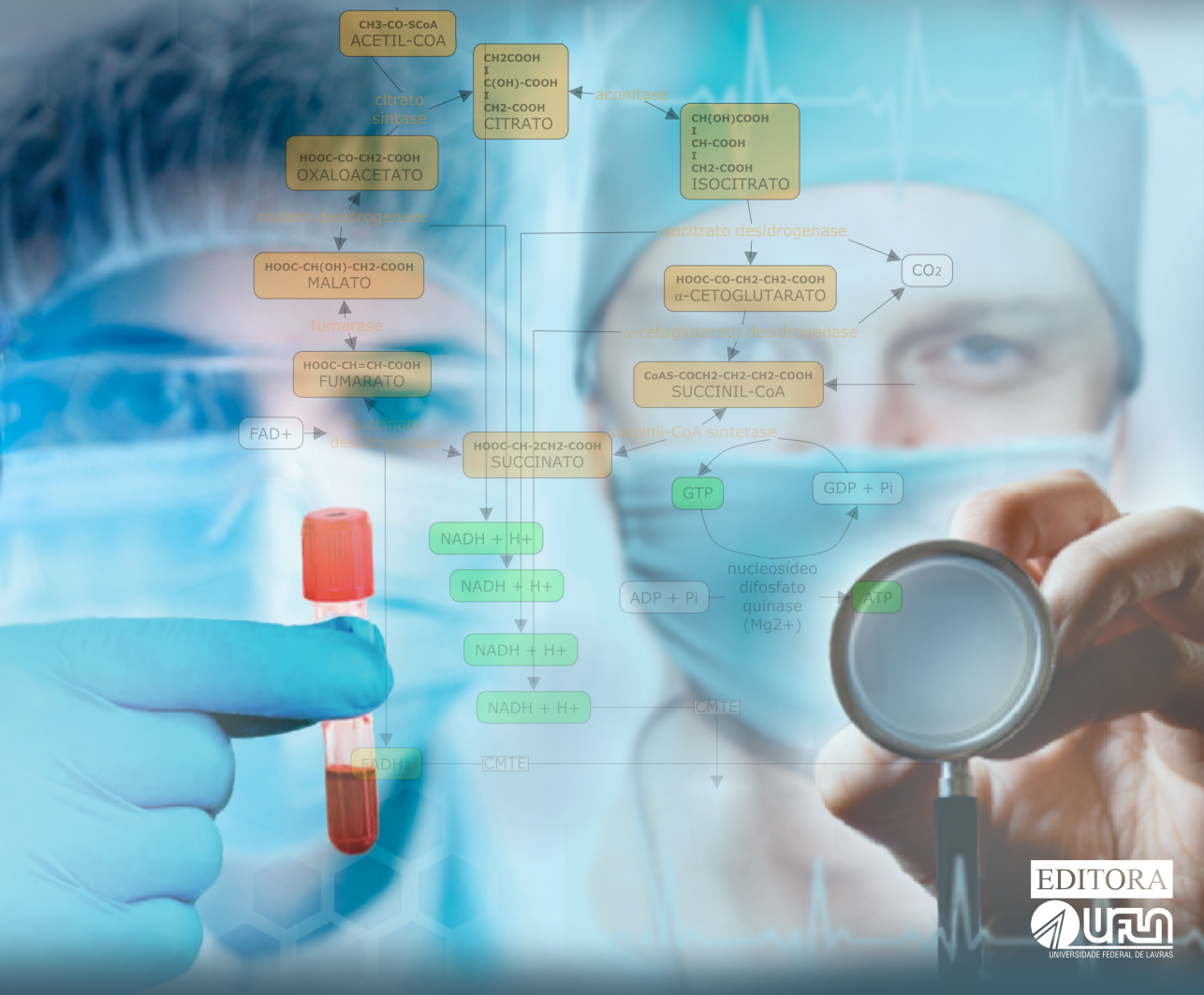
Chrystian Araujo Pereira
Organizador

BIOQUÍMICA em casos clínicos



EDITORA UFLA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS

BIOQUÍMICA
em casos clínicos

Chrystian Araujo Pereira
Organizador

BIOQUÍMICA
em casos clínicos

EDITORA UFLA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS

Lavras - MG
2024

© Editora UFLA 2024 by Chrystian Araujo Pereira (Organizador).
Este livro é de uso livre e gratuito e pode ser copiado na íntegra ou em partes, desde que se cite a fonte. Qualquer dúvida ou informações, entre em contato conosco pelo e-mail: editora@editora.ufla.br
O conteúdo desta obra, além de autorizações relacionadas à permissão de uso de imagens e/ou textos de outro(s) autor(es), é de inteira responsabilidade do(s) autor(es) e/ou organizador(es).
Direitos de publicação reservados à Editora UFLA.
Impresso no Brasil - ISBN: 978-85-8127-173-6

UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS
Reitor: João Chrysostomo de Resende Júnior
Vice-Reitor: João Cândido de Souza
Pró-Reitor de Pesquisa: Luciano José Pereira

CONSELHO EDITORIAL
Flávio Monteiro de Oliveira (Presidente), Patrícia Carvalho de Morais (Vice-Presidente), Andreia da Silva Coutinho, Camila Souza de Oliveira Guimarães, Dalyse Toledo Castanheira, Eliza Maria Ferreira, Fernanda Gomes e Souza Borges, Giancarla Aparecida Botelho Santos, Giovanna Rodrigues Cabral, Ilsa do Carmo Vieira Goulart, Maria das Graças Cardoso, Michael Silveira Thebaldi, Patrícia Aparecida Ferreira, Robson André Armindo, Roney Alves da Rocha, Rony Antônio Ferreira, Suely de Fátima Costa, Zuy Maria Magriotis

EXPEDIENTE EDITORA UFLA

Flávio Monteiro de Oliveira (Diretor)
Damiana Joana Geraldo Souza
Elisângela Quintela Torquato
Guilherme Hermes de Ataíde
Késia Portela de Assis
Patrícia Carvalho de Morais (Vice-Diretora)
Renata de Lima Rezende
Marco Aurélio Costa Santiago
Vítor Lúcio da Silva Naves
Walquíria Pinheiro Lima Bello

Revisão de português: Trindade Monografias & Edições
Revisão de referências: Armazém das Palavras

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Bioquímica em casos clínicos [livro eletrônico] / organizador Chrystian Araujo Pereira. -- Lavras, MG : Editora UFLA, 2024.
PDF

ISBN 978-85-8127-173-6

1. Medicina e saúde 2. Bioquímica 3. Bioquímica clínica I. Pereira, Chrystian Araujo.

24-203366 CDD-572

EDITORA UFLA
Campus Universitário da UFLA, Andar Térreo do Centro de Eventos, Cx. Postal 3037,
CEP 37200-900 - Lavras/MG, Tel: (35) 3829-1532 - (35) 3829-1551
E-mail: editora@ufla.br, Homepage: www.editora.ufla.br

Agradecimentos

Aos colegas de trabalho e estudantes da UFJF, UFLA, IFSULDEMINAS e UFTM, com os quais convivi nesses 26 anos de docência, pela troca de experiências e aprendizados.

Aos demais autores do livro, pela confiança, disponibilidade e empenho na execução deste projeto.

Aos membros docentes e discentes do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD$^+$/UFLA), por acreditarem na ideia e conduzirem este e outros projetos com imensa dedicação e ao mesmo tempo com igual leveza.

À UFLA, pelo apoio institucional ao NAD$^+$/UFLA, particularmente na forma de auxílio financeiro com bolsas de estudos vinculadas ao Programa de Apoio à Produção de Material Didático (PROMAD/UFLA).

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio, carinho e presença em todos os momentos.

Dedicatória

Aos meus maiores incentivadores, razões da minha existência e parceiros nesta aventura chamada vida: Luciana, Bento e “Gato”. Amo vocês, não só enquanto eu respirar!

Apresentação

Atualmente há escassez de livros didáticos em português com abordagem contextualizada dos conteúdos de Bioquímica (Básica, Metabólica e Clínica) na forma de casos clínicos simulados. Nesse sentido, o livro "BIOQUÍMICA em casos clínicos" apresenta a divisão dos conteúdos em casos clínicos, com alguns diferenciais a destacar:

a) padronização das informações dos casos em doze tópicos (Apresentação, Objetivos, Exames Complementares, Conhecimentos Prévios ou Simultâneos, Informações Bioquímico-Metabólicas, Perguntas, Discussão das Respostas, Fisiopatologia, Correlações Clínico-Metabólico-Laboratoriais, Epidemiologia e Avanços, Clínica: Tratamento e Diagnóstico);

b) levantamento bibliográfico atualizado e pautado nas melhores evidências disponíveis no momento (livros didáticos, artigos científicos, diretrizes, consensos, manuais de orientação, protocolos e outras literaturas de natureza técnico-científica de fontes fidedignas nacionais e internacionais);

c) contextualização dos assuntos teóricos em situações clínicas práticas, propiciando a aplicação do conteúdo e a compreensão do seu significado e utilidade na vida real e em futuro exercício profissional;

d) leitura fluída e independente entre os casos e organização sistemática dos conteúdos com a mescla de texto e imagens (figuras, tabelas, fluxogramas e outros);

e) consolidação de conteúdos de disciplinas distintas (Bioquímica Básica, Bioquímica Metabólica e Bioquímica Clínica) em um único material, com foco na contextualização e aplicação prática da teoria;

f) enfoque na análise e avaliação de correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial;

g) possibilidade de simulação de situações-problemas que serão vivenciadas pelo estudante em seu exercício profissional;

h) potencial de utilização por estudantes de Graduação e Pós-Graduação de diversas áreas da Saúde, bem como material de apoio para docentes e profissionais liberais.

Introdução

O livro “BIOQUÍMICA em casos clínicos” tem como objetivo principal a otimização do processo ensino-aprendizagem dos conteúdos de Bioquímica Básica, Bioquímica Metabólica e Bioquímica Clínica reunidos em um único material e abordados de maneira simultânea e multidisciplinar.

Para tanto, o material foi elaborado na forma de casos, contemplando situações clínicas diversas e seus respectivos focos bioquímico-metabólicos.

Todos os casos clínicos seguem uma padronização das informações em doze tópicos (Apresentação, Objetivos, Exames Complementares, Conhecimentos Prévios ou Simultâneos, Informações Bioquímico-Metabólicas, Perguntas, Discussão das Respostas, Fisiopatologia, Correlações Clínico-Metabólico-Laboratoriais, Epidemiologia e Avanços, Clínica: Tratamento e Diagnóstico).

Desta forma, espera-se contribuir na formação acadêmica de profissionais de saúde, apresentando a possibilidade de simulação de situações-problemas que serão vivenciadas em seu exercício profissional.

Sumário

Caso 1 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
Tema Central: Homeostase Ácido-Base ____ 10

Caso 2 - Doença Renal Crônica (DRC)
Tema Central: Avaliação Laboratorial da Função Renal ____ 26

Caso 3 - Hipercalemia
Tema Central: Equilíbrio Hidroeletrolítico ____ 48

Caso 4 - Anemia de Doença Crônica
Tema Central: Proteínas Plasmáticas ____ 67

Caso 5 - Histoplasmose
Tema Central: Enzimas ____ 88

Caso 6 - Câncer Colorretal
Tema Central: Bioenergética e Oxidações Biológicas ____ 100

Caso 7 - Toxoplasmose
Tema Central: Nucleotídeos ____ 114

Caso 8 - Anemia Falciforme
Tema Central: Ácidos Nucleicos ____ 125

Caso 9 - Síndrome da Fermentação Intestinal
Tema Central: Carboidratos ____ 145

Caso 10 - Glicogenose (Doença de McArdle)
Tema Central: Carboidratos – Doenças Metabólicas ____ 161

Caso 11 - Artrite Gotosa Aguda
Tema Central: Nucleotídeos – Doenças Metabólicas ____ 182

Caso 12 - Rabdomiólise
Tema Central: Lipídeos ____ 209

Caso 13 - Aterosclerose
Tema Central: Lipoproteínas Plasmáticas ____ 225

Caso 14 - Encefalopatia Hepática
Tema Central: Metabolismo de Aminoácidos ____ 236

Caso 15 - Infarto Agudo do Miocárdio
Tema Central: Enzimologia Clínica ____ 253

Sumário

Caso 16 - Anorexia Nervosa
Tema Central: Inter-relações Metabólicas ____ 271

Caso 17 - Diabetes Mellitus tipo 1
Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo ____ 288

Caso 18 - Hipertireoidismo
Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo ____ 304

Caso 19 - Hipoparatireoidismo
Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo ____ 317

Caso 20 - Diabetes Gestacional
Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo ____ 329

Caso 21 - Doença de Wilson
Tema Central: Avaliação Laboratorial da Função Hepática ____ 345

Caso 22 - Choque
Tema Central: Homeostase Ácido-Base ____ 363

Caso 23 - Pielonefrite Aguda
Tema Central: Avaliação Laboratorial da Função Renal ____ 381

Caso 24 - Diabetes Mellitus tipo 2
Tema Central: Homeostase Ácido-Base ____ 398

Informações dos autores ____ 415

Tema Central: Homeostase Ácido-Base

Caso 1

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Elaboração: Gabriel Augusto Nava Taveira

Revisão: Ana Karen Alves

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem de 57 anos dá entrada no hospital com queixa de falta de ar e com as pontas dos dedos, os lábios e as mucosas com coloração roxa. Ao decorrer da anamnese, o médico questionou se o cansaço do paciente teve início de forma repentina ou se esse sintoma já era comum há mais tempo. Nesse momento, com certa dificuldade ele responde que esse sintoma já o acompanhava há alguns anos, mas passou a piorar gradativamente há cerca de 2 meses.

Enquanto o paciente era encaminhado até seu leito, tossia com frequência e foi possível perceber a presença de uma secreção de cor amarelo-esverdeada escorrer de sua boca. O médico teve a oportunidade de conversar com a esposa do paciente, que afirmou que seu marido é tabagista há pelo menos 20 anos, fumando em média 1 maço por dia e, embora tente diminuir a quantidade de cigarros fumados por dia, é muito comum acontecerem recaídas que o fazem voltar à quantidade habitual.

Ao chegar em seu quarto, o paciente passa pelo exame físico geral, que aponta os seguintes achados:

	ACHADOS	REFERÊNCIA
Pressão Arterial	130x90 mmHg	120x80 mmHg
Frequência Cardíaca	97 bpm	60 a 100 bpm
Frequência Respiratória	12 irpm	12 a 18 irpm

- Regular estado geral (REG);
- Hidratado;
- Anictérico, Cianótico;
- Edema de membro inferior (++/4+);
- Sinais de “cor pulmonale”, hepatomegalia, hipertensão pulmonar;
- Presença de sibilos e roncos;
- Diminuição do murmúrio vesicular, hipertimpanismo;
- Temperatura Axilar (Tax): 36,8 ºC – Padrão: 35,8 a 37 ºC;

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

Aprender:

- Distúrbios ácido-base (acidose, alcalose e distúrbios mistos);
- Distúrbios hidroeletrolíticos (expansões, contrações e eletrólitos);
- Interpretação dos achados na Gasometria Arterial;
- Metabolismo (com auxílio do mapa metabólico);
- Significado das alterações laboratoriais e suas relações clínicas.

2.2 – Objetivos específicos

- Analisar as várias alterações metabólicas na DPOC;
- Compreender o papel dos pulmões e dos rins no controle do pH;
- Compreender a importância da solução-tampão para a homeostase.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames de imagem

Solicitou-se uma radiografia de tórax, que evidenciou os seguintes achados:

- Incidência posteroanterior: sinais de hiperinsuflação pulmonar à esquerda;
- Vista em perfil: aumento no diâmetro anteroposterior do tórax, bem como retificação da cúpula diafragmática à direita.

