2% para 15,2%, na população acima de 18 anos. Igualmente, houve uma redução acentuada do consumo per capita de unidades, passando de 1989 na década de 80, para 1194 no ano de 2000. Há várias formas preparadas de tabaco, que têm a mesma ação nociva à saúde humana: cigarro, charuto, cachimbo, narquilé, uso oral de tabaco – tabaco sem fumaça (moído, mascado) e rapé. O tabagismo traz repercussões à saúde, socioeconômicas e ecológicas.

Hoje existem mais de 50 doenças relacionadas ao tabagismo, atingindo principalmente os aparelhos respiratório (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, algumas doenças intersticiais, agravamento da asma), cardiovascular (aterosclerose, arterial coronariana, acidente vascular cerebral, aneurisma, tromboangite obliterante, associação tabaco-anovulatório), digestivo (refluxo gastroesofágico, ulcera péptica, doença de Crohn, cirrose hepática), genitourinário (disfunção erétil, infertilidade, hipogonadismo, nefrite), neoplasias malignas (cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, pâncreas, cólon, reto, fígado e vias biliares, rins, bexiga, mama, colo de útero, vulva, leucemia mielóide), na gravidez e no feto (infertilidade, abortamento espontâneo, descolamento prematuro da placenta, placenta prévia, pré-eclampsia, gravidez tubária, menor peso ao nascer, parto prematuro, natimortos, mortalidade neonatal, malformações congênitas, prejuízo no desenvolvimento mental em idade escolar) e outras (envelhecimento da pele, psoríase, osteoporose, artrite reumatóide, doença periodontal, cárie dental, estomatites, leucoplasias, língua pilosa, pigmentação melânica, halitose, queda das defesas imunitárias)²(D). Entre as repercussões socioeconômicas citamos: desvio de renda (menos gastos com as necessidades básicas) e perda de produtividade (por retenção no leito, absenteísmo no trabalho, pensões, acidentes, assistência médica, invalidez e mortes precoces).

No âmbito ecológico: na cultura do tabaco (empobrecimento do solo, uso de pesticidas e fertilizantes), na produção dos produtos do tabaco (cura do tabaco – uso de mata nativa e reflorestada; na fabricação (destruição de uma árvore para 300 cigarros) e provocação de incêndios (30%).

Na queima de um cigarro há produção de 4.720 substâncias, em 15 funções químicas, das quais 60 apresentam atividade cancerígena, e outras são reconhecidamente tóxicas. Além da nicotina, monóxido de carbono e hidrocarbonetos aromáticos, cita-se amidas, imidas, ácidos carboxílicos, lactonas, ésteres, aldeídos, cetonas, alcoóis, fenóis, aminas, nitritos, carboidratos, anidritos, metais pesados e substâncias radioativas com origem nos fertilizantes fosfatados (Polônio 210, Carbono 14, Rádio 226).

O consumo do tabaco geralmente se inicia na adolescência, em média entre 13 e 14 anos de idade. Quanto mais precoce o seu início, maior a gravidade da dependência aos problemas a ela associadas.

A inalação da fumaça resultante da queima de derivados de todo tipo de tabaco, por não-fumante, constitui o chamado tabagismo passivo, exposição involuntária ao tabaco ou à poluição tabágica ambiental (PTA). O tabagismo passivo é considerado a terceira causa de morte evitável no mundo, após o tabagismo ativo e o alcoolismo. Estima-se que metade das crianças do mundo encontra-se exposta à PTA; dessas, 9 a 12 milhões com menos de cinco anos de idade são atingidas em seus ambientes domiciliares.

As ações de controle do tabagismo devem ser direcionadas para: educação, com prioridade para o nível primário, superior (inclusão do tema no currículo das escolas de ciências médicas e conscientização dos profissionais de saúde); legislação (restrição de fumar em ambientes fechados, público ou privado, proibição de propaganda e promoção, restrição do acesso dos jovens ao tabaco, regulamentação dos produtos derivados do tabaco, advertência nas embalagens, contra-propaganda ao público, implementação das medidas adotadas pela Convenção-Quadro do Controle do Tabaco); econômicas (aumento dos impostos incidentes sobre os produtos do tabaco, restrição ao apoio e aos subsídios ao preço do tabaco, substituição e diversificação da cultura do tabaco, eliminação do contrabando).

Políticas por ambientes livres da fumaça do tabaco devem ser incentivadas, visando ao não fumar em todos os ambientes fechados, como domicílios, trabalho, lazer, escolas, serviços de saúde, empresas, e locais públicos, criando-se ambientes 100% livres do tabaco.

TRATAMENTO E CESSAÇÃO

1. A CHANCE DE PARAR DE FUMAR É DIFERENTE ENTRE OS FUMANTES QUE TENTAM PARAR SOZINHOS E AQUELES QUE RECEBEM AUXÍLIO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE?

Sim. O tabagismo deve ser entendido como uma doença crônica, devido à dependência à droga nicotina, e, portanto, todos os fumantes devem ser orientados a deixar de fumar por profissionais de saúde^{3,4}(D). Pesquisas mostram que cerca de 80% dos fumantes desejam parar de fumar, porém apenas 3% conseguem a cada ano, sendo que desses, a maior parte (95%) consegue sem assistência de profissional de saúde. O restante necessita de um apoio de um profissional de saúde para obter êxito⁵(D).

Estudos de meta-análise revelaram que o aconselhamento dado por qualquer profissional de saúde aumenta as taxas de cessação do tabagismo⁶⁻⁸(A). Um dos estudos mostrou uma taxa estimada de abstinência de 10,9% caso o fumante tente parar de fumar sozinho contra 13,4% se ele for submetido a um aconselhamento mínimo (< 3 minutos), 16,0% a um aconselhamento entre 3 a 10 minutos, e 22,1% se ele sofrer um aconselhamento intensivo (>10 minutos)⁷(A).

Recomendação:

Deve-se priorizar o aconselhamento profissional, procedimento este que aumenta a chance de cessação do tabagismo.

2. AVALIAÇÕES DA MOTIVAÇÃO, DO GRAU DE DEPENDÊNCIA DA NICOTINA, DAS TENTATIVAS PRÉVIAS DE CESSAÇÃO, DAS RECAÍDAS SÃO IMPORTANTES NA ABORDAGEM DO TABAGISTA DURANTE O TRATAMENTO PARA CESSAÇÃO?