3.2 – Exames laboratoriais

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemácias ..... 6,7 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 13,5 g/dL	(13 – 18 g/dL)
Hematócrito ..... 56 %	(37 – 47 %)
VCH ..... 91 fL	(80 – 99 fL)
HCM ..... 31 pg	(27 – 34 pg)
CHCM ..... 34 %	(31 – 37 %)
RDW ..... 12,0 %	(11 – 14,5 %)

LEUCOGRAMA	Valores de referência:
Leucócitos ..... 14,7 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)

GASOMETRIA ARTERIAL	Valores de referência:
pH 7,32	(7,35 - 7,45)
$SatO_2$ (%) 82%	(>92%)
PCO_2 (mmHg) ..... 85 mmHg	(35 - 45 mmHg)
[HCO_3^-] (mEq/L) ..... 33 mEq/L	(22 - 26 mEq/L)
Ânion Gap (mEq/L) ..... 11 mEq/L	(12 ± 2 mEq/L)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Equilíbrio hidroeletrolítico e noções de pH;
- Avaliação laboratorial da função renal.

4.2 – Fisiologia

- Função renal com destaque para os mecanismos de reabsorção e secreção de eletrólitos;
- Avaliação da função pulmonar, dando ênfase aos mecanismos envolvidos na respiração e no entendimento do exame de espirometria;
- Avaliação dos componentes do sangue (plasma, elementos figurados), objetivando estabelecer relações com os exames laboratoriais.

4.3 – Histologia

- Noção básica sobre a histologia do sistema respiratório com foco nas células caliciformes (produtoras de muco).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Em relação aos aspectos bioquímicos, é importante destacar alguns mecanismos importantes que fazem parte das alterações presentes nos pacientes

com DPOC. Nesse sentido, destaca-se a importância da solução-tampão no controle do pH, bem como da atividade dos pulmões e dos rins na regulação das substâncias que podem alterar a acidez e alcalinidade do sangue.

Primeiramente, a solução-tampão pode ser definida como a associação de um ácido fraco e sua base conjugada, como exemplo o ácido carbônico (H_2CO_3) e o bicarbonato (HCO_3^-), sua base conjugada. Essa solução tem a capacidade de manter o pH do meio aproximadamente constante, mesmo que a ela sejam adicionadas ácidos ou bases (em pequenas concentrações). Dessa forma, a solução-tampão se mostra um importante mecanismo de regulação ácido-base, uma vez que o metabolismo da maioria das reações envolve a produção de íons H+ e, caso essa solução não existisse, haveria uma tendência muito maior de o pH sanguíneo ficar mais ácido, alterando a homeostase.

Adicionalmente, é crucial destacar a importância do sistema respiratório na regulação do pH e no controle hidroeletrolítico do organismo (Figura 1). Sabe-se que, em relação à fisiologia do sistema respiratório, os pulmões, juntamente com o trato aéreo, estão relacionados com as trocas gasosas, ou seja, eles captam o oxigênio vindo da atmosfera através da inspiração e levam para as veias pulmonares para que esse oxigênio possa ser distribuído para os órgãos na circulação sistêmica. Concomitante a isso, os alvéolos captam o gás carbônico, resultado do metabolismo celular, e o devolvem ao meio ambiente no processo de expiração. Aqui, vale destacar que as vias respiratórias superiores estão relacionadas com a filtração e oaquecimento do ar, enquanto que as vias respiratórias inferiores estão relacionadas com a hematose.

O CO_2 é proveniente do metabolismo celular e costuma-se produzir até 20.000 mEq desse gás por dia. O que acontece é que ele reage quimicamente com a água presente tanto nas células quanto no espaço extracelular e é convertido em ácido carbônico pela seguinte reação: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$. Cabe destacar que tal reação é catalisada pela enzima anidrase carbônica, fundamental para que a reação ocorra. Entretanto, o ácido carbônico é classificado como ácido fraco e possui tendência a se dissociar, dando origem ao bicarbonato e a íons hidrogênio: $H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$.

É interessante mencionar aqui que a frequência respiratória e a quantidade de gás presente em cada ventilação pulmonar são responsáveis pela maior ou menor quantidade de CO_2 eliminado. Essas duas variáveis podem ser alteradas dependendo da concentração de H^+ ou de CO_2 presente. Assim, existem algumas

regiões, como os quimiorreceptores carotídeos, que detectam mudanças no equilíbrio ácido-base e alteram a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões, bem como podem alterar a frequência de ciclos respiratórios por minuto.

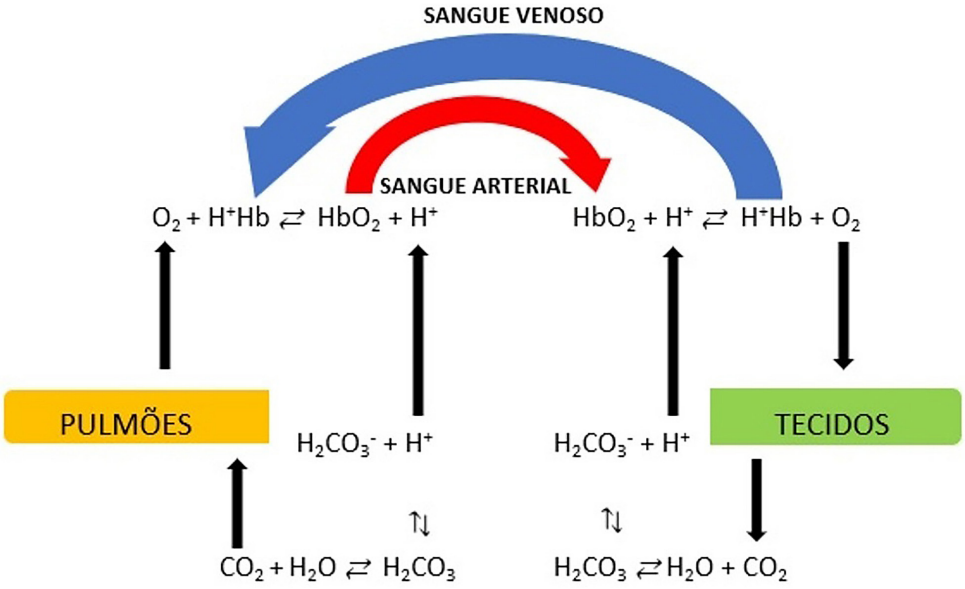


Figura 1: Reações ocorridas nos eritrócitos e no plasma durante o transporte de O_2 e CO_2

Fonte: elaboração própria (2023).

Já os rins são responsáveis pela regulação dos íons H^+ e HCO_3^-, eliminando ou reabsorvendo essas substâncias dependendo da necessidade. Geralmente, a quantidade de ácidos fixos (ácidos não voláteis) produzidos por dia gira em torno de 1 mEq/kg, podendo ser maior ou menor em decorrência de alguns distúrbios patológicos. Sendo assim, os rins têm papel crucial na eliminação desses ácidos para a manutenção do pH e, consequentemente, do equilíbrio ácido-base.

Com relação ao equilíbrio do HCO_3^-, temos que sua maior parte se dá ao longo do néfron (unidade morfofuncional básica dos rins). Mais de 99% do bicarbonato que entra nos néfrons pelas arteríolas aferentes, constituindo o filtrado glomerular, é reabsorvido e somente cerca de 2 mEq é eliminado por dia na urina. O principal mecanismo de reabsorção de HCO_3^- é através da sua ligação com o H^+, portanto, de forma indireta. O H^+ se liga ao HCO_3^- na luz tubular e forma ácido carbônico que, por sua vez, dissocia-se em CO_2 e H_2O. O CO_2, então, entra na célula tubular renal e reage com a H_2O intracelular, formando novamente o

H_2CO_3 intracelular e este, por sua vez, dá origem ao HCO_3^- e H^+. O bicarbonato agora dentro da célula renal pode ser reabsorvido para o interstício e tal processo pode ser feito de três formas distintas: acidez titulável, secreção de amônio e/ou eliminação na forma de água.

6 – PERGUNTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.
b) Explique as causas dos resultados alterados.
c) Esse paciente pode desenvolver algum desequilíbrio hidroeletrolítico? Se sim, qual? Explique o mecanismo.
d) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DPOC pode ser explicada através de alterações estruturais e funcionais que ocorrem nas vias aéreas em pacientes portadores de bronquite crônica e enfisema, tendo como consequência a obstrução dessas vias e a redução do fluxo de ar entre o meio externo e os pulmões do indivíduo (Figura 2). A origem dessas alterações se dá a partir de respostas inflamatórias a toxinas inalatórias, com destaque para o cigarro, e, por esse motivo, o tabagismo é o principal fator de risco isolado para o desenvolvimento da DPOC.

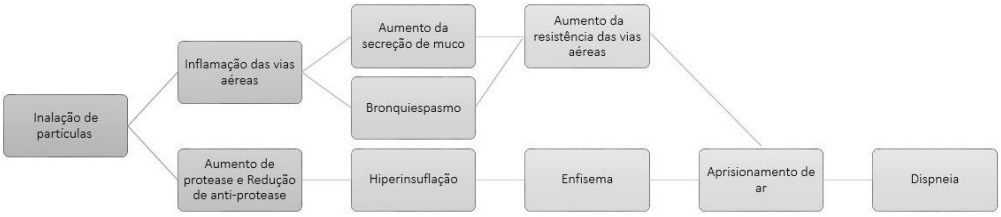


Figura 2: Fluxograma mostrando alterações fisiopatológicas presentes na DPOC

Fonte: elaboração própria (2023).

A exposição contínua a toxinas inalatórias provenientes da fumaça do cigarro terá como consequência a indução de uma resposta inflamatória nas vias aéreas e, também, nos alvéolos. Essa reação inflamatória cursa com o aumento

da atividade de proteases liberadas pelas células inflamatórias, com destaque para os neutrófilos, e com a diminuição simultânea da atividade de antiproteases, principalmente a alfa-1-antitripsina. Quando ocorre esse desbalanço entre proteases e antiproteases, há destruição dos septos alveolares, com tendência a hiperinsuflação pulmonar, característico do enfisema, tendo como consequência o aumento do esforço respiratório.

Outra alteração morfofuncional das vias aéreas é o aumento da secreção de muco pelas células caliciformes do trato aéreo. O que ocorre aqui é que a exposição às partículas inalatórias pode induzir uma inflamação crônica nessas vias, com a presença de macrófagos, neutrófilos e linfócitos TCD8+. Essas células inflamatórias irão induzir a hipersecreção de muco tanto pelas células caliciformes já mencionadas como também irão causar a hipertrofia de células da camada submucosa resultando no estreitamento das vias aéreas, restringindo o fluxo normal de ar.

Além dessas alterações, existem outras decorrentes da evolução da DPOC, contudo, praticamente todas elas caminham para o mesmo resultado que é o quadro de dispneia. Dessa forma, as trocas gasosas ficam comprometidas tanto devido ao enfisema, que reduz a força e elasticidade alveolar, quanto pela lesão nos brônquios causada pela bronquite crônica. Assim, há um comprometimento da chegada de oxigênio vindo do meio externo através da inspiração para o sangue e uma redução na capacidade de eliminar o gás carbônico resultante do metabolismo para o meio externo.

8 – RESPOSTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Sempre que um paciente for tabagista crônico e apresentar sintomas como dispneia e tosse produtiva, deve-se suspeitar de DPOC. Adicionalmente, a presença do quadro de acidose respiratória com compensação metabólica reforça o diagnóstico. A pele com presença de cianose, evidenciando a diminuição na saturação de oxigênio, é compatível com o quadro de enfisema e também aponta para o diagnóstico dessa doença.

b) Explique as causas dos resultados alterados.

Alterações no Hemograma:

• *Número de Hemácias e Hematócrito elevados:* essas duas alterações podem ser explicadas devido à maior produção de hemácias ou eritrócitos (eritropoiese) em resposta a baixa quantidade de oxigênio que chega ao sangue através da hematose. Como o CO_2 do sangue venoso não consegue passar para os alvéolos na expiração e o O_2 vindo dos pulmões não consegue ser transportado dos alvéolos para o sangue na quantidade adequada, o corpo entende que não há hemácias suficientes para transportar esse O_2 e o resultado é o aumento da produção de células sanguíneas para tentar solucionar esse desbalanço. Assim, o número de hemácias irá aparecer aumentado no hemograma e, como sua proporção aumentou em relação ao plasma, tem-se, como consequência, o aumento do hematócrito.

Alterações no Leucograma:

• *Leucocitose:* a presença de leucócitos acima dos valores de referência indica um processo inflamatório das vias aéreas em decorrência de sua exposição contínua à fumaça do cigarro, bem como às toxinas presentes nela. A leucocitose pode representar, concomitante a isso, algum processo infeccioso, geralmente por microrganismos (infecção bacteriana ou viral). Nesses casos a DPOC pode se manifestar na sua forma exacerbada, condição clínica em que os sinais e sintomas são mais intensos, devendo-se, portanto, adotar uma estratégia diferente no manejo do paciente.

Alterações na gasometria arterial:

• *$SatO_2$:* abaixo do normal, evidenciando que o paciente não está realizando as trocas gasosas com eficiência. Esse dado pode ser visto pela cianose no exame físico.

• *$PaCO_2$:* acima do normal devido à hipoventilação causada pelo aumento do trabalho respiratório (bronquite e enfisema). Essa baixa ventilação retém uma maior quantidade de gás carbônico, já que não consegue ser eliminada para o meio externo pelos pulmões de forma eficiente.

• *$[HCO_3^-]$:* acima do normal como resposta compensatória ao aumento da $PaCO_2$. O que ocorre nesse caso é que, com o maior acúmulo de CO_2 no sangue, temos a diminuição do pH (acidose respiratória com acidemia). Assim, o sistema renal, na tentativa de voltar o pH para os valores normais, irá aumentar a reabsorção desses íons durante a filtração do sangue em sua passagem pelos néfrons. Ao

fazer isso, tem-se o aumento da concentração de bicarbonato [HCO_3^-] e o aumento do pH (mecanismo de compensação).

c) Esse paciente pode desenvolver algum desequilíbrio ácido-base? Se sim, qual? Explique o mecanismo.

Sim. Os indivíduos portadores de DPOC apresentam uma redução da eficiência das trocas gasosas em decorrência tanto do quadro de bronquite crônica quanto de enfisema. A bronquite ocasiona uma obstrução das vias aéreas responsáveis por transportar os gases respiratórios, restringindo assim o fluxo aéreo, e o enfisema pulmonar dificulta a troca dos gases respiratórios, ocasionando alterações no equilíbrio hidroeletrolítico.

O pH pode ser medido através da equação de Henderson-Hasselbalch representada da seguinte forma:

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-]/ 0,03 \times [pCO_2]$$

Dessa forma, como o paciente do caso possui uma concentração elevada de CO_2 devido à dificuldade de eliminar esse gás pela respiração (enfisema), haverá uma redução do pH devido ao componente respiratório, caracterizando-se, assim, um quadro de acidose respiratória.

Toda vez que se tem um distúrbio ácido-base primário, o organismo irá tentar compensá-lo para retornar ao equilíbrio. Dessa maneira, os rins irão reter mais bicarbonato para tentar elevar o pH novamente (resposta compensatória metabólica). Por isso os valores do bicarbonato estão acima dos valores de referência, pois é uma forma de compensar o aumento de CO_2 retido nos pulmões.

d) Quando suspeitar?

Como dito anteriormente, deve-se suspeitar de DPOC em pacientes tabagistas crônicos, indivíduos expostos à fumaça por tempo considerável (geralmente no trabalho) e que apresentam sintomas compatíveis com DPOC, principalmente dispneia e tosse produtiva.

Nesses casos, indica-se que o indivíduo realize um teste de espirometria após o uso de broncodilatadores. Os principais parâmetros analisados neste teste são o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), ou seja, a

quantidade de ar que o paciente eliminou dos pulmões no segundo inicial da expiração forçada, e a capacidade vital forçada (CVF), que corresponde ao volume máximo de ar que o indivíduo é capaz de eliminar dos pulmões depois de tê-los enchido em sua extensão máxima. Caso a relação VEF1/CVF seja menor que 0,7 pode-se fechar o diagnóstico de DPOC, sendo necessário enquadrá-lo na classe de gravidade apresentada no tópico de tratamento para saber quais são as melhores estratégias terapêuticas para seu caso.

Destaca-se, por fim, que outros exames também são frequentemente solicitados, com destaque para a gasometria arterial, que vai avaliar a presença de algum distúrbio eletrolítico e a saturação de oxigênio, a radiografia de tórax também costuma ser solicitada para identificar possíveis alterações nas vias aéreas como hiperinsuflação e bronquiespasmos.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 estão descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na DPOC.

Tabela 1: Correlações clínico-metabólico-laboratoriais na DPOC

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/ fisiológica	Alteração nos exames
Dispneia	Obstrução das vias aéreas	Espirometria indicando redução no fluxo aéreo
Tosse produtiva (pode ser seca em alguns casos)	Hipersecreção de glândulas mucosas	Identificação de tosse com secreção no exame físico
Cianose	Comprometimento das trocas gasosas	Saturação de oxigênio reduzida
Cor pulmonale	Espessamento do Ventrículo direito em decorrência da elevação da pressão nos pulmões	Edema periférico de membros, Estase Jugular e Hepatomegalia
Hiperinsuflação pulmonar	Desbalanço entre proteases e antiproteases (α1 antitripsina)	Radiografia de tórax evidenciando aumento do diâmetro anteroposterior e, possivelmente, aumento nos espaços intercostais (“Tórax em Barril”)

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

Na Figura 3 estão apresentados os dados epidemiológicos da DPOC no Brasil e no mundo.

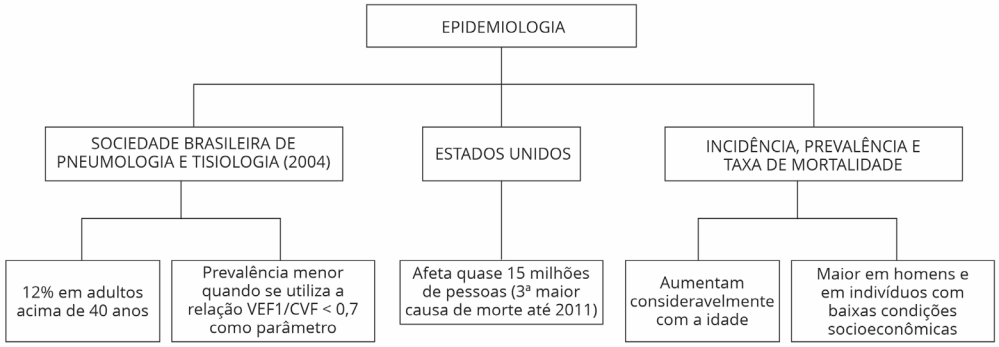


Figura 3: Prevalência de DPOC no Brasil e no Mundo

Fonte: elaboração própria (2023).

10.2 – Avanços: tratamento

Na Figura 4 está representado o fluxograma de tratamento de DPOC estável.

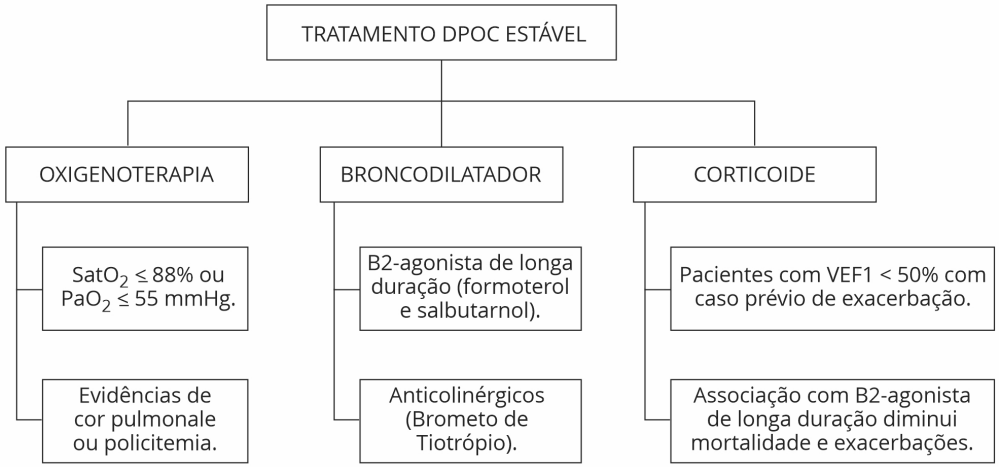


Figura 4: Tratamento da DPOC estável

Fonte: elaboração própria (2023).

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

Aqui é importante salientar que o tratamento da DPOC depende muito da gravidade em que a doença se encontra, tendo, portanto, alguns índices criados para medir esse estágio da doença e, a partir disso, estabelecer o plano terapêutico mais adequado.

Antes disso, contudo, é importante destacar que os dois objetivos principais no tratamento da DPOC são: redução dos sintomas presentes, principalmente a dispneia e a tosse produtiva, e redução dos riscos causados pela doença, tais quais a progressão de seu quadro clínico, exacerbações e, obviamente, a mortalidade dos pacientes.

Dito isso, a Tabela 2 abaixo representa o Índice do *Medical Research Council* (MRC) para avaliar o grau de dispneia que o paciente possui, avaliando em quais situações que requerem esforço ele apresenta falta de ar e cansaço.

Tabela 2: Índice de Dispneia (MRC)

ÍNDICE DE DISPNEIA MODIFICADO DO MRC
0 – Paciente sente falta de ar ao realizar exercício intenso.
1 – Paciente sente falta de ar quando apressa o passo, sobe escadas ou ladeiras.
2 – Paciente precisa parar algumas vezes quando anda no seu passo ou anda mais devagar que outras pessoas de sua idade.
3 – Paciente precisa parar muitas vezes devido à falta de ar quando anda por volta de 100m ou com poucos minutos de caminhada no plano.
4 – Paciente sente falta de ar intensa ou precisa de ajuda para se vestir ou tomar banho sozinho.

Fonte: elaboração própria (2023).

Esse índice é muito importante no tratamento, pois é um dos fatores utilizados na classificação dos graus da DPOC, auxiliando, portanto, na melhor conduta para cada classe. Além desse índice, existe ainda a avaliação do escore "CAT", que é a sigla em inglês para Avaliação do tratamento de DPOC e possui várias perguntas em relação aos sintomas possíveis da doença, como intensidade da tosse, grau de produção de secreção, grau de falta de ar, perda de energia, dentre outras. A cada um desses questionamentos se atribui uma

nota de 0 a 5 para indicar a intensidade e no final é obtido esse escore que auxilia o tratamento.

A Tabela 3 abaixo mostra as quatro classes de DPOC estável (A, B, C e D) levando em conta o número de exacerbações que o paciente teve no ano, o índice MRC e CAT, os riscos e sintomas que o paciente apresenta e, a partir disso, traça a melhor escolha terapêutica inicial.

Tabela 3: Classes de DPOC estável

Classe	Exacerbações (Ano)	MRC/CAT	Risco/Sintomas	Tratamento Inicial
A	0-1	0-1/<10	Baixo/Pouco sintomático	Broncodilatador de curta duração
B	0-1	2-4/≥10	Baixo/Muito sintomático	LAMA ou LABA
C	≥ 2	0-1/<10	Alto/ Pouco sintomático	LAMA
D	≥ 2	2-4/≥10	Alto/ Muito sintomático	LAMA + LABA

Fonte: elaboração própria (2023).

Dentre as classes de broncodilatadores, de acordo com a última diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2017, as principais utilizadas são as dos agonistas β2 – adrenérgicos (LABA), com destaque para o formoterol, bem como as dos antagonistas dos receptores muscarínicos (LAMA), por exemplo o brometo de tiotrópio.

O Formoterol, assim como os agonistas β2, ativa a via da G-adenililciclase-AMPc-PKA, gerando eventos fosforilativos dentro da célula, os quais, por sua vez, culminam com o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios. Geralmente, a fim de potencializar o efeito broncodilatador do formoterol, utiliza-se ele combinado com um corticosteroide, como, por exemplo, a budesonida, uma vez que esses dois fármacos possuem efeitos complementares.

Já o Brometo de Tiotrópio faz parte dos antagonistas dos receptores muscarínicos, atuando como competidores da ligação de Ach aos receptores muscarínicos. Dessa forma, esses medicamentos bloqueiam a ligação da Ach em seus receptores, inibindo o efeito constritor sobre o músculo liso brônquico.

11.2 – Diagnóstico

Na Figura 5 estão descritos os critérios para diagnóstico clínico da DPOC.

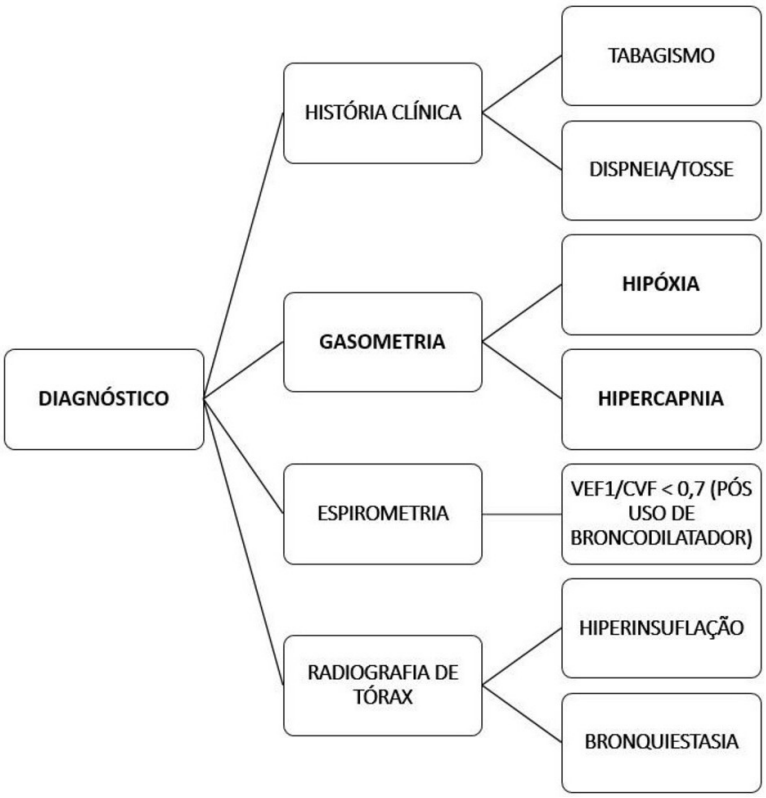


Figura 5: Diagnóstico clínico da DPOC

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

CARLOTTI, A. P. C. P. Abordagem clínica dos distúrbios do equilíbrio ácidobase. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, v. 45, n. 2, p. 244-262, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47601>. Acesso em: 12 mai. 2021.

SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Caracterização da Doença Pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, Supl. 5, p. S1-S5, novembro de 2004. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/ Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALimpresso.pdf>. Acesso em: 23 de nov. de 2022.

FERNANDES, F. L. A. *et al.* Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 4, p. 290-301, ago. 2017.

GOLD. **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 REPORT**. Disponível em: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2 03Dec19_WMV.pdf>. Acesso em: 23 de nov. de 2022.

HALL, J. E. **Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins –** bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MACHADO, D. *et al*. Diagnóstico Radiológico da DPOC (Radiological diagnosis of COPD Artigo original). **Pulmão RJ**, v. 22, n. 2, p. 45-49, 2013. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wpcontent/themes/_sopterj_redesign_2017/_ revista/2013/n_02/10.pdf>. Acesso em: 21 de jun. 2021.

MARSHALL, W. J.; LAPSLEY, M.; DAY, A. P.; AYLING, R. M. **Bioquímica clínica**: aspectos clínicos e metabólicos. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. (coeditor). **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2014.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale**: farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Tema Central: Avaliação laboratorial da Função Renal

Caso 2

Doença Renal Crônica (DRC)

Elaboração: Rafael Faria de Souza

Revisão: Brenda Araujo Salvador Vidal

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente, 66 anos, é admitido no pronto atendimento apresentando respiração alterada, comunicando fadiga anormal, palpitações cardíacas e desconforto na região torácica. Relata que acionou o SAMU, temendo estar sofrendo um "infarto".

O paciente é visivelmente obeso e informa, durante anamnese, ser hipertenso desde os 25 anos e que tem histórico de 10 anos de tabagismo, cessado há mais de 15 anos. Além disso, informa ganho considerável de peso nos últimos quatro anos, desde sua aposentadoria. Relata que antes conseguia manter uma dieta mais balanceada, pois almoçava e jantava no refeitório da empresa na qual trabalhava, que prezava pela manutenção de um cardápio elaborado por nutricionistas.

Quando questionado sobre outros sintomas, relatou que há alguns meses começou a sentir dores, especialmente nas pernas, e a se sentir mais cansado, porém não se preocupou por achar estar relacionado à obesidade. Informou estar atrasado nos exames de rotina relacionados à hipertensão desde que perdeu o plano de saúde da empresa ao se aposentar, mas que toma Inspra (Esplerona) 50mg e Bisoprolol (betabloqueador) 10mg regularmente, conforme receitado em sua última consulta, há 4 anos.

Relata, ainda, ter percebido aumento na frequência urinária (além do aumento característico provocado pelo uso continuado de diuréticos), especialmente durante a noite, e, conforme cartilha do Novembro Azul que recebeu do neto, teme ser algo relacionado à próstata e já programava dar prioridade à consulta com urologista antes de voltar ao cardiologista. Quando questionado, confirma que a urina é espumosa e escura.

No exame físico geral, constatou-se que o paciente apresentava:

- Regular estado geral (REG);
- Desidratado (+/4+);
- Edema de membro inferior (+++/4+), mole, inelástico e indolor;
- Hipocorado; Anictérico; Acianótico;
- Turgor e elasticidade cutâneos levemente diminuídos e mobilidade normal;
- Umidade normal da pele;
- Temperatura axilar (Tax): 36,2 ºC – padrão: 35,8 a 37 ºC;
- Frequência cardíaca (FC): 127 bpm (batimentos por minuto) – padrão: 60 a 100 bpm;
- Frequência respiratória (FR): 32 irpm (incursões respiratórias por minuto) – padrão: 12 a 18 irpm;

• Pressão arterial (PA) de 168 x 124 mmHg – padrão: 120 x 80 mmHg;
• Ausculta cardíaca, BNF, 2T, com sopro sistólico intenso na base do coração.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

Compreender e aprender a analisar:

• exame de urina;
• eletrólitos;
• proteínas;
• hemácias;
• compostos nitrogenados não proteicos;
• clearance;
• significado das alterações laboratoriais e respectivas correlações clínicas.

Contextualizar ao caso clínico:

• o significado e aplicação das principais análises laboratoriais de avaliação da função renal;
• a origem/formação dos analitos avaliados;
• eventuais alterações em relação aos parâmetros de normalidade;
• correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

• Identificar potenciais novos marcadores para função renal e risco cardiovascular associado;
• Aprender parâmetros para classificação da doença renal crônica e os protocolos de manejo dos principais sintomas.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Realizou-se gasometria, que constatou acidose metabólica, bem como coleta de sangue para dosagem de creatinina sérica. Solicitou-se exame de urina 24h, a fim de avaliar a função renal e verificar proteinúria. Em razão da dor torácica, solicitou-se ECG. Tanto a anamnese quanto os achados dos exames realizados conduziram para diagnóstico de doença renal crônica, grau 3B.