Sim, devem-se utilizar instrumentos específicos para avaliar o tabagista:

- Verificar o grau de interesse do paciente em parar de fumar de acordo com o modelo de Prochaska e DiClemente⁹(D) que classifica o paciente em fases motivacionais

comportamentais : fase pré-contemplativo (não quer parar de fumar), contemplativo (pensa em parar de fumar), ativa (preparado para iniciar tratamento), manutenção e recaída (voltou a fumar);

- Utilizar escala de avaliação de dependência^{10,11}(D):

Questionário de Tolerância de Fagerström			
Fumante?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
1) Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?			
0 - Após 60 minutos	1 - 31-60 minutos	2 - 6 a 30 minutos	3 - Nos primeiros 5 minutos
2) Você encontra dificuldades em evitar o fumar em lugares onde é proibido, como por exemplo, igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc?			
0 - Não	1 - Sim		
3) Qual é o cigarro mais difícil de largar ou não de fumar?			
0 - Qualquer um	1 - Primeiro da manhã		
4) Quantos cigarros você fuma por dia?			
0 - 10 ou menos	1 - 11 a 20	2 - 21 a 30	3 - 31 ou mais
5) Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que no resto do dia?			
0 - Não	1 - Sim		
6) Você fuma mesmo estando doente a ponto de ficar acamado a maior parte do dia?			
0 - Não	1 - Sim		

Pontuação				
1 - Muito Baixo	2 - Baixo	3 - Médio	4 - Elevado	5 - Muito Elevado
0 a 2	3 a 4	5	6 a 7	8 a 10

- Fazer anamnese direcionada ao tabagismo com perguntas sobre tentativas anteriores, métodos utilizados, motivo do insucesso.
- Avaliar clinicamente a existência de doenças relacionadas ao tabaco, outras comorbidades ou contraindicações para terapia farmacológica.

Após esta avaliação global do paciente pode se estabelecer um planejamento terapêutico.

Recomendação:

A avaliação global do paciente e do grau de dependência à nicotina é fundamental para estabelecer um planejamento terapêutico na cessação do tabagismo.

3. HÁ DIFERENÇA NA CESSAÇÃO DE TABAGISMO ENTRE FUMANTES COM DIFERENTES GRAUS DE DEPENDÊNCIA DA NICOTINA?

Os estudos mostram que qualquer fumante, independente do grau de dependência à nicotina, tem condições de obter êxito no tratamento do tabagismo. Porém, existem evidências que sugerem que as taxas de abstinência nos dependentes elevados de nicotina tendem a serem menores do que nos fumantes com baixa ou média dependência da nicotina^{6,7}(A)¹²(B).

4. HÁ INFLUÊNCIA DAS TÉCNICAS E MODELOS DE ACONSELHAMENTO E DO TEMPO DE REALIZAÇÃO DAS MESMAS NAS TAXAS DE CESSAÇÃO DO TABAGISMO?

Existem vários métodos utilizados para cessação do tabagismo. Desde material de autoajuda, tipo folhetos, manuais, aconselhamento telefônico reativo, passando por aconselhamento telefônico pró-ativo, aconselhamento face a face mínimo, intensivo, individual ou em grupo de apoio. Estudos de meta-análise mostram que a utilização de material de autoajuda apresenta uma baixa efetividade em termos de cessação do tabagismo, comparada com as outras formas de cessação. O aconselhamento telefônico pró-ativo, realizado por um conselheiro com ligações posteriores aumenta as taxas de cessação comparado ao aconselhamento mínimo^{6,7,13}(A) porém o aconselhamento mínimo deve ser oferecido por todos os profissionais de saúde em suas consultas de rotina, pois, apesar de seu efeito ser relativamente pequeno, essa intervenção pode ter um importante impacto em termos de saúde pública devido ao grande número de fumantes que são rotineiramente atendidos por profissionais de saúde^{6,7,14,15}(A)^{4,16,17}(D).

O que fica claro nestes estudos é que quanto mais intensiva a abordagem, maior será a taxa de sucesso^{6,7}(A). A abordagem intensiva (> 10 min) pode ser realizada tanto de forma individual quanto em grupo. Apesar de alguns estudos apontarem para um discreto aumento na taxa de cessação da abordagem individual sobre a de grupo (16,8% contra 13,9%)^{6,7}(A) podemos afirmar que tanto uma quanto a outra são efetivas, e devem ser utilizadas dependendo de cada caso^{18,19}(A). A abordagem em grupo permite que um número maior de pessoas sejam tratadas pelo mesmo profissional, o que a pode tornar, em termos de saúde pública, mais custoefetivo em relação à abordagem individual. Elas podem trocar suas experiências e relatar os benefícios do apoio mútuo entre os integrantes do grupo. Porém, não existem evidências suficientes para avaliar se a abordagem em grupo é mais efetiva ou custoefetivo, do que a abordagem individual intensiva¹⁸(A)¹⁷(D).

Em relação ao tempo de abordagem, chegou-se a conclusão que uma abordagem intensiva de 90 minutos é o ideal. Não há evidências que mais tempo aumente substancialmente as taxas de cessação do tabagismo^{6,7}(A).

Quanto ao número de sessões, as evidências sugerem uma forte dose-reposta entre o número de sessões e a efetividade do tratamento, sendo o mínimo de quatro sessões para que se obtenha um resultado satisfatório^{6,7}(A).

Recomendação:

O sucesso na cessação do tabagismo é tão maior quanto mais intensiva a abordagem. Tanto a abordagem individual quanto a em grupo são eficazes, sendo ideal um tempo de abordagem de 90 minutos, e um mínimo de quatro sessões para resultados satisfatórios.

5. HÁ DIFERENÇAS NA EFETIVIDADE DO ACONSELHAMENTO ISOLADO COMPARADO COM O USO ISOLADO DE MEDICAÇÃO E A COMBINAÇÃO DOS DOIS TRATAMENTOS?

Estudos de meta-análise demonstraram que a combinação do aconselhamento com o uso de medicação é mais efetiva do que a utilização de um dos dois isoladamente^{6,7}(A).