3.1 – Exames Laboratoriais

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Eritrócitos ..... 3.84 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)*
Hemoglobina ..... 10,7 g/dL	(13 – 18 g/dL)*
Hematócrito ..... 32 %	(37 – 47 %)*

LEUCOGRAMA	Valores de referência:
Leucócitos ..... 5,6 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)*

PLAQUETOGRAMA	Valores de referência:
Plaquetas ..... 203 mil/mm³	(150 – 400 mil/mm³)*

UREIA DOSAGEM	Valores de referência:
102,4 mg/dL	(15,0 - 40,0 mg/dL)

ÁCIDO ÚRICO	Valores de referência:
11,4 mg/dL	(2,5 - 7,0 mg/dL)*

CREATININA DOSAGEM	Valores de referência:
1,8 mg/dL	(0,8 - 1,3 mg/dL)

PSA TOTAL	Valores de referência:
2,4 ng/dL	(0,10 - 2,50 ng/dL)

DEMAIS EXAMES DE SANGUE	Valores de referência:
Ferro sérico ..... 135 µg/dL	(70 – 180 µg/dL)*
Ferritina Sérica ..... 178,3 ng/mL	(23,9 – 336,2 ng/mL)*
Homocisteína ..... 31 µmol/L	(<20 µmol/L)**
25-Hidroxivitamina D ..... 13,4 ng/mL	(30,0 - 60,0 ng/mL)**
PTH intacto ..... 95 pg/mL	(de 10 – 65 pg/mL)**
Glicose ..... 49 mg/dL	(60 – 99 mg/dL)
Albumina ..... 1,02 g/dL	(3,5 – 4,7 g/dL)
Na^+ ..... 105 mEq/L	(135 – 145 mEq/L)
Cl^- ..... 116 mEq/L	(98 – 110 mEq/L)
K^+ ..... 5,5 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Bicarbonato ..... 12 mEq/L	(20 – 30 mEq/L)
Ca^{++} ..... 1,9 mEq/L	(2,2 a 2,7 mEq/L)
Fósforo inorgânico ..... 3,2 mEq/L	(1,0 a 2,0 mEq/L)

* Valores de referência para o sexo masculino.
** Valores de referência para idade superior a 65 anos.

URINA 24H	Valores de referência:
Volume: 1,8L	
Na^+ 198 mEq/24hs	(135 – 145 mEq/24hs)
K^+ 20 mEq/24hs	(30 – 100 mEq/24hs)
Ca^{++} 98 mg/24hs	(100 – 240 mg/24hs)
Albumina 700 mg/24hs	(<30 mg/24hs)
Proteínas totais 3000 mg/24hs	(<150 mg/24hs)
Ácido Úrico 198 mg/24hs	(300 – 800 mg/24hs)
Fósforo 0,5 g/24hs	(0,9 – 1,3 g/24hs)
Ureia 2,7 g/24hs	(7 – 16 g/24hs)
Creatinina 0,7 g/24hs	(1,2 – 1,8 g/24hs)

OSMOLARIDADE URINÁRIA EFETIVA	720 mOsm/kg

DEPURAÇÃO CREATININA	Valores de referência:
31 mL/min/1,73m²	(61 a 120 mL/min/1,73m²)*

* Valores de referência para homens entre 60-70 anos.

GASOMETRIA ARTERIAL	Valores de referência:
pH 7,26	(7,35 – 7,45)
pCO_2 ..... 10,7 g/dL	(35 – 45 mmHg)
$[HCO_3^-]$ ..... 12 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)
Ânion-gap ..... 24 mEq/L	(12 +/- 2 mEq/L)

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

A fim de alcançar um entendimento mais amplo e integrado das nuances do presente caso clínico, conhecimentos básicos relativos aos temas abaixo são necessários.

4.1 – Sistema Renal

- Anatomia;
- Funções fisiológicas;
- Inter-relação com demais sistemas, especialmente cardiovascular;
- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Abaixo estão representadas as principais vias metabólicas do ciclo da ureia e creatinina (Figura 1), formação do ácido úrico (Figura 2) e ciclo da homocisteína (Figura 3).

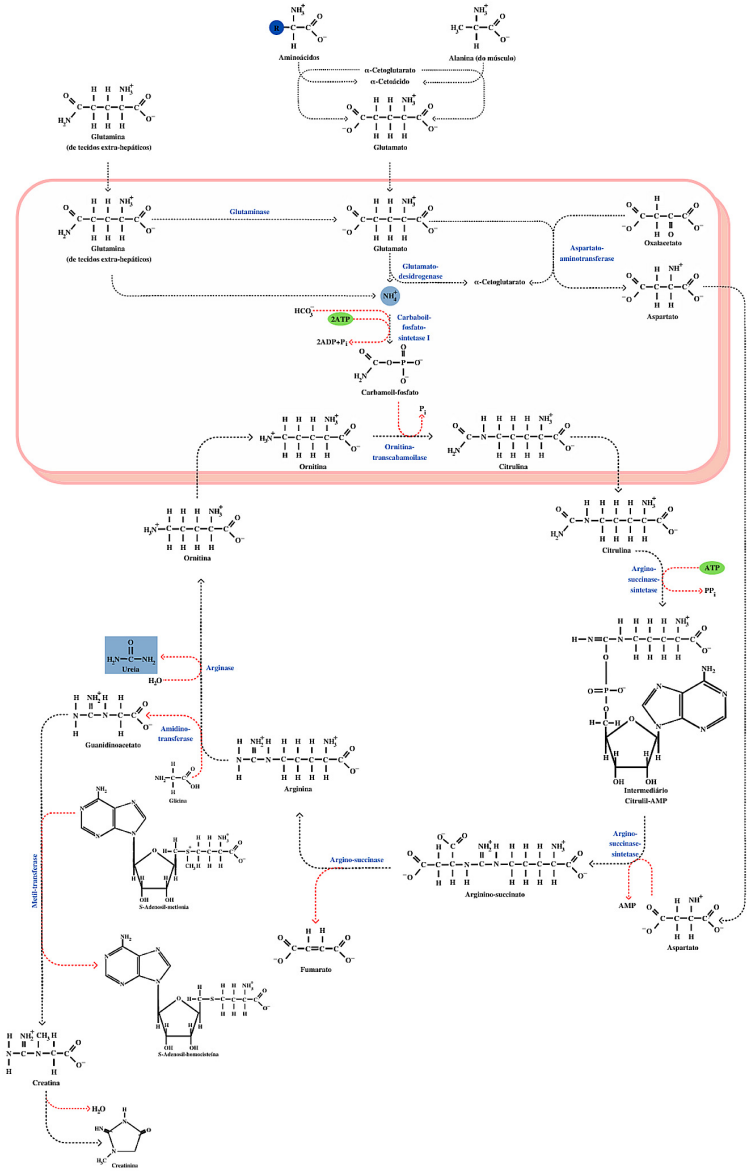


Figura 1: Ciclo da Ureia e Creatinina

Fonte: elaboração própria (2023).

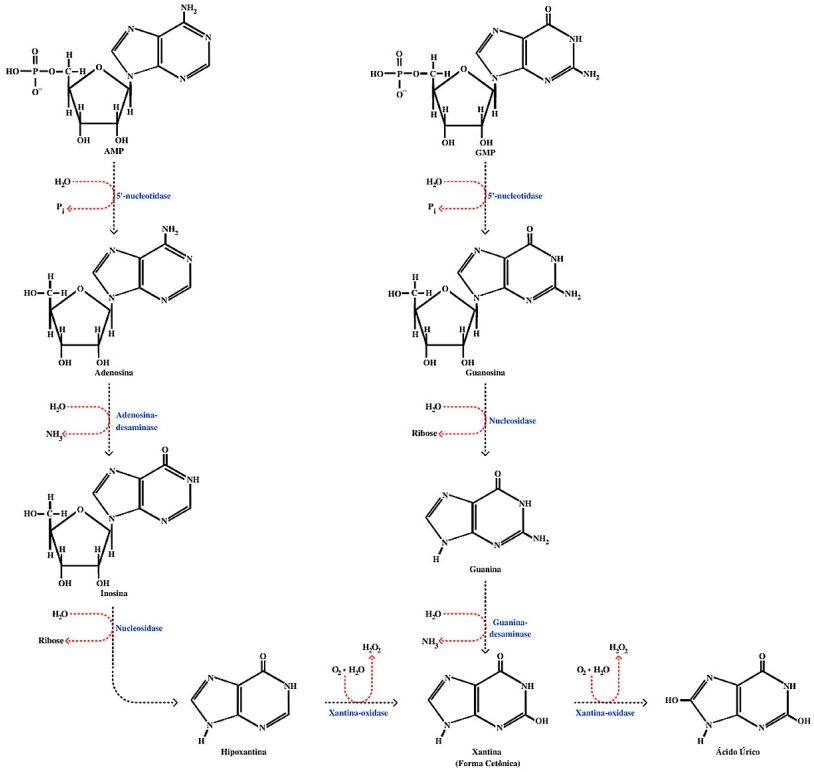


Figura 2: Formação do Ácido Úrico

Fonte: elaboração própria (2023).

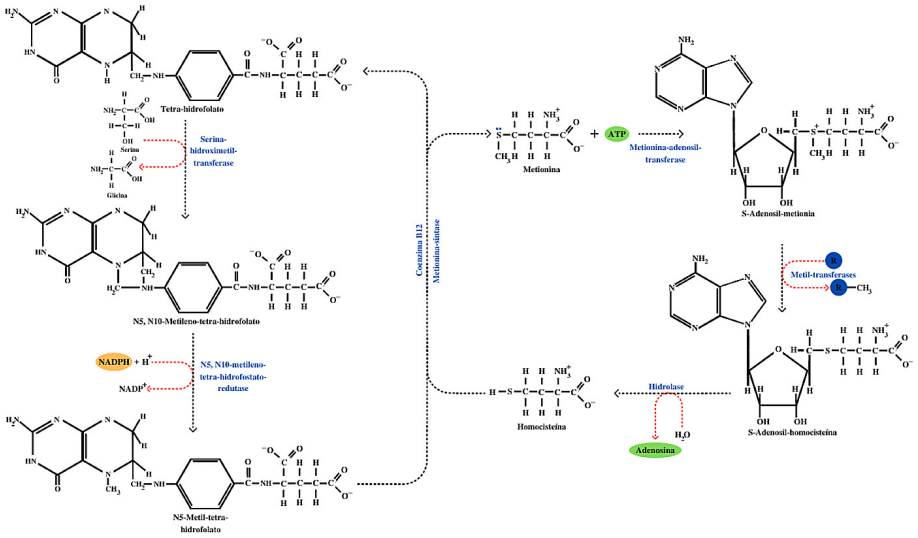


Figura 3: Ciclo da Homocisteína

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Qual a possível relação entre o quadro de doença renal crônica e a anemia verificada no hemograma?
b) As dores sentidas pelo paciente nos últimos meses podem estar relacionadas com a doença renal crônica?
c) A hipótese diagnóstica levantada pelo paciente para explicar a poliúria e noctúria é a mais adequada, diante dos demais sintomas por ele apresentados?

7 – FISIOPATOLOGIA

A doença renal crônica (DRC) é uma doença secundária a uma mudança definitiva na função ou estrutura renal, caracterizada por sua irreversibilidade e evolução lenta e progressiva (AMMIRATI, 2020). As duas principais causas de DRC são a diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial (HA), mas outros fatores também podem causá-la, como, por exemplo, glomerulonefrite, pielonefrite, doença renal policística, doenças multissistêmicas, dentre outras (MARSHALL *et al*., 2016).

Um paciente adulto é diagnosticado com DRC quando apresenta uma taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1,73m² durante mais de três meses, o que aponta o característico decréscimo do número de néfrons funcionais, consequência do continuado dano ao parênquima renal devido à hiperfiltração e hipertrofia verificada nos néfrons viáveis remanescentes (CHEN; KNICELY; GRAMS, 2019). A redução da TFG é a principal (e normalmente a primeira) constatação diagnóstica, sendo, inclusive, parâmetro para a classificação do grau de avanço da doença e do grau de dano renal dela decorrente; além da TFG, a quantidade de albuminúria também é acompanhada e serve como parâmetro complementar (HARRISON, 2020), conforme quadro ao lado. Assim sendo, níveis elevados de creatinina sérica e reduzidos na urina já são indicativos suficientes para investigação da função renal e acompanhamento médico até o diagnóstico.

As manifestações clínicas da DRC, devido à característica perda gradativa da função renal, englobam efeitos sistêmicos relativos tanto à deficiência renal de manter a homeostase corporal quanto da produção de hormônios essenciais para o ideal funcionamento do organismo (RASCHE; DAL BOSCO, 2015). Nesse sentido, além dos defeitos renais específicos, as manifestações clínicas e

laboratoriais da DRC incluem distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos, que podem causar edemas, taquipneia, desidratação, causando ou agravando a HA (PORTO, 2014); distúrbios minerais e ósseos (aumentando a fragilidade dos ossos e causando dores ósseas); anemia (devido à redução na produção de eritropoietina); hipertensão arterial (caso já não seja a causa primária); alterações das funções cardiovasculares (normalmente hipertrofia do ventrículo esquerdo); distúrbios gastrintestinais (especialmente relativos à absorção de cálcio); acúmulo de escórias nitrogenadas; distúrbios dermatológicos e distúrbios neurológicos (PORTH, 2016). A diálise é recomendada para pacientes em grau 5, cujos tratamentos não surtam efeito para retardar o decréscimo da TFG.

8 – RESPOSTAS

a) Qual a possível relação entre o quadro de doença renal crônica e a anemia verificada no hemograma?

O quadro clínico de doença renal crônica (DRC) comumente é acompanhado de um quadro de anemia, como apresentado pelo paciente. A anemia, na maior parte dos casos, é normocítica (tamanho normal das hemácias) e normocrômica (quantidade normal de hemoglobina por hemácia), apresentando apenas caráter hipoproliferativo (contagem baixa de eritrócitos). O quadro decorre principalmente da deficiência na produção de eritropoetina (EPO) devido ao dano aos rins e da consequente redução do parênquima renal, responsável pela produção de cerca de 90% desse hormônio (HALL, 2017).

A EPO é uma glicoproteína cujas síntese e secreção são estimuladas pela hipóxia renal e que atua na medula óssea. Durante a eritropoiese, após o comprometimento das unidades formadoras de colônia-blastos (CFU-B) em unidades formadoras de colônia-eritrócitos (CFU-E), a presença de eritropoetina é essencial tanto para a continuidade do processo quanto para acelerar a diferenciação pelos variados estágios eritroblásticos. A EPO é sintetizada e secretada por fibroblastos perivasculares renais (pericitos), que, em quadros de DRC, diferenciam-se gradativamente em miofibroblastos, cuja capacidade de síntese de EPO reduz e que passam a depositar grandes quantidades de colágeno no interstício, podendo causar fibrose renal em casos mais avançados (SHIH; WU; LIN, 2018).

O quadro de uremia, evidenciado nos exames laboratoriais, é também relevante nesse contexto. O termo uremia é utilizado para indicar uma elevada quantidade de toxinas urêmicas no sangue, normalmente decorrente de defeitos na filtração renal, que podem causar anemia ou agravá-la. Demonstrou-se que poliaminas – cátions orgânicos que reduzem a atividade proliferativa das CFU-E na medula óssea por efeito tóxico independente da interação com a EPO (ZADRAZIL; HORAK, 2015) – também podem atuar como inibidoras da eritropoiese, reduzindo a proliferação e maturação das CFU-E (HAMZA; METZINGER; MEUTH, 2020), bem como estimulando a formação de ceramidas que induzem a apoptose nos eritrócitos (eriptose). Outras toxinas podem inibir a eritropoiese ou proporcionar uma redução da quantidade de eritrócitos circulantes, seja por induzir senescência prematura, seja por estimular sua fagocitose por macrófagos (BONAN *et al*., 2016). Vale destacar, ainda, o 3-indoxilsulfato, outra toxina urêmica cujo excesso sérico traz diversas consequências que culminam em anemia (HAMZA; METZINGER; MEUTH, 2020): desregulação da eritropoiese, suprimindo o gene de transcrição da EPO durante a hipóxia; estimulação da eriptose, facilitando a entrada de Ca2+; regulação negativa da expressão de EPO; inibição da fosforilação do receptor de EPO induzida pela EPO.

b) As dores sentidas pelo paciente nos últimos meses podem estar relacionadas com a doença renal crônica?