Dezoito estudos avaliaram a efetividade da associação aconselhamento-medicamento contra o uso de apenas medicamentos, e nove estudos avaliaram a efetividade da mesma combinação contra a utilização apenas de aconselhamento. Os resultados das meta-análises desses estudos demonstraram que a combinação aconselhamento-medicamento aumentou significativamente as taxas de cessação do tabagismo.

Até mesmo as taxas de abstinências observadas aumentaram significativamente quando foram introduzidos os medicamentos, em comparação com o aconselhamento, considerando-se o mesmo número de sessões⁷(A).

Recomendação:

Recomenda-se a associação do aconselhamento mais tratamento medicamentoso, uma vez que há comprovação de resultados superiores nas taxas de cessação do tabagismo com esta associação.

6. O ACONSELHAMENTO REALIZADO POR MÉDICOS APRESENTA EFETIVIDADE DIFERENTE DAQUELE REALIZADO POR OUTROS PROFISSIONAIS DE SAÚDE?

Todo médico deve aconselhar firmemente seus pacientes fumantes a pararem de fumar, pois estudos de meta-análise comprovam que esse aconselhamento, mesmo breve, aumenta as taxas de cessação do tabagismo^{6,7,14}(A).

Meta-análise que envolveu 29 estudos e comparou a efetividade de intervenções fornecidas por diversos profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos, dentistas e conselheiros) com intervenções que constavam apenas de materiais de autoajuda ou mesmo sem a presença de nenhum profissional de saúde. As intervenções foram desenvolvidas por apenas um profissional de saúde ou por uma equipe multiprofissional. O resultado mostrou um importante incremento das taxas de cessação para o grupo que sofreu intervenção dos profissionais de saúde.

Quando os profissionais de saúde foram divididos em médicos e não-médicos, as taxas estimadas de cessação ficaram em 15,8% (OR 1,7) para os que sofreram intervenção com os não-médicos contra 19,9% (OR 2,2) para os que sofreram intervenção com os médicos. Para o autor, esses resultados sugerem que médicos e não-médicos apresentam uma efetiva similaridade no aconselhamento para cessação do tabagismo^{6,7}(A).

Porém, outro estudo de meta-análise, através de 37 ensaios clínicos randomizados, comparou a eficácia do aconselhamento oferecido por médicos, enfermeiros, dentistas e equipe multiprofissional. O resultado uni-variado mostrou que o aconselhamento dado por qualquer profissional de saúde aumenta as taxas de cessação do tabagismo. Porém, análise multivariada, revelou que as intervenções fornecidas por médicos foram mais efetivas, seguidas pelas intervenções da equipe multiprofissional, dentistas e enfermeiros⁸(A).

Recomendação:

Recomenda-se que o aconselhamento para cessação do tabagismo seja realizado por profissionais de saúde, especialmente médicos.

7. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO É EFETIVO NO TRATAMENTO DO TABAGISMO?

Sim. Para todo fumante acima de 18 anos, que consome mais de 10 cigarros/dia, interessado em parar de fumar. O uso de fármacos aumenta de 2 a 3 vezes a chance de sucesso de acordo com a medicação prescrita (tabela1)^{7,20}(A).

Tabela 1 Eficácia dos medicamentos para tratamento tabagismo (monoterapia)

Medicação	Razão de chance (odds ratio)	Taxa de abstinência seis meses
Goma de Nicotina ou pastilha	2,2 (1,5-3,2)	26,1(19,7-33,6)
Nicotina inalatória	2,1 (1,5-2,9)	24,8(19,1-31,6)
Spray nasal Nicotina	2,3 (1,7—3,0)	26,7(21,5-32,7)
Adesivos de nicotina	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)
Bupropiona	2,0 (1,8-2,2)	24,2 (22,2- 26,4)
Vareniclina	3,1 (2,5- 3,8)	33,2 (28,9-37,8)

Recomendação:

Recomenda-se o tratamento farmacológico para todo fumante acima de 18 anos, com consumo maior do que 10 cigarros/dia, sendo esta uma medida efetiva para cessação do tabagismo.

8. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NÃO ESTÁ BEM ESTABELECIDO EM FUMANTES COM QUAIS CARACTERÍSTICAS?

Em fumantes que consomem menos de 10 cigarros por dia, menores de 18 anos, usuários de outras formas de tabaco⁷(A).

9. COMO, QUANDO E EM QUE DOSES DEVEM SER PRESCRITOS OS MEDICAMENTOS QUE APRESENTAM EFICÁCIA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO?

Sempre que o paciente estiver motivado a parar de fumar de forma espontânea ou quando o médico conseguir motivá-lo a parar. Deve-se avaliar o grau de dependência a nicotina, saber sobre experiência pregressa com fármacos para tabagismo, e considerar a presença de co-morbidades. A prescrição deve considerar todos esses aspectos acrescidos das contraindicações, efeitos colaterais e precauções para o uso.

Adesivos de nicotina: - 21 mg; 14 mg; 7 mg em 24 h e 15 mg, 10 mg, 5 mg em 16 h.

A dose deve ser prescrita considerando consumo médio de cigarros/dia, variando de 14 mg a 21 mg/dia com o objetivo de controlar os sintomas de abstinência, podendo aumentar a dose a critério médico. A redução da dose deve ser realizada em intervalo de quatro a seis semanas, e o período total de uso deve ser de 6 a 14 semanas^{6,7,21}(A).

Goma de nicotina ou pastilhas – 4 mg e 2 mg.

Fumantes de 25 cigarros ou mais devem utilizar gomas ou pastilhas de 4 mg e fumantes de menos de 25 cigarros/dia devem utilizar gomas de 2 mg. As gomas devem ser consumidas a cada 1 ou 2 horas ao longo de 6 semanas, com redução do consumo progressiva até a 14ª semana^{6,7}(A). As gomas devem ser mascaradas lentamente por 30 minutos em substituição aos cigarros. Recomenda-se beber um gole de água antes de mascar para regularização do pH bucal e retiradas de resíduos alimentares que possam interferir na absorção da nicotina. As pastilhas devem ser movidas de um lado para o outro da boca, repetidamente, até que ela esteja totalmente dissolvida em 20 a 30 minutos. Não morder. Recomenda-se a cessação do tabagismo ao iniciar a terapia de reposição de nicotina (TRN), devido a risco de super-dosagem de nicotina.