As dores sentidas pelo paciente podem estar, sim, relacionadas ao quadro de doença renal crônica (DRC) e se tratar de dores ósseas e não articulares causadas pela obesidade. Os rins têm um papel duplo e interconectado nessa manifestação clínica, a saber, pelo seu papel na homeostase do fosfato e do cálcio, bem como na conversão da 25-hidroxicolecalciferol proveniente do fígado em 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) pela via 1-α-hidroxilase (MARSHALL *et al*., 2016).

A redução gradativa do parênquima renal diminui a capacidade dos rins de metabolizarem a 25-hidroxicolecalciferol, prejudicando a síntese de calcitriol e, consequentemente, a absorção intestinal de eletrólitos como fosfato e cálcio. Além disso, a redução da capacidade de excreção de fosfato instaura um quadro de hiperfosfatemia. O excesso de fosfato circulante diminui a atividade da 1-α-hidroxilase, também prejudicando os níveis circulantes tanto de calcitriol

quanto de 25-hidroxicolecalciferol (FEEHALLY *et al*., 2019). Concomitantemente, o fosfato em excesso interage com o cálcio iônico circulante, reduzindo seu nível sérico.

Em resposta a essa redução na concentração de cálcio, atrelada à redução de calcitriol circulante, a glândula paratireoide aumenta a produção e secreção de paratormônio (PTH), cuja principal ação é estimular os osteoclastos na reabsorção óssea e estimular a via da 1-α-hidroxilase, além de estimular a reabsorção de cálcio no túbulo contorcido distal e reduzir a reabsorção de fosfato (AIRES, 2019). Contudo, no quadro de DRC, em razão da degeneração parenquimatosa renal, a resposta do rim não é satisfatória – instaurando um quadro de hiperparatireoidismo secundário à DRC –, sendo que os valores reduzidos de cálcio são minimamente restabelecidos apenas pela reabsorção óssea, provocando perda óssea gradativa da porção cortical (principalmente) dos ossos do esqueleto apendicular (MOLINA *et al*., 2017), razão das dores sentidas pelo paciente.

Cumpre destacar que o calcitriol tem efeito protetivo (anti-hipertensivo) do próprio rim – realiza a *upregulation* da transcrição da sintase de óxido nítrico (NO) nas células endoteliais vasculares e tem efeito inibidor sobre o sistema renina-angiotensina (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017) –, de forma que a correção da deficiência de vitamina D pode ajudar a reduzir a progressão da DRC. Além dos efeitos ativamente positivos, e de reduzir a desmineralização óssea, a correção dos níveis séricos de fosfato e cálcio também reduz os riscos de fibrose cística e osteomalácia, bem como reduz o risco de transformação osteo-condrogênica e apoptose de células musculares lisas e acúmulo de colágeno e mineralização de vasos, característico de doenças ateroscleróticas (DHONDUP; QIAN, 2017).

c) A hipótese diagnóstica levantada pelo paciente para explicar a poliúria e noctúria é a mais adequada, diante dos demais sintomas por ele apresentados?

Por certo, o paciente faz parte de um dos grupos de risco para o desenvolvimento de neoplasias na próstata, contudo, diante dos demais sintomas apresentados, a noctúria e a poliúria são mais bem explicadas pela doença renal crônica (DRC) e suas intercorrências relacionadas à incapacidade da membrana glomerular de retenção e reabsorção de proteínas, causando diurese osmolar.

A gradativa perda de néfrons funcionais impõe uma sobrecarga sanguínea nos néfrons ainda funcionais. Isso aumenta a pressão relativa em cada glomérulo remanescente e, consequentemente, aumenta sua permeabilidade (PORTH, 2016). Quanto maior a permeabilidade da membrana glomerular, moléculas cada vez maiores serão capazes de ultrapassá-la, como pode ocorrer, por exemplo, com a albumina. A perda, pelo sangue, de proteínas para o filtrado traz consequências tanto para a efetiva função renal quanto para o restante do organismo (KUMAR, 2016).

No contexto renal, o ultrafiltrado passa a ter uma osmolaridade mais elevada, o que consequentemente aumenta sua pressão oncótica. Destaque-se que, no caso do paciente, essa osmolaridade elevada se deve tanto à proteinúria elevada e à quantidade elevada de sódio na urina, decorrentes do aumento da permeabilidade da membrana glomerular, quanto da glicosúria moderada, independente de diabetes, mas decorrente da redução do número de néfrons e, consequentemente, da capacidade de reabsorção da glicose (HUNG *et al*., 2016). Dessa forma, uma pressão oncótica elevada, como observado no quadro do paciente (>300mOsm/kg), acarreta a maior presença de água no ultrafiltrado, aumentando a quantidade de urina produzida e caracteriza a poliúria (BHASIN; VELEZ, 2016).

Sistemicamente, a depleção das proteínas séricas, especialmente da albumina (hipoalbuminemia), acarreta a redução da pressão oncótica do sangue e consequente acúmulo de líquido no interstício que, quando supera a capacidade de drenagem linfática, pode causar edemas (WEBSTER *et al*., 2017), especialmente nos membros inferiores (como verificado no paciente) e na região periocular.

Destaque-se, a título de esclarecimento, que a poliúria e a noctúria características de problemas prostáticos, na maioria das vezes, não estão relacionadas à quantidade de urina produzida, como na DRC, mas sim dizem respeito à pressão física exercida pela próstata aumentada na bexiga e consequente redução da capacidade vesical.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 estão representadas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na DRC.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na DRC

Alteração Metabólica/ Fisiológica	Resultado Laboratorial	Sinal/Sintoma/Achado
Redução da Função Renal	Acidose Metabólica (agravada pelo uso de esplerona)	Taquipneia; náuseas; taquicardia.
	Hipoalbuminemia	Edema; ascite; poliúria; noctúria.
	Hiperuricemia	Agravamento da acidose metabólica; gota aguda; disfunção endotelial, (↑estresse oxidativo, ↓NO – vasodilatador); ↑citocinas circulantes.
	↓1,25-di-hidroxivitamina D ↑PTH	Dores ósseas, hiperparatireoidismo secundário, desmineralização óssea; hiperfosfatemia; hipocalcemia; alterações pressóricas.
	↓Eritropoetina	Anemia normocrômica, normocítica e hipoproliferativa.
	Uremia	Agravamento da anemia: Desregulação eritropoiese; senescência prematura de eritrócitos.
	Hiperhomocisteinemia	Amplificação do processo aterosclerótico: ↑produção de colágeno; ↓redução da elasticidade vascular; estímulo para proliferação de células lisas e células espumosas.
Hipertensão arterial	Alterações no ECG	Hipertrofia de ventrículo esquerdo: Cardiomiopatia hipertrófica; insuficiência cardíaca; arritmias; estenose aórtica.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2013), registrou-se, na última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), cerca de dez milhões de brasileiros acometidos por doenças renais de algum tipo, sendo a incidência de doença renal crônica (DRC) presente em 50/100.000. Comparando essa incidência com aquelas de outros países, como EUA (110/100.000) e Japão (205/100.000), sugere-se que a DRC seja subdiagnosticada no Brasil (SBN, 2013). Em dados não oficiais, obtidos a

partir de uma revisão sistemática de literatura, estimou-se que ao menos 1,5% da população brasileira apresenta DRC – que, atrelada à hipercreatinemia, poderia alcançar até 3% –, ainda muito discrepante com relação ao índice de países desenvolvidos, nos quais a prevalência chega a 13% (MARINHO *et al*., 2017). Não é provável que a prevalência alcance 13% no Brasil, porém também é improvável que seja tão baixa.

Ressaltem-se, oportunamente, os fatores de risco para DRC: diabéticos (tipos I ou II); hipertensos; idosos; pessoas com histórico de doenças cardiovasculares (DCV); pessoas com histórico de DRC na família; tabagistas ou que fazem uso de agentes nefrotóxicos (SERRA; CORRÊIA; TRINDADE, 2017). Destaque-se que, diferentemente dos países desenvolvidos, nos quais a principal causa de DRC é o diabetes, no Brasil a principal causa é a DCV. A mortalidade da DRC no Brasil é de 17% ao ano (SBN, 2013), porém essa taxa desconsidera mortes decorrentes de complicações de DCV ou diabetes, comuns em pacientes com DRC. Inclusive, indivíduos com DRC em grau 3 têm maior probabilidade de morrerem em decorrência de DCV que evoluírem para doença renal em estágio final (CIANCIOLO *et al*. 2017). Pacientes em estágio final, sujeitos à diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) apresentam uma mortalidade bruta de 19,9% (THOMÉ *et al*., 2019) e o diagnóstico precoce é essencial para evitá-lo, assim como para retardar a evolução da DRC.

Por se tratar de um problema público de saúde, as pesquisas relacionadas à DRC são constantes e novos avanços no campo de seu diagnóstico precoce e tratamento são de grande valia. Nesse sentido, citem-se novos, e principais, marcadores que podem auxiliar a diagnosticar precocemente a DRC (LOUSA *et al*., 2021): para função renal: Klotho (proteína transmembrana expressa principalmente em células tubulares proximais e distais); para lesão tubular: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL); molécula de injúria renal 1 (KIM-1); N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG); para disfunção endotelial: assimétrica dimetilarginina (ADMA).

O uso de agentes estimulantes de eritropoetina e de eritropoetina humana recombinante, a fim de combater a anemia, tornou-se tratamento padrão para pacientes em diálise desde 1989 (PORTH, 2016). Contudo, estudos recentes têm demonstrado o risco desse tipo de tratamento, haja vista o excesso de eritropoetina circulante poder causar eventos trombóticos e aumentar os riscos de DCV, surgindo, como tratamento ainda experimental (já em fase 2), o uso de estabilizadores de

fator indutor de hipóxia (HIF), que inibem a HIF-prolil-hidroxilase 2 e aumentam a produção endógena de eritropoetina. Esse tratamento tem se mostrado promissor, uma vez que ele causa um aumento da hemoglobina circulante, sem aumentar os níveis de eritropoetina circulante, eliminando os riscos por exposição exagerada ao hormônio (COYNE; GOLDSMITH; MACDOUGALL, 2017).

11 – CLÍNICA

A doença renal crônica (DRC) é uma doença sem perspectiva de cura, porém sua natureza progressiva pode ser retardada pelo tratamento de fatores que influenciam diretamente no funcionamento renal. Nesse caso, para combater sua progressão, o tratamento da hipertensão arterial (HA) é considerado a "linha de frente" (Figura 4).

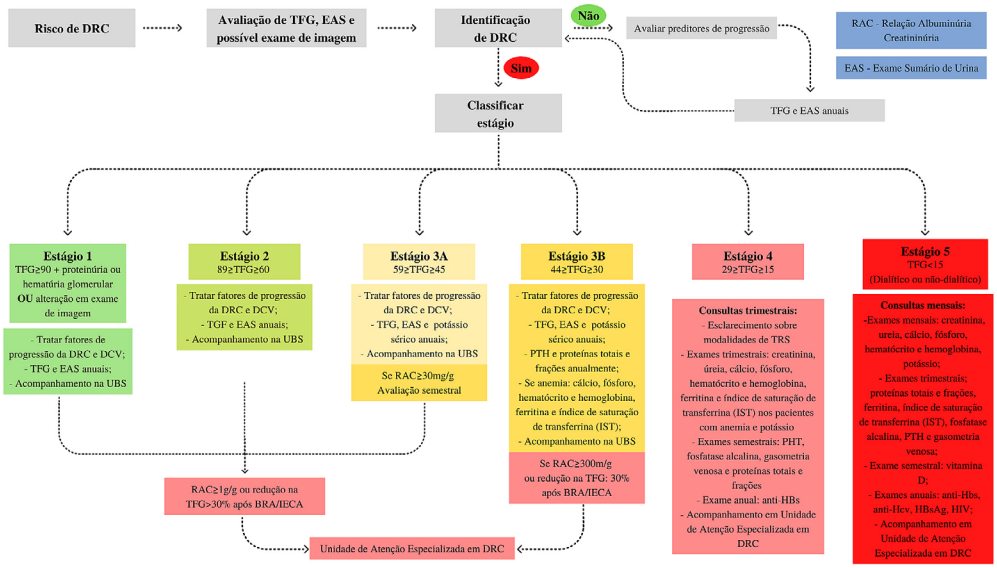


Figura 4: Acompanhamento e tratamento do paciente com DRC

Fonte: elaboração própria (2023).

Primeiramente, o tratamento hipertensivo prévio do paciente deve ser trocado, tendo em vista o uso de esplerona e betabloqueadores não serem recomendados para o tratamento conjunto de DRC e HA, sendo, na realidade, potenciais agravantes do quadro de DRC. O uso de betabloqueadores, mesmo isoladamente, é contraindicado para tratamento de DRC secundária à HA,

especialmente por aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus (FEEHALLY *et al*., 2019). A esplerona, por sua vez, diferentemente dos demais diuréticos, é poupadora de K+ e pode estabelecer um quadro de hipercalemia, especialmente quando associada a outros fármacos que reduzem ou inibem a atividade da renina, como é o caso de betabloqueadores (BERTRAM, 2017).

Portanto, recomenda-se, para combater a HA, o uso de bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA – Losartana potássica, p.e.), pois, além de terem potentes efeitos anti-hipertensivos (FEEHALLY *et al*., 2019), também contribuem tanto para a redução de proteinúria (CHEN; KNICELY; GRAMS, 2019) quanto para a correção da hiperuricemia, pelo bloqueio do trocador URAT1 (trocador de urato) na membrana luminal das células tubulares renais (MALLAT *et al*., 2016). Associado ao BRA, a fim de regular a hipercalemia (KOVESDY, 2014) e auxiliar na redução e correção da acidose metabólica verificada na gasometria, recomenda-se uso de um diurético de alça (Furosemida, p. e.).

• Iniciar o tratamento com Losartana Potássica (BRA), conforme a bula do remédio e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (BARROSO *et al*., 2020), com dose diária de 50mg, podendo ser aumentada para 100mg ao dia caso a resposta anti-hipertensiva não seja satisfatória.
• No tocante à Furosemida, conforme a bula do remédio e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (BARROSO *et al*., 2020), tratamento com dose diária entre 20 a 80mg. Tendo em vista a intenção inicial de regular a hipercalemia, sugere-se dosagem diária de 40mg, podendo ser aumentada para 80mg caso não seja verificada melhora no quadro dentro de uma semana. Uma vez corrigida a hipercalemia, reduzir a dosagem para 20mg, apenas para combater possível novo quadro de hipercalemia causado pelo uso do BRA.

Deve-se corrigir também o quadro de hiperuricemia verificado no exame de sangue, haja vista sua relação direta com a piora do quadro de DRC (JOHNSON *et al*., 2018). O uso de inibidores da xantina oxidase (Allopurinol, p.e.) tem se mostrado bastante efetivo no tratamento de hiperuricemia em pacientes com DRC e, inclusive, demonstrado melhora significativa na taxa de filtração glomerular e na pressão arterial (RAMIREZ-SANDOVAL; MADERO, 2018). Recomenda-se, portanto, com base nesses achados, iniciar o tratamento com 300mg diários, durante três meses, com acompanhamento mensal da evolução (ou de eventual e possível piora) da função renal.

Ademais, diante dos efeitos protetores da 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol/vitamina D ativa) sobre o parênquima renal (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017), sugere-se a complementação com vitamina D, no intuito de corrigir a deficiência de calcitriol e, consequentemente, o hiperparatireoidismo secundário.

Seguindo as recomendações das Diretrizes de Nefrologia do Jornal Brasileiro de Nefrologia (CARVALHO *et al*., 2012), e diante do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (13,4 ng/ml), recomenda-se suplementação com colecalciferol, via oral, no nível de 50.000 UI/semana durante quatro semanas e, ao final, passar para 50.000 UI/mês. Recomenda-se uso de colecalciferol, tendo em vista sua maior efetividade em aumentar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017).