Bupropiona – Comprimidos de 150 mg de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada.

Iniciar com 150 mg 1 vez ao dia. No 4º dia prescrever 150 mg 2 vezes. Prescrever usualmente por 12 semanas^{22,23}(A).

Vareniclina – Comprimidos de 0,5 e 1 mg de tartarato de vareniclina.

Iniciar com 0,5 mg 1 vez ao dia. No 4º dia prescrever 0,5 mg 2 vezes ao dia. No 7º dia prescrever 1 mg 2 vezes ao dia. Prescrever por 12 ou 24 semanas^{24,25}(A). A terapia com bupropiona e vareniclina não requer cessação imediata do tabagismo. Recomenda-se a interrupção do tabagismo a partir do 8º dia após o início desses medicamentos.

Embora não tenham aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para tratamento do tabagismo e provoquem muitos efeitos colaterais existem evidências científicas de que a nortriptilina²⁶(A) e clonidina²⁷(A) sejam superiores ao placebo no tratamento do tabagismo, podendo contribuir em situações em que não se pode utilizar os medicamentos considerados de primeira linha acima mencionado.

Clonidina – dose recomendada 0,1/dia – período de até 13 semanas, com aumento progressivo da dose e com redução progressiva antes da suspensão da dose para evitar efeito rebote, com crise de hipertensão e nervosismo.

Nortriptilina – dose recomendada 75 a 100 mg – por período de 6 a 13 semanas. A dose deve ser incrementada progressivamente e o paciente deve ser orientado a parar de fumar entre 2 a 3 semanas de uso.

Recomendação:

Recomenda-se que a escolha quanto à prescrição de medicamentos seja baseada no grau de dependência à nicotina, nas características individuais do paciente, incluindo co-morbidades, devendo-se também conhecer os efeitos adversos e contraindicações de cada fármaco. As doses utilizadas estão especificadas acima.

10. AS CONTRAINDICAÇÕES E OS EFEITOS COLATERAIS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA, BUPROPIONA E VARENICLINA INTERFEREM NA PRESCRIÇÃO DESTES MEDICAMENTOS?

Sim, as contraindicações e efeitos colaterais dos medicamentos para tratamento do tabagismo devem ser conhecidos e considerados na prescrição do fármaco^{6,7}(A).

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Adesivos de nicotina - Doenças dermatológicas que impeçam aplicação do adesivo (psoríase, dermatites de contato), período de 15 dias após episódio de infarto agudo do miocárdio, durante a gestação e amamentação.

Goma de nicotina - Incapacidade de mascar, úlcera péptica ativa, período de 15 dias após infarto agudo do miocárdio.

Pastilha de nicotina – úlcera péptica ativa, período de 15 dias após infarto agudo do miocárdio.

Bupropiona - Absoluta: risco de convulsão (antecedente de convulsão, epilepsia, convulsão febril na infância, anormalidades conhecidas no eletroencefalograma); alcoolismo; uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO); uso de outros medicamentos contendo bupropiona; doença cerebrovascular; tumor no sistema nervoso central, traumatismo craniano.

Precauções no uso - Pacientes diabéticos insulino-dependente, insuficiência hepática, hipertensão arterial não controlada. Uso de carbamezipina, cimetidina, barbitúricos, fenitoína, corticosteróides sistêmicos, teofilina, pseudoefedrina.

Vareniclina- absoluta – em pacientes com insuficiência renal terminal, grávidas e mulheres amamentando. Ajuste de dose em paciente com insuficiência renal grave (verificar tabela de ajuste).

Precaução no uso em pacientes com histórico de doenças psiquiátricas como depressão grave, transtorno bipolar, síndrome do pânico.

EFEITOS COLATERAIS

Adesivos de nicotina - Os efeitos adversos mais comumente referidos são prurido e vermelhidão no local de aplicação dos adesivos. O rodízio é aconselhável para contornar este problema. Alguns pacientes podem desencadear reações alérgicas à cola do adesivo, sendo necessária a suspensão da medicação.

Goma de nicotina - Dor epigástrica, náusea, dor na articulação temporomandibular. A mastigação de forma lenta é indicada para evitar estes problemas.

Pastilha de nicotina - Pode provocar sensação parestésica na língua e boca, dor epigástrica e náusea.

O excesso de nicotina pode determinar sintomas como enjojo, náusea, taquicardia, crise de hipertensão arterial - Esses sintomas podem ser ocasionados pelo uso de doses excessivas de reposição de nicotina ou pelo uso concomitante de cigarros com adesivos e gomas.

Bupropiona - Os efeitos colaterais mais habitualmente referidos são: boca seca, insônia (sono entrecortado) e constipação intestinal. A insônia, na maioria dos casos, regride até a 4ª semana do uso. Para alívio ou prevenção da insônia recomenda-se o uso da primeira dose da medicação pela manhã e a segunda dose 8 horas após, evitando ingestão noturna para não agravar a insônia. Outros efeitos referidos em menor proporção são: dor epigástrica; tontura; tremores e taquicardia. A maioria dos efeitos não requer a suspensão do tratamento, muitas vezes ajuste da dose é suficiente para manuseio do problema.

A associação de bupropiona com reposição de nicotina, principalmente adesivos, pode elevar a pressão arterial; por esta razão, deve-se avaliar a pressão arterial em todas as consultas.

Vareniclina - O efeito colateral mais esperado com uso desta substância é a náusea (30% dos pacientes). Este efeito é minimizado ingerindo a medicação após refeições e com um copo cheio de água. Menos de 3% dos pacientes suspendem a medicação por este efeito. Outros efeitos referidos em menor proporção são: insônia, sonhos anormais (lembança dos sonhos e conteúdo real) e flatulência, que em algumas circunstâncias necessitam de redução da dose (1 mg/dia), mas raramente determinam suspensão da medicação.

Recomendação:

Recomenda-se o conhecimento, por parte do profissional de saúde, das contraindicações e efeitos adversos dos medicamentos.

11. A ASSOCIAÇÃO DE MEDICAMENTOS É MAIS EFICAZ QUE A MONOTERAPIA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO?

O número de estudos que comparou os efeitos da monoterapia e da terapia combinada é pequeno e, portanto, as evidências são insuficientes para recomendação do uso da terapia combinada^{6,7(A)}^{28(B)}^{29(D)}. Entretanto, entre as medicações de primeira linha existem evidências que as combinações são efetivas quando comparadas a placebo e podem ser consideradas no tratamento do tabagismo. As combinações que se mostraram efetivas foram o uso prolongado de adesivos de nicotina (>14 semanas) + outra forma de reposição de nicotina (goma ou spray) e adesivo de nicotina + inaladores de nicotina^{30,31(A)}.

Há relato da associação de inaladores de nicotina e bupropiona^{32(A)}. O uso de adesivo de nicotina + bupropiona é a única associação aprovada pelo FDA^{6,7,23(A)}^{29(D)}. Alguns estudos sugerem que a combinação de medicações pode ser utilizada para melhorar o controle dos sintomas de abstinência; entretanto, devem ser levados em consideração o aumento dos efeitos adversos, a preferência do paciente e o aumento do custo do tratamento^{7(A)}.

Recomendação:

A eficácia da associação de medicamentos no tratamento da cessação do tabagismo ainda não foi comparada de maneira consistente ao tratamento monoterápico. Pode ser utilizada em casos especiais, devendo ser considerado o aumento de efeito adverso.

12. A EXTENSÃO DO TRATAMENTO DE TABAGISMO ALÉM DE 12 SEMANAS TRAZ BENEFÍCIOS ADICIONAIS NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO?

A suspensão da medicação após as 12 semanas de tratamento é a conduta recomendada. Entretanto, fumantes que referem sintomas de abstinência persistentes e/ou que apresentaram recaída após suspensão da medicação em tratamentos anteriores podem obter benefícios do uso prolongado de medicações. O uso prolongado de goma de nicotina (> 6 meses) parece ser mais eficaz que o uso no período recomendado (12 semanas) e não está associado com risco conhecido à saúde ou desenvolvimento de dependência^{33(B)}^{34,35(A)}. Além disso, alguns estudos com uso de bupropiona, vareniclina e algumas formas de TRN durante períodos > 6 meses^{25,36,37(A)}, mostram benefícios; entretanto, há necessidade de estudos adicionais para avaliar a eficácia da terapia estendida^{6,7(A)}.

Recomendação:

Recomenda-se que o tratamento medicamentoso seja utilizado durante 12 semanas, e em seguida, suspenso. Pacientes com sintomas de abstinência persistentes e/ou recaída pós suspensão do tratamento podem se beneficiar do uso prolongado das medicações.

13. O TRATAMENTO PARA CESSAÇÃO DO TABAGISMO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA DEVE SER DIFERENTE DO REALIZADO EM OUTROS FUMANTES?

O tratamento do tabagismo em pacientes com doenças relacionados ao tabaco deve seguir a recomendação para a população geral. Entretanto, a presença destas co-morbidades geralmente está associada com alta dependência à nicotina e, portanto, deve-se considerar abordagem comportamental e medicamentosa mais intensiva. Estes pacientes podem ser motivados por meio do esclarecimento sobre a associação destas doenças com a dependência da nicotina e sobre os benefícios obtidos na evolução da doença e resposta ao tratamento com a cessação. Devem também ser esclarecidos que cessar o tabagismo é uma emergência nestes casos. No caso da DPOC, a cessação do tabagismo é a única intervenção que diminui a progressão da doença^{6,7,38(A)}. A presença dessas patologias são janelas de oportunidades para abordagem do tabagismo e estímulo para cessação, a integração do tratamento do tabagismo no manejo da doença de base é muito importante nestes pacientes.

Recomendação:

Recomenda-se o tratamento do tabagismo para pacientes com DPOC e CA de pulmão da mesma forma que para a população em geral. Destaca-se que para a população de pacientes com DPOC, cessar o tabagismo é a única intervenção que diminui a progressão da doença.

14. A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO TABAGISMO É DIFERENTE ENTRE HOMENS E MULHERES?

O receio do ganho ponderal e a presença de depressão são obstáculos referidos para cessação do tabagismo em mulheres. Por outro lado, elas podem ser motivadas pelo impacto positivo da cessação na fertilidade e para o feto em caso de gravidez, no aspecto físico e na prevenção da menopausa precoce e da osteoporose. Portanto, estes aspectos devem ser abordados durante a intervenção em pacientes do gênero feminino. Por outro lado, as mulheres procuram auxílio para cessação mais frequentemente que os homens^{39(B)}. Os estudos mostram que elas se beneficiam das mesmas intervenções que os homens^{40(A)} mas algumas informações sugerem que a TRN pode ser menos efetiva em mulheres^{6,7,41(A)}. Assim, as outras medicações de primeira linha devem ser consideradas no tratamento das mulheres^{29(D)}.

Recomendação:

Homens e mulheres se beneficiam das mesmas intervenções no tratamento do tabagismo, salvo características individuais que devem ser consideradas.

15. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM EVENTOS CARDIOVASCULARES CRÔNICOS E/OU AGUDOS DEVE SER DIFERENTE DO REALIZADO EM OUTROS FUMANTES?

Não, o tratamento destes pacientes deve seguir as recomendações gerais para o uso de tratamento farmacológico. O uso da TRN foi questionado inicialmente, mas estudos recentes mostram que não há evidências de aumento do risco cardiovascular com o uso da medicação^{42,43}(A)^{44,45}(B)⁴⁶⁻⁴⁸(D). Esta informação deve ser discutida com o fumante e individualizada, porque a recomendação de precaução no uso de TRN em pacientes portadores de condições cardiovasculares específicas, como período pós-infarto imediato (duas semanas), com arritmias graves e com angina instável está mantida nas informações sobre o produto^{6,7}(A)²⁹(D).

Recomendação:

Recomenda-se o mesmo tratamento farmacológico em indivíduos com eventos cardiovasculares crônicos e/ou agudos, exceto no período pós infarto imediato (2 semanas), presença de arritmias graves e angina instável, onde deve haver precaução na utilização de TRN.