Destaque-se a necessidade de acompanhamento dos níveis de cálcio no sangue, haja vista os relatos de desenvolvimento de hipercalcemia após iniciado o tratamento de suplementação, apontando para risco aumentado de deposição de fosfato de cálcio e mineralização (GURERRA *et al*., 2016). Além disso, tomando por base recente relato de caso (MARLOW *et al*., 2018), há inefetividade do uso de Denosumab – anticorpo monoclonal inibidor do receptor ativador do fator nuclear κB (NFκB) ligante – para combater a hipocalcemia em casos de doença renal crônica entre os estágios 3 a 5.

Por fim, ressalte-se a não recomendação de uso de eritropoetina humana recombinante para o tratamento da anemia, uma vez que esse tratamento, financiado pelo SUS, é recomendado apenas para níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dL (BRASIL, 2010), o que não se verifica no caso do paciente. Afasta-se também a necessidade de suplementação de ferro, haja vista os exames laboratoriais não apontarem deficiência do elemento.

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

AMMIRATI, A. L. Chronic Kidney Disease. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 66, supl. 1, p. s03-s09, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

BARROSO, W. K. S. *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol**. v. 116, n. 3, p. 516-658, mar. 2021. Disponível em: < Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 - ABC Cardiol>. Acesso em: 09 mar. 2023.

BERTRAM, G. K.; TREVOR, A. J. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

BHASIN, B.; VELEZ, J. C. Q. Evaluation of polyuria: the roles of solute loading and water diuresis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 3, p. 507-511, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S02726386150134 26>. Acesso em: 13 fev. 2021.

BONAN, N. B. *et al*. Uremic toxicity-induced eryptosis and monocyte modulation: the erythrophagocytosis as a novel pathway to renal anemia. **Blood purification**, v. 41, n. 4, p. 317-323, 2016. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1159/000443 784>. Acesso em: 11 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 226/2010**. Brasília, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0226_10_05_2010.html>. Acesso em: 14 de fev. 2021.

BURTIS, C. A. **Tietz Fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

CARVALHO, A. B. *et al*. Adendo das diretrizes brasileiras de prática clínica para o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica capítulo 2. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, n. 2, p. 199-205, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002012000200015&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

CHEN, T. K.; KNICELY, D. H.; GRAMS, M. E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. **Jama**, v. 322, n. 13, p. 1294-1304, 2019. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2752067>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

CIANCIOLO, G.; DE PASCALIS, A.; DI LULLO, L.; RONCO, C.; ZANNINI, C.; LA MANNA, G. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first. **Cardiorenal medicine**, v. 7, n. 4, p. 255-266, 2017. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/471813>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

CONSULTA REMEDIOS. **Bula Furosemida**. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/furosemida/bula>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

CONSULTA REMEDIOS. **Bula Losartana Potássica**. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/losartana-potassica/bula>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

COYNE, D. W.; GOLDSMITH, D.; MACDOUGALL, I. C. New options for the anemia of chronic kidney disease. **Kidney International supplements**, v. 7, n. 3, p. 157-163, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171617300564>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

DHONDUP, T.; QIAN, Q. Electrolyte and acid-base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. **Blood purification**, v. 43, n. 1-3, p. 179-188, 2017. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/452725>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

FEEHALLY, J.; FLOEGE, J.; TONELLI, M.; JOHNSON, R. J. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 6. ed. London: Elsevier, 2019.

GROMADZIŃSKI, L.; JANUSZKO-GIERGIELEWICZ, B.; PRUSZCZYK, P. Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. **Journal of cardiology**, v. 63, n. 3, p. 198-204, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508713002402>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

GUERRA, V.; VIEIRA NETO, O. M.; LAURINDO, A. F.; PAULA, F. J. A. D.; MOYSÉS NETO, M. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 38, n. 4, p. 466-469, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002016000400466&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em 04 fev. 2021.

HALL, J. E. *et al.* **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HAMZA, E.; METZINGER, L.; MEUTH, M. L. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 20-39, 2020. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e005/ef54dd9817098216c334b18e0e6d90cbdbbb.pdf>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

HUNG, C. C. *et al*. Glycosuria and renal outcomes in patients with nondiabetic advanced chronic kidney disease. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep39372>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

JEAN, G.; SOUBERBIELLE, J. C.; CHAZOT, C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 1-15, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/328>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

JOHNSON, R. J. *et al*. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 6, p. 851-865, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027263861 8300878>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

KOVESDY, C. P. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 11, p. 653-662, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2014.168.pdf?origin=ppub>. Acesso em 04 fev. 2021.

KRAUT, J. A.; MADIAS, N. E. Adverse effects of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 24, n. 5, p. 289-297, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S15485595173 00939>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. R. **Bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LOUSA, I.; REIS, F.; BEIRÃO, I.; ALVES, R.; BELO, L.; SANTOS-SILVA, A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management – A Review of the Literature. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 2-40, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/43>. Acesso em 04 fev. 2021.

MALLAT, S. G.; AL KATTAR, S.; TANIOS, B. Y.; JURJUS, A. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. **Current hypertension reports**, v. 18, n. 10, p. 1-6, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-016-0684-z>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

MARINHO, A. W. G. B.; PENHA, A. D. P.; SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2017005004103&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

MARLOW, C. F.; SHARMA, S.; BABAR, F.; LIN, J. Severe hypocalcemia and hypomagnesemia with denosumab in advanced chronic kidney disease: case report and literature review. **Case reports in oncological medicine**, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2018/2059364/>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

MARSHALL, W. J.; LAPSLEY, M.; DAY, A. P.; AYLING, R. M. **Bioquímica clínica**: aspectos clínicos e metabólicos. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MOLINA, P. *et al.* Working Groups of the European Renal Association–European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 8, n. 5, p. 686-701, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com /doi/abs/10.1002/jcsm.12218>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

OSTRAKHOVITCH, E. A.; TABIBZADEH, S. Homocysteine in chronic kidney disease. **Advances in clinical chemistry**, v. 72, p. 77-106, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242315000669>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

PORTH, C. M.; GROSSMAN, S. C. **Porth**: Fisiopatologia. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. (Coeditor). **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2014.

RAMIREZ-SANDOVAL, J. C.; MADERO, M. Treatment of hyperuricemia in chronic kidney disease. **Uric Acid in Chronic Kidney Disease**, v. 192, p. 135-146, 2018. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/484288>. Acesso em: 04 de fev.2021.

RASCHE, J.; DAL BOSCO, S. M. Doença renal crônica: estudo de caso. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 7, n. 3, p. 26-30, 2015. Disponível em: <http://www.meep.univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/475>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

RODWELL, V. W.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; WEIL; P. Anthony. **Bioquímica ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Dia Mundial do Rim**. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

SERRA, T.; CORRÊIA, H.; TRINDADE, P. **Definição, epidemiologia e diagnóstico da Doença Renal Crônica (DRC)**. UNA-SUS Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/10458>. Acesso em: 14 de fev. 2021.

SHIH, H.; WU, C.; LIN, S. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 117, n. 11, p. 955-963, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092966 4618300639>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

THOMÉ, F. S.; SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002019005013101&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 13 de fev. 2021.

WEBSTER, A. C.; NAGLER, E. V.; MORTON, R. L.; MASSON, P. Chronic kidney disease. **The lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616320645>. Acesso em: 04 fev. 2021.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PAVANELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrad**a. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ZADRAZIL, J.; HORAK, P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 159, n. 2, p. 197-202, 2015. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download? doi=10.1.1.865.3136&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 13 fev. 2021.

Tema Central: Equilíbrio Hidroeletrolítico

Caso 3

Hipercalemia

Elaboração: Alisson Rafael de Oliveira Pereira

Revisão: Júlia Helena Carvalho de Lima

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

A.B.O., sexo masculino, 53 anos.

Em um fim de tarde, A.B.O, um homem branco de 53 anos, deu entrada no pronto-socorro devido a uma parada cardiorrespiratória. Estava voltando de um passeio com a esposa, quando, já no banco de passageiro do carro, teve um mal-estar súbito. Ela o levou diretamente para o pronto-socorro, e, como acompanhante, informou que o homem não sofria de alergias e não era tabagista nem diabético. Não era sedentário, mas seu histórico familiar denunciava algum grau de risco cardiovascular (mãe possuía insuficiência de ventrículo esquerdo) e lidava há alguns anos com uma hipertensão arterial sistêmica (HAS). Embora já fizesse uso de algumas medicações não identificadas pela esposa, havia má adesão ao tratamento, de forma que os valores pressóricos não estavam controlados e um novo médico consultado há poucas semanas pediu que iniciasse tratamento complementar com Espironolactona 50 mg. O paciente não apresentava sinais de cianose, embora a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) só tenha se iniciado com a chegada no pronto-socorro. No atendimento, o ritmo foi caracterizado como fibrilação ventricular, um ritmo chocável. Foi feita a desfibrilação e o paciente recobrou os batimentos. Algum tempo depois, foram determinados os dados vitais: a pressão arterial estava 130x90 mmHg, FR de 23 irpm, FC de 112 bpm, além de temperatura axilar de 37ºC.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Aplicar o conhecimento de equilíbrio hidroeletrolítico para compreensão de doenças, principalmente as que se relacionam ao desbalanço nos eletrólitos (excesso e escassez) e nas quantidades de água;
• Reconhecer, com auxílio do mapa metabólico e das bases morfofisiológicas, as implicações clínico-metabólico-laboratoriais dessas alterações no metabolismo, identificando e entendendo as possibilidades de intervenção terapêutica;

• Identificar, na avaliação clínico-laboratorial, características de distúrbios de eletrólitos e, portanto, diferenciar as principais doenças.

2.2 – Objetivos específicos

• Entender como o uso de uma classe específica de diurético pode culminar no excesso do íon potássio no organismo e como esse fato pode ser causador de arritmias e até mesmo de parada cardiorrespiratória;
• Ter uma visão macro sobre efeitos sistêmicos que podem decorrer da hipernatremia, hiponatremia, hipercloremia, hipocloremia, hiperpotassemia e hipopotassemia.
• Ser capaz de diferenciar as alterações decorrentes dos íons Sódio, Potássio e Cloreto e entender como o processo patológico pode se manifestar de maneiras diferentes, incluindo a partir de variação nas quantidades de água e suas consequentes concentrações.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Dada a situação clínica apresentada, o médico plantonista reconheceu que, diante do histórico familiar de insuficiência cardíaca, talvez o diurético estivesse mal adequado. Nesse sentido, solicitou um perfil metabólico básico para monitorar os eletrólitos. Também foi feito o monitoramento da atividade elétrica do coração através do eletrocardiograma (ECG). Os resultados encontrados foram os seguintes:

Painel de eletrólitos	Valores de Referência
Glicose ..... 93 mg/dL	(80 - 120 mg/dL)
Creatinina ..... 2,6 mg/dL	(0,8 - 1,2 mg/dL)
Ureia ..... 54 mg/dL	(17 - 48 mg/dL)
Sódio ..... 134 mEq/L	(135 - 145 mEq/L)
Cloro ..... 102 mEq/L	(98 - 108 mEq/L)
Potássio ..... 8,6 mEq/L	(3,5 - 5 mEq/L)
Bicarbonato ..... 18 mEq/L	(22 - 26 mEq/L)

Fonte: VENEGAS (2005, adaptado).

Eletrocardiograma (ECG):

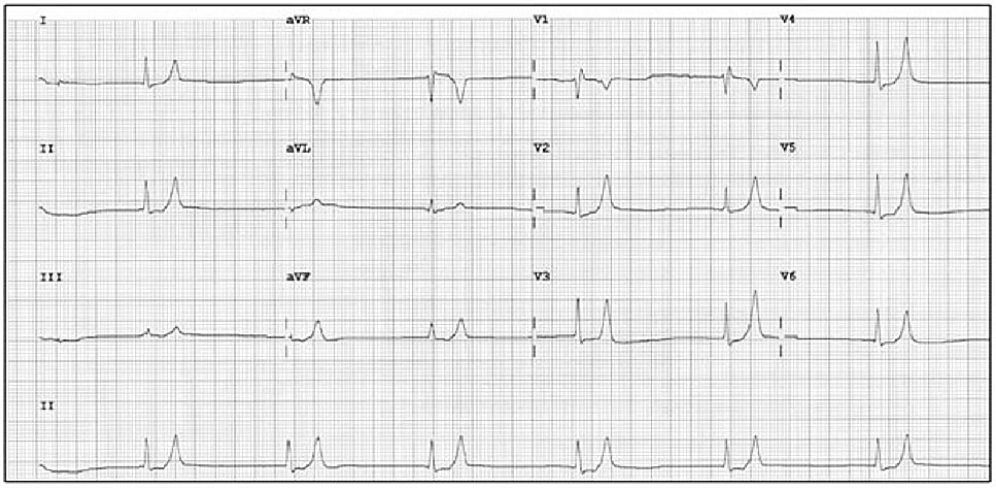


Figura 1: ECG

Fonte: Levis (2013, adaptado).

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

Compreender a evolução do quadro clínico do paciente a partir de uma classe de diurético exige, em primeira instância, uma visão geral da atividade fisiológica renal. Segundo Aires (2019), os rins são responsáveis principalmente pela manutenção do volume e da composição do fluido extracelular. Nesse sentido, a menor unidade desse órgão responsável por essa função é denominada néfron. Cada néfron é composto de uma porção corpuscular e uma porção tubular. A primeira parte é constituída pelo glomérulo renal, envolvido pela cápsula de Bowman. A segunda parte se subdivide em túbulo contorcido proximal, alça de Henle (porção delgada descendente, delgada ascendente e espessa ascendente), túbulo contorcido distal e ducto coletor (AIRES, 2019). O glomérulo é um enovelado capilar fenestrado que se forma a partir de uma arteríola aferente e é envolvido pela cápsula de Bowman. Nesse local ocorre a filtração glomerular, processo que inicia a formação da urina. Cerca de 20% do plasma é filtrado, enquanto 80% atinge a arteríola eferente e se dirige à circulação peritubular. Os componentes desses 20% filtrados possuem em comum algumas características, como tamanho molecular, peso e carga (AIRES, 2019).

Na primeira parte da outra porção, o túbulo contorcido proximal, ocorre reabsorção de sódio e glicose pelo SGLT-2, um cotransportador dessas substâncias (Figura 2).

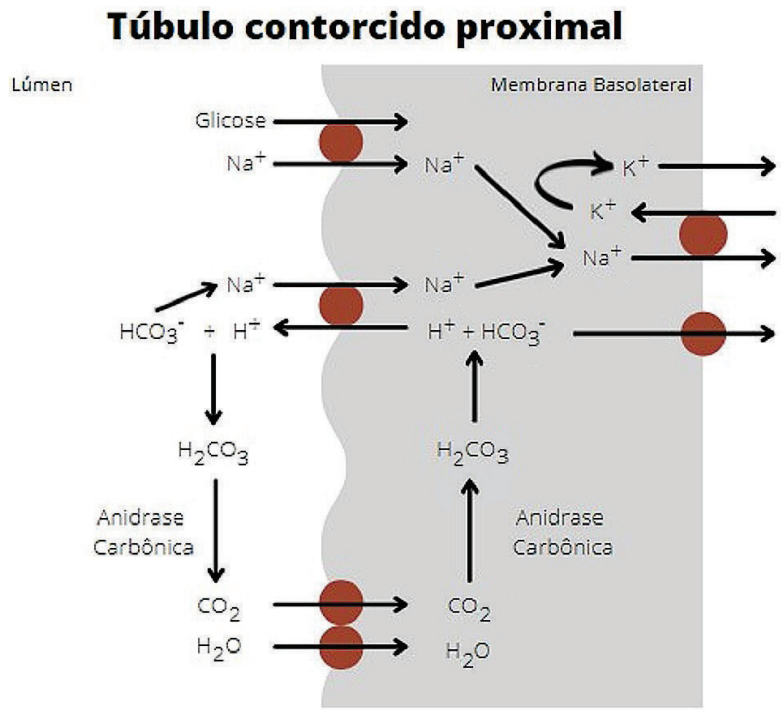


Figura 2: Movimentos iônicos no túbulo contorcido proximal
Fonte: elaboração própria (2022).