16. QUAL A ABORDAGEM PARA A CESSAÇÃO DO TABAGISMO DEVE SER RECOMENDADA PARA OS ADOLESCENTES?

O aconselhamento é a abordagem que parece ser a mais efetiva nesta população^{6,7}(A), mas as taxas absolutas de cessação ainda são muito baixas. Na avaliação de sete estudos que comparam aconselhamento versus cuidados habituais mostrou que o aconselhamento duplicou a taxa de abstinência a longo prazo quando comparada ao tratamento usual, mas as taxas de cessação absolutas foram muito baixas. Considerou-se tratamento usual, aconselhamento breve e uso de materiais informativos. Esses dados comprovam que esta estratégia precisa ser revista e otimizada nesta sub-população.

Tabela 2 Meta-análise (2008): Efetividade e coeficientes estimados de abstinência para as intervenções de aconselhamento para adolescentes fumantes (n = 7 estudos)

Adolescentes Fumantes	Nº de grupos	Odds ratio estimado (IC 95%)	Coefficiente estimado de abstinência (IC 95%)
Cuidados Habituais	7	1,0	6,7
Aconselhamento	7	1,8 (1,1–3,0)	11,6 (7,5–17,5)

O conteúdo do aconselhamento deve envolver esforços para aumentar a motivação ao abandono do tabagismo, estabelecer metas, treinamento de habilidades para solução de problemas e prevenção de recaída.

No uso de medicação no tratamento do tabagismo do adolescente, embora a TRN se mostre seguro, as taxas de cessação a longo prazo não são otimizadas. Há pouca evidência que TRN e bupropiona aumentem as taxas de cessação a longo prazo entre os adolescentes e por isso, não é recomendado⁴⁹⁻⁵¹(A).

A avaliação dos programas de prevenção do tabagismo em adolescentes adotados em alguns países também não tem apresentados resultados satisfatórios, pois observa-se aumento da prevalência do tabagismo entre os jovens⁵²(B).

A recomendação para cessação do tabagismo em adolescentes está centralizada no aconselhamento, que parece ser a abordagem mais efetiva nesta faixa etária.

17. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TABAGISMO DEVE SER DIFERENTE EM GESTANTES?

Sim. Toda gestante deve parar de fumar devido aos riscos do tabagismo para o feto e para ela mesma. A fumaça de qualquer derivado de tabaco possui cerca de 4.720 substâncias. Muitas dessas substâncias, em especial a nicotina e o monóxido de carbono, contribuem para danos reprodutivos, tais como aborto, parto prematuro, vasoconstricção placentária, baixo peso ao nascer, síndrome da morte súbita infantil, etc⁵³⁻⁵⁵(D).

Devido a seu fator vasoconstrictivo, a nicotina pode levar à insuficiência útero-placentária, produzindo neurotoxicidade fetal, resultando em retardo do desenvolvimento cerebral, inibindo a maturação pulmonar e aumentando o risco da síndrome da morte súbita infantil. Essas conclusões foram baseadas em estudos animais, já que existem insuficientes estudos em humanos usando nicotina em gestantes fumantes^{6,7}(A).

Além da nicotina, o monóxido de carbono (CO), presente na fumaça do cigarro, e outros derivados do tabaco, aumentam o risco do desenvolvimento desses danos, devido à presença de carboxihemoglobina no sangue. A carboxihemoglobina é resultante da combinação do CO com a hemoglobina, e sua concentração pode atingir a 7% a 9% no sangue de gestantes fumantes, enquanto que nas não-fumantes atinge apenas 1%⁵⁴(D). Alguns estudos sobre breve exposição a adesivos transdérmicos de nicotina ou goma de mascar de nicotina demonstraram pequenos efeitos hemodinâmicos na gestante e no feto, geralmente menor do que se estivessem fumando. Estudo de meta-análise encontrou três estudos randomizados controlados que utilizaram terapia de reposição de nicotina (TRN) em grávidas fumantes^{6,7}(A). Dois deles não demonstraram diferenças significativas nas taxas de cessação do tabagismo entre as que receberam adesivos transdérmicos de nicotina de 15mg em 16h, com posterior redução para 10 mg/16h, e as que não receberam essa medicação^{56,57}(A). O terceiro estudo foi suspenso antes do tempo previsto devido a sérios efeitos adversos, especialmente parto prematuro, que ocorreram no grupo de gestantes que receberam TRN. Nesse estudo, as mulheres grávidas foram randomizadas em dois grupos: um recebeu apenas terapia cognitivo-comportamental (TCC), e o outro recebeu TCC + TRN. No segundo grupo, as mulheres puderam optar entre adesivo transdérmico de nicotina, goma de mascar de nicotina, pastilha de nicotina, ou não receber nenhuma TRN. As doses foram ajustadas de acordo com o número de cigarros fumados por dia, no início do estudo. Os resultados mostraram que as mulheres do grupo TCC + TRN estavam quase três vezes mais passíveis de parar de fumar durante a gestação, porém os efeitos adversos ocorreram em 30% do grupo que recebeu TRN contra 17% do que não recebeu TRN. O estudo foi suspenso, mas não ficou claro se os efeitos adversos foram consequência do uso de TRN⁵⁸(A).

Por conta desses resultados, a meta-análise decidiu não fazer nenhuma recomendação a respeito do uso de medicação no tratamento do tabagismo em gestantes fumantes. Devido às evidências inconclusivas sobre o aumento das taxas de cessação do tabagismo, ao usar TRN, o médico deverá avaliar o risco-benefício de seu uso, levando-se em consideração que a TRN expõe a gestante fumante à nicotina, enquanto que o tabagismo a expõe à nicotina, monóxido de carbono e a mais de 4.000 substâncias, muitas delas tóxicas à mulher e ao feto.

O uso de bupropiona, vareniclina, nortriptilina e clonidina está inteiramente contraindicado em gestantes⁷(A)¹⁶(D).

Recomendação:

Não há recomendação a respeito do uso de TRN para cessação do tabagismo em gestantes fumantes, cabendo ao médico assistente avaliar o risco-benefício da utilização do TRN. O uso de bupropiona, vareniclina, nortriptilina e clonidina estão contraindicados na gestação.