Água é reabsorvida passivamente, embora no balanço total essa reabsorção seja isotônica. Nessa região ainda é importante um mecanismo responsável pela absorção indireta de bicarbonato: contratransportadores Na^+/H^+ provocam um influxo de sódio com excreção de íons H^+. No lúmen, esses íons se combinam ao bicarbonato, dando origem ao ácido carbônico, que sofre ação da enzima anidrase carbônica e é decomposto em água e CO_2. Essas substâncias atravessam facilmente a membrana e se rearranjam na forma do íon bicarbonato, que passa para o sangue por um cotransportador com sódio e íons H^+, que são secretados de volta para o lúmen no contratransporte com o sódio, já citado.

Na próxima etapa, da alça de Henle, ocorre um efeito de contracorrente multiplicador. O segmento espesso ascendente sofre intensa reabsorção de eletrólitos, enquanto na porção descendente anterior há uma secreção (Figura 3).

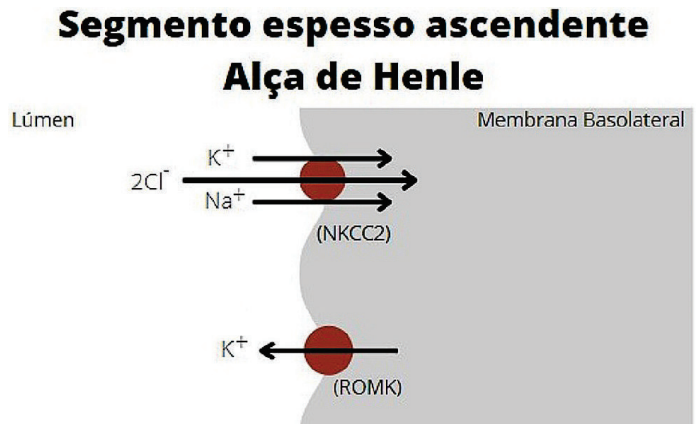


Figura 3: Movimentos iônicos na alça de Henle
Fonte: elaboração própria (2022).

Dessa forma, dizemos que a primeira parte, descendente, é concentradora, pois promove hipertonicidade, enquanto a parte ascendente é diluidora, pois promove hipotonicidade (AIRES, 2019). Aqui, na porção espessa ascendente, é importante destacar a presença de canais de vazamento de potássio e, ao mesmo tempo, canais NKCC2, promovendo reabsorção de sódio, potássio e cloreto. Cabe destacar que, à exceção do segmento delgado descendente, toda a alça é impermeável à água (AIRES, 2019).

Já nos túbulos contorcidos distais ocorre uma reabsorção passiva de ureia e de cálcio, mas que tem como componente mais relevante o cotransportador NCCT, responsável pelo influxo de sódio e cloreto (Figura 4).

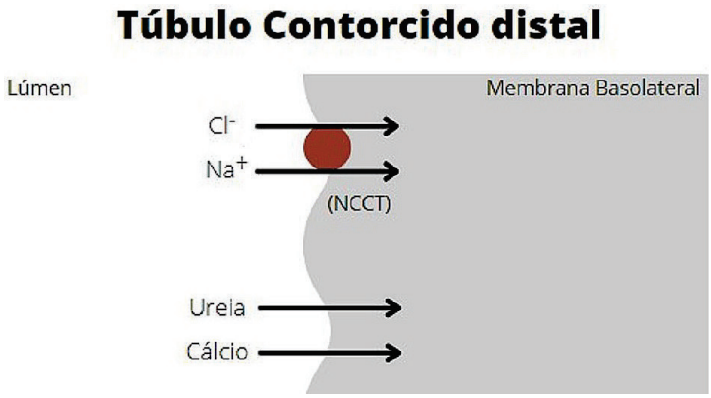


Figura 4: Movimentos iônicos no túbulo contorcido distal
Fonte: elaboração própria (2022).

Por fim, no ducto coletor, o destaque deve ser dado para canais sensíveis à variação de aldosterona. Transportadores de sódio do tipo ENaC geram reabsorção desse íon, ao passo de que canais ROMK permitem o vazamento de potássio para o lúmen (Figura 5). Nessa região, diferentes tipos celulares agem de formas distintas: células principais reabsorvem Na^+ e secretam K^+, intercalares tipo alfa secretam H^+ e reabsorvem K^+ e as tipo beta secretam HCO_3^- (AIRES, 2019).

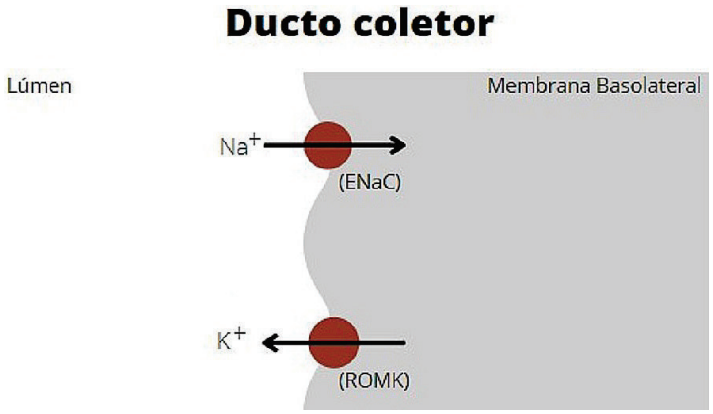


Figura 5: Movimentos iônicos no ducto coletor

Fonte: elaboração própria (2022).

Conhecidos os mecanismos fisiológicos da filtração, reabsorção e secreção renal, é possível abordar mais objetivamente as classes e ações dos diuréticos. Goodman (2012) define diuréticos como fármacos que aumentam o fluxo da urina, embora esses medicamentos também aumentem a natriurese, isto é, excreção de sódio (e um ânion que o acompanha, quase sempre Cl^-). Isso ocorre porque a água se desloca principalmente por movimento osmótico e o gradiente, particularmente desses íons, tem grande influência no sentido do movimento. Brunton *et al*. (2012) descrevem algumas classes principais desses medicamentos: inibidores da anidrase carbônica, diuréticos osmóticos, inibidores do simporte NaCl, inibidores do NKCC2, inibidores dos canais ENaC e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (Tabela 1). O primeiro grupo age no tubo contorcido proximal, impedindo a reabsorção de CO_2 e H_2O. Ao causar a ausência do H^+ do bicarbonato que se forma na célula, impede a ação do contratransporte Na^+/H^+. Alguns exemplos de medicações desse grupo são a Acetazolamida, Etazolamida e Diclorfenamida. O segundo grupo é representado por agentes que são livremente filtrados no glomérulo e sofrem pouca reabsorção nos túbulos. Eles

aumentam a excreção urinária de quase todos os eletrólitos, como Na^+, K^+ e Cl^-, sendo o principal exemplo o Manitol. O terceiro grupo é composto pelas tiazidas e análogos. Agem no túbulo distal, inibindo a reabsorção de sódio e cloreto. O quarto grupo, também chamado de diuréticos de alça, impede a reabsorção pelos canais NKCC2 e os principais exemplos são a Furosemida e a Bumetanida. O quinto grupo age sobre o ducto coletor, bloqueando canais ENaC (como a Amilorida) e o sexto grupo bloqueia receptores da aldosterona, o que culmina no impedimento da ação dos mesmos canais e outros que absorvem sódio (como a Espironolactona). Nos últimos dois casos, algo em comum acontece: o impedimento da reabsorção de sódio altera a diferença de potencial transepitelial, que geralmente é negativa. Essa voltagem, que usualmente é força motriz para a secreção de K^+ através de canais ROMK, se modifica a ponto de prejudicar essa função, e por isso, ao reduzir a secreção desse íon, essas classes são, em conjunto, denominadas poupadores de potássio (AIRES, 2019).

Tabela 1: Classes e mecanismos dos diuréticos

Classes	Local de ação	Mecanismo
Inibidores da anidrase carbônica	Tubo contorcido proximal	Inibição AC, bloqueio contratransporte Na^+/H^+.
Inibidores da NKCC2 (diuréticos de alça)	Alça de Henle	Inibição da reabsorção de Na/K/Cl/Cl.
Diuréticos osmóticos	Alça de Henle	Pouca reabsorção, aumentam a excreção de eletrólitos.
Inibidores do cotransporte Na/Cl (Tiazídicos)	Tubo contorcido distal	Inibição da reabsorção de Na/Cl.
Inibidores dos canais ENaC (Poupador de potássio)	Ducto Coletor	Inibidor da reabsorção de Na^+, impede secreção K^+.
Antagonistas de Mineralocorticoides (Poupador de potássio)	Ducto Coletor	Compete por receptores da aldosterona, efeitos finais análogos aos inibidores ENaC.

Fonte: elaboração própria (2023).

Por fim, faz-se exigida uma revisão geral da eletrofisiologia do coração e noções básicas do ECG. É importante separarmos uma análise do potencial de membrana dos cardiomiócitos de uma análise do vetor elétrico do coração em si, representado pelo ECG (Figura 6). Sabemos que o potencial de membrana é determinado pelos gradientes iônicos, de forma que no repouso há uma polarização, e que alterações

ocorrem pelo influxo e efluxo de íons, particularmente o sódio, o cálcio e o potássio. No primeiro caso, relativo à membrana do cardiomiócito, dividimos o potencial de ação em quatro fases: na fase 0, canais de sódio permitem o influxo desse íon e a consequente despolarização. Então, mais canais rápidos voltagem-dependentes se abrem, despolarizando mais a membrana, que altera de -80 mV para +30 mV. No ECG, esse momento corresponde ao complexo QRS, que ilustra a despolarização dos ventrículos. (BALTAZAR 2009 apud LOURENÇO, 2014). Na fase 1, os canais de sódio se fecham. Abrem-se, então, canais de potássio, que permitem que esse íon deixe a célula devido a seu gradiente. Esse efluxo inicia um processo de repolarização que no ECG coincide com o ponto J, final do complexo QRS e começo do segmento ST. Na fase 2, um movimento paradoxal de fluxos ocorre, gerando um platô no gráfico. Neste momento, íons cálcio e sódio entram na célula, contrabalanceando em carga a perda de potássio. Cabe destacar que o cálcio aqui cumpre também papel na contração muscular. No ECG coincide com o segmento ST, isoelétrico (BALTAZAR 2009 apud LOURENÇO, 2014). Por fim, na fase 3, ocorre a repolarização rápida, de forma que as correntes de efluxo, particularmente de potássio, predominam sobre o influxo de cálcio e sódio, agora reduzidos. No ECG coincide com a onda T, que representa a repolarização dos ventrículos. A fase 4 já representa o repouso e nela há ação da bomba de sódio e potássio para estabelecer o potencial de repouso da membrana, que é naturalmente polarizada. No ECG coincide com o fim da onda T. A onda P, que representa a despolarização dos átrios e precede o complexo QRS foi propositalmente omitida, pois não coincide com nenhum momento específico do potencial do cardiomiócito ventricular (AIRES, 2019).

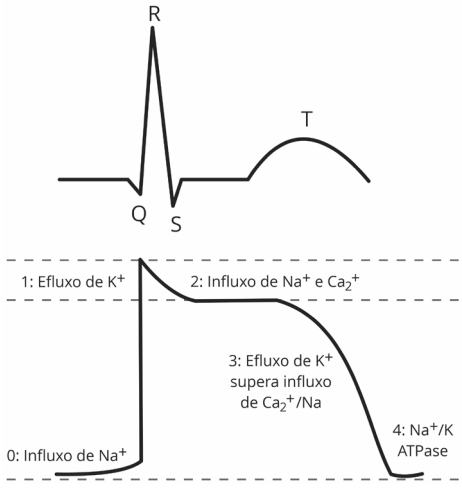


Figura 6: Comparação das fases do PA de um cardiomiócito e o ECG

Fonte: elaboração própria (2023).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

5.1 – Distúrbios do Sódio

O sódio é o íon mais importante do espaço extracelular, com sua concentração variando entre 135 a 145 mEq/L, e está diretamente relacionado ao movimento da água devido a fatores osmóticos (NETO, 2003). Dessa forma, faz pouco sentido abordar os distúrbios desses dois elementos de maneira independente. Define-se hiponatremia a partir de uma concentração de sódio no soro abaixo do limiar inferior, de 135 mEq/L. Pode ocorrer a partir da escassez do sódio, embora na maior parte dos casos tenha uma origem na retenção de água (hiponatremia hipotônica por expansão do volume), sendo o maior exemplo a secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH) (NETO, 2003). Uma expansão no volume é capaz de reduzir a concentração do soluto, de forma a provocar hiponatremia dilucional. É, em geral, assintomática até que a situação se agrave, quando passa a causar sinais neurológicos inespecíficos como letargia, desorientação, náuseas, respiração de Cheyne-Stokes, paralisia pseudobulbar, convulsões e reflexos deprimidos. Podemos ainda ressaltar uma forma paralela, denominada pseudo-hiponatremia. Nessa situação, a elevada concentração de moléculas lipídicas e paraproteinemias é capaz de deslocar a água extracelular, o que reduz a fração plasmática de sódio, evoluindo de forma análoga às hiponatremias hipertônicas (pela presença de solutos osmoticamente ativos que deslocam a água, como a glicose na cetoacidose diabética) (NETO, 2003).

Já a hipernatremia é definida a partir de uma concentração de sódio no soro acima do limiar superior, de 145 mEq/L. Costuma ser menos comum que a hiponatremia, uma vez que o balanço da água e, por extensão, do sódio, é bem controlado por um sistema que envolve a sede, a secreção de vasopressina e os rins, ocorrendo mais em pacientes que não são capazes de ingerir água em resposta à variação de osmolaridade (NETO, 2003). Ela evolui, sem exceção, com hiperosmolaridade hipertônica, tendo origem em um ganho de sódio (alimentação, hiperaldosteronismo, Cushing) ou contração do volume com perda de água (diabetes insipidus, diurese, queimaduras). Sua apresentação é mais clara do que a da hiponatremia, com desidratação celular, ocorrendo contração nas células cerebrais que pode levar à laceração, hemorragia subaracnoide e subcortical e trombose dos seios venosos (NETO, 2003).

5.2 – Distúrbios do Cloro

Compondo quase 70% da carga dos íons negativos do corpo, o Cloreto é o principal ânion alvo de distúrbios eletrolíticos (BEREND *et al*., 2011). As principais alterações do cloro acompanham distúrbios ácido-base. Isso se deve ao fato de que o ânion cloreto sofre contratransporte com o íon bicarbonato em um dos principais mecanismos de tamponamento sanguíneo. Assim, a perda de cloreto pelos rins, por exemplo, é uma resposta comum à acidose respiratória, numa tentativa de reabsorver bicarbonato (SOUZA *et al*. 2020). Além disso, o cloreto também atua em conjunto com o sódio para manutenção da osmolaridade.

As hipercloremias, que ocorrem quando o nível sérico de Cl^- está acima do seu limiar máximo de 108 mEq/L, podem ocorrer via três mecanismos: desidratação, exposição excessiva ao cloro e acidose metabólica (NAGAMI, 2016). No primeiro caso, uma resposta renal comum à perda de água é a retenção dos íons sódio e cloreto, de forma a tentar reter água por atividade osmótica. O resultado, no entanto, é muitas vezes uma hipertonicidade, que culmina em hipernatremia e hipercloremia. O segundo caso é comum em situações de ingestão de fluidos ricos em eletrólitos, como a água do mar, enquanto o último caso ocorre pelo mecanismo já explicado de trocador HCO_3^-/Cl^- (NAGAMI, 2016).