18. O TRATAMENTO DO TABAGISMO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS DEVE SER DIFERENTE DO REALIZADO EM OUTROS FUMANTES?

Não, embora os pacientes com transtornos psiquiátricos e dependência de outras substâncias apresentem alta prevalência de tabagismo, dependência da nicotina elevada e maior risco de recaída, os estudos mostram que as variáveis que afetam a cessação e a taxa de abstinência são similares àquelas verificadas na população geral. Estudos recentes confirmam as recomendações existentes, segundo as quais pacientes com transtornos mentais e dependentes de álcool devem receber o tratamento para cessação do tabagismo recomendado para a população geral^{59-61(A)}^{28(B)}^{62(D)}. Além disso, sugerem que a abordagem do tabagismo durante o tratamento de outras dependências aumenta, e não diminui a sobriedade relativa à condição de base em longo prazo^{63(A)}. Entretanto, é muito importante o diagnóstico e tratamento dos transtornos psiquiátricos concomitantes com especial atenção durante o tratamento com vareniclina o qual pode estar associado a humor depressivo, agitação e ideação ou comportamento suicida^{7,64(A)}^{29(D)}.

Recomendação:

O tratamento para cessação do tabagismo em pacientes com transtornos psiquiátricos deve ser o mesmo recomendado para a população geral. Ressalta-se a importância do tratamento dos distúrbios concomitantes e atenção à interação medicamentosa.

19. PROGRAMAS DE CESSAÇÃO DO TABAGISMO INTRA-HOSPITALARES SÃO EFETIVOS?

Sim, a revisão sistemática de 17 de estudos^{65(A)} revelou que a intervenção no paciente hospitalizado e acompanhado no pós-alta, independente da patologia que motivou a internação, esta associado com alta taxa de cessação do tabagismo comparada com grupos controle (razão de chance 1,65 IC 1,44 - 1,9). Esta revisão destaca alguns aspectos: o seguimento pós alta parece ser o componente efetivo da intervenção; o uso de TRN e bupropiona são seguros nos pacientes hospitalizados que apresentam sintomas de abstinência e os resultados são semelhantes ao uso em populações ambulatoriais.

O modelo de intervenção ideal associa aconselhamento e medicação^{66(A)}.

A sugestão para intervenção hospitalar é:

- Pergunte ao paciente se ele é fumante e documente a situação: fumante, nunca fumante, ex-fumante;
- Se o paciente for fumante registre o diagnóstico CID 10 – 17,2;
- Promover aconselhamento e medicação para ajudar os pacientes a manter abstinência;
- Prover acompanhamento pós-alta com assistência ao paciente antes de completar um mês da alta;
- Os hospitais devem ser ambientes totalmente livres do tabaco, criando uma oportunidade de cessação do tabagismo nos pacientes hospitalizados.

Recomendação:

A intervenção terapêutica (aconselhamento+medicação) para cessação do tabagismo no paciente hospitalizado demonstrou alta taxa de cessação do tabagismo, sendo importante a sua realização durante o período de internação, associado a seguimento após a alta hospitalar.

20. O TRATAMENTO DO TABAGISMO, MESMO COM UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS, É MAIS CUSTO-EFETIVO DO QUE O TRATAMENTO DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO TABACO?

Sim. Um adequado tratamento do tabagismo (abordagem + medicamentos) é mais custo-efetivo do que o tratamento das doenças tabaco-relacionadas^{6,7}(A).

Estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que o custo por ano de vida salva do tratamento do tabagismo foi estimado em U\$ 3.539,00, valor menor se comparado a um rastreamento para hipertensão arterial em homens entre 45 a 54 anos (U\$ 5.200,00) e para exames preventivos de colo de útero em mulheres entre 34 a 39 anos (U\$ 4.100,00)^{6,7}(A).

No Brasil, temos dados que demonstram que os custos ao Sistema Único de Saúde (SUS) referentes ao tratamento das principais doenças tabaco-relacionadas (câncer, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias) são da ordem de R\$ 338.692.516,02, em 2005⁶⁷(D).

Enquanto isso, o Ministério da Saúde gastou R\$ 21.123.032,98 na compra de medicamentos (adesivo transdérmico de nicotina 21, 14 e 7 mg; goma de mascar de nicotina 2 mg; cloridrato de bupropiona 150mg) disponíveis no SUS em 2006⁶⁸(D).

Outra pesquisa recente realizada em nosso país encontrou um investimento financeiro da ordem de R\$ 428,00 por pessoa no tratamento do tabagismo em um ano, no Sistema Único de Saúde (SUS), utilizando abordagem e os medicamentos já citados. Enquanto isso, em igual período de tempo, o tratamento das seguintes doenças tabaco-relacionadas custaram ao SUS:

- Infarto Agudo do Miocárdio (IAM): R\$ 8.074,00 por pessoa (cerca de 20 vezes o custo do tratamento do tabagismo);
- Doença Isquêmica Coronariana (DIC): R\$ 1.848,32 por pessoa (cerca de 5 vezes o custo do tratamento do tabagismo).
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): R\$ 4.740,73 por pessoa (11 vezes o custo do tratamento do tabagismo).
- Câncer de Pulmão: R\$ 4.201,28 por pessoa (cerca de 10 vezes o custo do tratamento do tabagismo).
- Acidente Vascular Cerebral (AVC) – evento agudo: R\$ 3.336,95 por pessoa (cerca de 8 vezes o custo do tratamento do tabagismo).
- Acidente Vascular Cerebral (AVC) – reabilitação: R\$ 1.868,87 por pessoa (cerca de 5 vezes o custo do tratamento do tabagismo).

A pesquisa apontou também que o Brasil gastou em 2004 cerca de R\$ 1 bilhão com IAM, DIC, DPOC, Câncer de pulmão e AVC, sendo que R\$ 500 milhões estão relacionados diretamente com o tratamento dessas doenças em indivíduos fumantes.

O autor informa que os custos acima citados podem chegar ao dobro no sistema suplementar de saúde através dos planos de saúde, pois os procedimentos pagos pelo SUS, em geral, apresentam um valor abaixo daquele que é pago pela operadora do plano de saúde. Dessa forma, ele conclui que o apoio ao tratamento do tabagismo, seja no sistema público, ou suplementar de saúde ou até em empresas privadas, é a medida mais custo-efetiva para reduzir os custos do tabagismo no Brasil⁶⁹(B).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Report on the global tobacco epidemic 2008: the MPOWER Package. Geneva: WHO, 2008.
2. Viegas CAA, editor. Tabagismo: do diagnóstico à saúde pública. São Paulo: Atheneu, 2007.
3. World Health Organization. International statistical of diseases and related health problem. Geneva: WHO, 1992.
4. World Health Organization. Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence. Geneva: WHO, 2003.
5. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. *J National Cancer Inst* 1997;89:1852-67.
6. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
7. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.
8. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of Tobacco Counseling by Health Care Providers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2012-22.
9. DiClemente CC, Prochaska JO, Gilberini M. Self-efficacy and the stages of self-change in smoking. *Cognit Ther Res* 1985;9:181-200.
10. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989;12:159-82.
11. Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira R, et al. Abuso e dependência: nicotina. In: Jatene F, et al, coordenadores. *Diretrizes*. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Brasília, DF: Conselho Federal de Medicina, 2003. v. 2, p. 97-110.
12. Gilbert DG, Crauthers DM, Mooney DK, McClernon FJ, Jensen RA. Effects of monetary contingencies on smoking relapse: influences of trait depression, personality and habitual nicotine intake. *Exp. Clin Psychopharmacol* 1999;7:174-81.
13. Stead L, Pereira R, Lancaster T. Telephone counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002850.
14. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165.
15. Rice V, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001188.
16. Instituto Nacional de Câncer. Consenso sobre abordagem e tratamento do fumante. Rio de Janeiro: Inca, 2001.

17. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Resp J* 2007;29:390-417.
18. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD0011202.
19. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*,2008;(4):CD001007.
20. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
21. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
22. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
23. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
24. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
25. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
26. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005;7:491-9.
27. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NT. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(3):CD000058.
28. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Annals of Internal Medicine* 2006;145:845-56.
29. Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Diretrizes para Cessaçao do Tabagismo - 2008. *J Bras Pneumol* 2008;34:845-80.
30. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. icotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318:285-8.
31. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160:3128-34.

32. Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. *Mayo Clin Proc* 2007;82:186-95.
33. Hughes JR, Wadland WC, Fenwick JW, Lewis J, Bickel WK. Effect of cost on the self-administration and efficacy of nicotine gum: a preliminary study. *Prev Med* 1991;20:486-96.
34. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *Chest* 1996;109:438-45.
35. Nides MA, Rakos RE, Gonzales D, Murray RP, Tashkin DP, Bjornson-Benson WM, et al. Predictors of initial smoking cessation and relapse through the first 2 years of the Lung Health Study. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:60-9.
36. Covey LS, Glassman AH, Jiang H, Fried J, Masmela J, LoDuca C, et al. A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse. *Addiction* 2007;102:1292-302.
37. Killen JD, Fortmann SP, Murphy GM Jr, Hayward C, Arredondo C, Cromp D, et al. Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:286-94.
38. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
39. Zhu S, Melcer T, Sun J, Rosbrook B, Pierce JP. Smoking cessation with and without assistance: a population-based analysis. *Am J Prev Med* 2000;18:305-11.
40. Munafò M, Bradburn M, Bowes L, David S. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2004;6:769-76.
41. Perkins KA, Scott MA. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1245-50.
42. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
43. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-95.
44. Hausteil KO, Krause J, Hausteil H, Rasmussen T, Cort N. Effects of cigarette smoking or nicotine replacement on cardiovascular risk factors and parameters of haemorrhology. *J Intern Med* 2002;252:130-9
45. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;95:976-8.

46. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-31.
47. Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and nicotine and non-nicotine replacement therapies. *Heart Dis* 2001;3:365-77.
48. McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction* 2001;96:1547-51.
49. Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2003;5:515-26.
50. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005;115:e407-14.
51. Niederhofer H, Huber M. Bupropion may support psychosocial treatment of nicotine-dependent adolescents: preliminary results. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1524-8.
52. Curry SJ, Emery S, Sporer AK, Mermelstein R, Flay BR, Berbaum M, et al. A national survey of tobacco cessation programs for youths. *Am J Public Health* 2007;97:171-7
53. ACOG Committee on Health Care for Underserved Women; ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Number 316, October 2005. Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:883-8.
54. Rosemberg J. Nicotina: droga universal. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2004 acesso em 22 abr. 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf>.
55. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
56. Kapur B, Hackman R, Selby P, Klein J, Koren G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001;62:274-8.
57. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-71.
58. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007;33:297-305.
59. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, Rosen AB, Meisner M, Humfleet GL, Gorecki JA. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006;96:1808-14.
60. Prochaska JJ, Hall SM, Tsoh JY, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, et al. Treating tobacco dependence in clinically depressed smokers: effect of smoking cessation on mental health functioning. *Am J Public Health* 2008;98:446-8.

61. Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:657-63.
62. el-Guebaly N, Cathcart J, Currie S, Brown D, Gloster S. Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:1166-7063.
63. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1144-56.
64. Burgess ES, Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, et al. Patterns of change in depressive symptoms during smoking cessation: who's at risk for relapse? *J Consult Clin Psychol* 2002;70:356-61.
65. Rigotti N, Munafo M, Stead L. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001837.
66. Molyneux A, Lewis S, Leivers U, Anderton A, Antoniak M, Brackenridge A, et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counseling, brief counseling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax* 2003;58:484-8.
67. Pinto MFT. Custos de doenças tabaco-relacionadas. Uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado] - Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
68. Ministério da Saúde. Demonstrativo do custo dos medicamentos do programa nacional de controle do tabagismo em 2006. Brasília, DF: O Ministério, 2006.
69. Araújo AJ. *Custo-efetividade de intervenções de controle do tabaco no Brasil*. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Engenharia de Produção] - Coordenação de Programas de Pós Graduação (COPPE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008. p 182 acesso em 22 abr. 2009. Disponível em: http://www.4shared.com/file/94307632/6017b907/tese_doutorado_albertocoppe2008.html

ISBN 978-85-63059-02-4



9 788563 059024

Organização:

Apoio:



Brasil