Já as hipocloremias representam a situação inversa, quando o nível sérico do Cl^- está abaixo do seu limiar mínimo de 98 mEq/L. Nessa situação, as principais causas são pelo vômito (com refluxo e perda de ácido estomacal), aspiração do conteúdo nasogástrico e o uso excessivo de diuréticos de alça. Nesse último caso, a inibição da NKCC2 reduz drasticamente a reabsorção de cloreto, provocando queda no nível sérico (SALYER, 2007).

5.3 – Distúrbios do Potássio

O potássio é o íon mais importante do espaço intracelular. Quatro são os principais fatores que influenciam na manutenção dos níveis séricos do potássio, a saber: o pH, a insulina, a aldosterona e agentes b2-adrenérgicos (NETO, 2003). No primeiro caso, a acidose gera aumento no nível sérico de potássio. Esse efeito é provocado pelo tamponamento intracelular do H^+, cujo influxo ocorre pelo contratransporte com o Na^+, o que altera a disponibilidade desse íon para o trocador eletrogênico Na^+/K^+ (NETO, 2003); o fenômeno inverso ocorre na alcalose.

No segundo caso, a insulina aumenta a captação de potássio, pois estimula o trocador Na^+/H^+, mas em sentido inverso ao descrito na situação anterior. Assim, a entrada de Na^+ induz o aumento de atividade no trocador eletrogênico Na^+/K^+ (NETO, 2003). No terceiro caso, a aldosterona modifica a excreção renal de potássio. Ao abrir canais ENaC, induzindo o influxo de sódio, o potencial transluminal favorece o vazamento de potássio via canais ROMK. No último caso, os agentes b2-adrenérgicos estimulam diretamente a bomba Na^+/K^+, com entrada de potássio, efeito mais evidente com o uso de adrenalina (NETO, 2003).

No que se refere aos distúrbios, definimos hipopotassemia como a queda do valor sérico de potássio abaixo do seu valor mínimo, 3,5 mEq/L, enquanto na hiperpotassemia esse valor está acima de seu valor máximo, 5 mEq/L. Detalhes desse último caso serão descritos no tópico fisiopatologia. Quanto à hipopotassemia, tem-se que ela ocorre pela depleção do potássio corporal total pelo aparelho gastrointestinal ou renal (via excesso de mineralocorticoides), ou alteração nos mecanismos descritos previamente, sendo a alcalose, seja ela respiratória ou metabólica, a principal responsável por alterar esse balanço (VIEIRA NETO, 2003). A apresentação decorre de aberrações na polarização das membranas, particularmente no tecido neural e muscular, embora os sintomas só apareçam numa condição de perda significativa; o ECG mostra achatamento de onda T, no TGI há constipação ou íleo paralítico e nos músculos há fraqueza e cãibras, além da predisposição à rabdomiólise e à mioglobinúria (VIEIRA NETO, 2003).

6 – PERGUNTAS

a) Desenvolva uma hipótese que justifique o uso do diurético Espironolactona como origem da parada cardíaca.
b) Que alterações podem ser observadas no ECG do paciente hipercalêmico?
c) Quando suspeitar de uma hiperpotassemia?

7 – FISIOPATOLOGIA

O primeiro passo para uma análise da hiperpotassemia (ou hipercalemia) é ser capaz de identificar e distinguir uma condição denominada pseudo-hiperpotassemia. Nesse caso, há hemólise dos eritrócitos da amostra de sangue, o que faz com que o potássio seja liberado para o plasma in vitro. Cabe destacar

que esse mecanismo raramente provoca doença in vivo, uma vez que a pequena quantia liberada nessas situações é facilmente excretada pelo rim (MUSHIYAKH, 2011). Mecanismo semelhante pode acontecer, no entanto, na aplicação prolongada de torniquete ou situações que envolvem trombocitose, pois o potássio das plaquetas pode ser liberado durante a coagulação (L. LEWIS, 2020).

Já no que diz respeito à hiperpotassemia de fato, Rocha (2009) afirma que embora vários fatores influenciem no equilíbrio do potássio, como relatados nas informações bioquímicas-metabólicas, todos eles culminam em dois principais mecanismos responsáveis por essa condição: o desvio do íon do líquido intracelular (LIC) para o extracelular (LEC) e a diminuição da excreção renal. Quanto ao primeiro caso, sabe-se que cerca de 98% do potássio do corpo (equivalente à média de 53 mEq/Kg) localiza-se no LIC, taxa que é mantida através da bomba Na^+/K^+ATPase. Nesse sentido, alterações nesse sistema são importantes geradores de hipercalemia, a saber: acidose metabólica (por mecanismo já explicado no tópico hipopotassemia), lise celular (queimaduras, hemólise, rabdomiólise, necrose tissular), deficiência de insulina (mecanismo também já explicado) e uso de drogas como succinilcolina e betabloqueadores (ROCHA, 2009). Já no segundo caso, é importante lembrar que situações de maior ingestão de potássio devem, pelo menos teoricamente, provocar secreção de aldosterona. Esse hormônio provoca, no néfron distal, abertura dos canais ENaC, culminando no estímulo da Na^+/K^+ATPase na membrana basolateral e no aumento da negatividade do lúmen, fatores que contribuem para um vazamento mais intenso de potássio. Dessa forma, dada a capacidade de excreção frente à sobrecarga calêmica, podemos afirmar que quase exclusivamente em situações de patologia renal como a DRC ocorre hipercalemia sustentada. No entanto, é ainda nessa situação de alteração da função renal que enquadram-se pacientes em uso de algumas classes de diuréticos, heparina, anti-inflamatórios não hormonais ou trimetoprim (ROCHA, 2009).

Em relação à apresentação clínica, a hipercalemia costuma ser assintomática, até que arritmias e paralisias musculares se desenvolvam, o que ocorre pois as células excitáveis, particularmente os cardiomiócitos, são mais sensíveis às variações do potássio (LEWIS III, 2020). Com ocorrência menos comum, alguns pacientes em hiperpotassemia suave/moderada podem apresentar sintomas inespecíficos, que incluem fraqueza generalizada, fadiga e náusea (MUSHIYAKH, 2011).

8 – RESPOSTAS

a) Desenvolva uma hipótese que justifique o uso do diurético Espironolactona como origem da parada cardíaca.

O diurético Espironolactona age como um antagonista da aldosterona, competindo com seus receptores (LEHNHARDT, 2011). Como esse hormônio é responsável, entre outras ações, por provocar abertura de canais ENaC no glomérulo distal (AIRES, 2019), fica impedida a reabsorção do sódio nessa região. Esse fato gera duas importantes consequências: o potencial luminal se torna mais positivo, o que desfavorece o vazamento do íon potássio e reduz a concentração intracelular de sódio, bloqueando a ação, por ausência de substrato, do trocador eletrogênico Na^+/H^+ATPase na membrana basolateral. É provável que, por esses motivos, principalmente em pacientes que apresentam comorbidades como hipertensão, diabetes ou insuficiência cardíaca, aconteça hiperpotassemia (TAMIRISA, 2004). Nesse sentido, os cardiomiócitos, células excitáveis mais sensíveis à variação do potássio, começam a sofrer interferência no efluxo desse íon na fase 3 do seu PA, o que corresponde e explica as alterações de onda T apresentadas no ECG do paciente hiperpotassêmico (LEVIS, 2013).

b) Que alterações podem ser observadas no ECG do paciente hipercalêmico?

As alterações no ECG do paciente hiperpotassêmico envolvem um aumento do intervalo PR compensado pelo encurtamento do segmento ST. As ondas T se apresentam apiculadas, altas e simétricas (LEVIS, 2013). Há também um alentecimento da condução, em que o QRS se alarga, adquirindo morfologia sinusoidal, ao passo que a onda P desaparece completamente com arritmias nodais e ventriculares. Por fim, o complexo QRS degenera, causando uma parada cardíaca por fibrilação ventricular ou assistolia (LEWIS III, 2020). No caso descrito, o paciente evoluiu com parada por FV e, mesmo após a desfibrilação, podemos observar no seu ECG (no tópico exames complementares) algumas das características descritas, como ausência de onda P e onda T alta e apiculada.

c) Quando suspeitar de uma hiperpotassemia?

A suspeita da hipercalemia deve ser levantada quando pacientes apresentarem alteração típica de ECG, com complexo QRS senoidal e onda T apiculada; ou pacientes de alto risco, com insuficiência renal, cardíaca e em tratamento com diuréticos poupadores de potássio ou anti-hipertensivos como iECAs. Nos casos de pacientes sem fatores de risco e sem alterações no ECG, cuja apresentação coincide com a descrita no tópico fisiopatologia e a dosagem de potássio está elevada, devemos considerar a possibilidade de uma pseudo-hiperpotassemia e a dosagem desse eletrólito deve ser repetida, evitando a hemólise na amostra (L. LEWIS, 2020).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 7 estão resumidas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na hipercalemia.

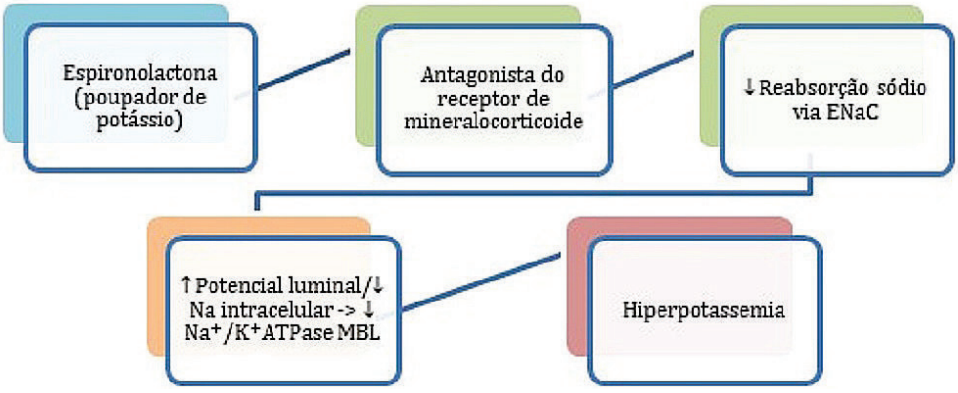


Figura 7: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na hipercalemia.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

Não existem estudos na população geral que permitam conhecer a verdadeira prevalência e incidência da hiperpotassemia. No entanto, amostras grandes e

aleatórias realizadas em hospitais parecem apontar que ambos os indicadores epidemiológicos são baixos. Um estudo realizado com admissão de idosos (>65 anos) nos hospitais no Canadá parece indicar que menos de 2,6% das entradas no pronto-socorro apresentavam sinais de hipercalemia, ao passo que nas internações esse número foi um pouco maior, alcançando 3,5% (KOVESDY, 2016). Em grupos mais específicos, a predição é mais intuitiva: pacientes portadores de doença renal crônica reportaram incidência muito maior de desequilíbrios envolvendo o balanço de potássio. Estudos com espaço amostral menor, realizados também no Canadá, revelaram valores próximos, com essas alterações acontecendo em aproximadamente 40% dos casos de DRC analisados (KOVESDY, 2016).

10.2 – Avanços: Tratamento

O tratamento da hiperpotassemia busca, em geral, corrigir as anormalidades no soro. No entanto, o cuidado deve ser o mais individualizado possível, tomando em conta o grau e a causa da hiperpotassemia. Nas admissões em urgência, o foco é estabilizar a membrana do cardiomiócito, particularmente quando há alteração no ECG ou o nível sérico de K^+ está acima de 6,5 mEq/L (LEHNHARDT, 2011). Lehnhardt (2011) descreve uma sequência de 4 passos para o cuidado do paciente hipercalêmico:

1- Avaliar a toxicidade e monitorar o paciente via ECG: se aparecerem alterações eletrocardiográficas ou os níveis estiverem muito elevados, transferimo-lo para a UTI e iniciamos administração de Gluconato de cálcio 10%;

2- Identificar e eliminar fontes de ingestão de potássio, revisando e suspendendo as prescrições que podem agravar a hipercalemia, como diuréticos poupadores de potássio;

3- Aumentar o deslocamento de potássio para o espaço intracelular através do uso de dextrose ou insulina, com observação da glicemia, que deve permanecer em valores próximos de 10/15 mmol/L. Agonistas beta-adrenérgicos, como o salbutamol e o reproterol, podem causar taquicardia (que deve ser monitorada), porém também promove esse influxo de potássio. Bicarbonato de sódio também pode ser administrado, com atenção especial para pacientes com acidose, condição que promove a hipercalemia;

4- Aumentar a excreção de potássio através de diuréticos de alça, como a furosemida (inibição da NKCC2) ou mesmo hemodiálise para retirada do potássio do soro.

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

Na Figura 8 está apresentado o fluxograma de tratamento da hipercalemia segundo Rocha (2009).

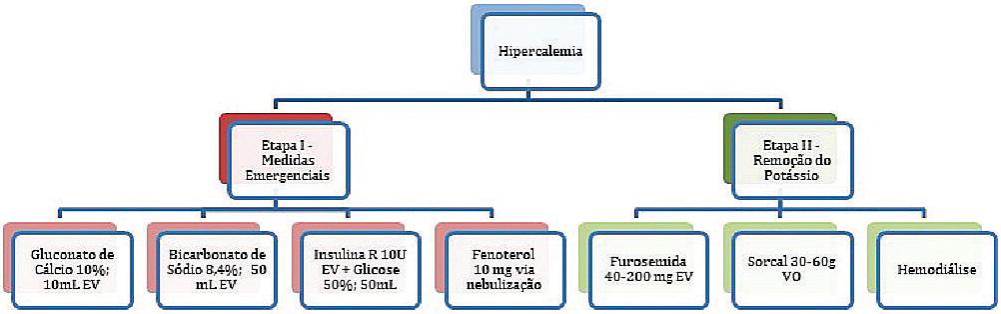


Figura 8: Fluxograma de tratamento da hipercalemia.

Fonte: elaboração própria (2023).

11.2 – Diagnóstico

Abaixo estão apresentados os critérios para diagnóstico clínico e laboratorial da hipercalemia (Figura 9).

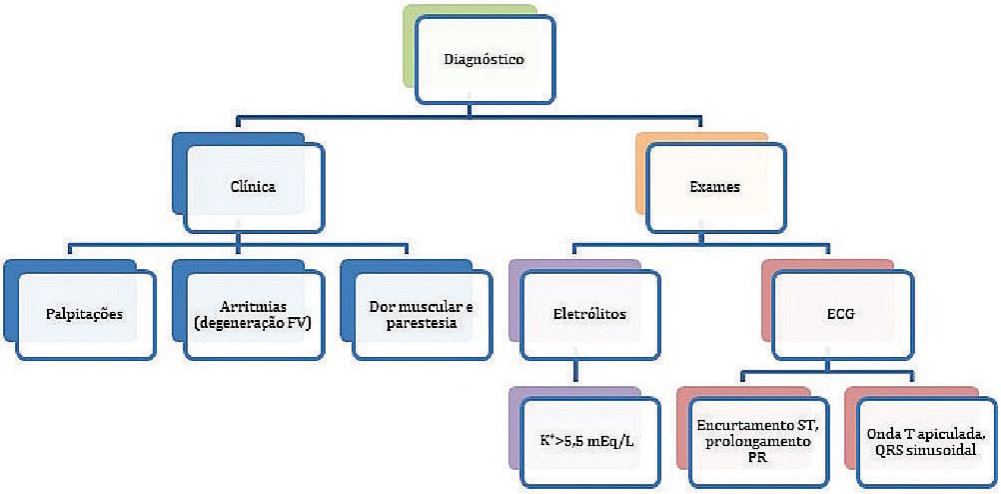


Figura 9: Critérios para diagnóstico clínico e laboratorial da hipercalemia.

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

BALTAZAR, R. F. **Basic and Beside Electrocardiography**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **Goodman & Gilman**: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

KAUFFMANN Q. R.; OROZCO B. R.; VENEGAS G. J. C. Hiperkalemia grave associada a drogas que actúan sobre el sistema renina, angiotensina, aldosterona: Un problema que requiere atención: Caso clínico. **Rev. méd**., Chile, Santiago, v. 133, n. 8, p. 947-952, agosto de 2005.

KOVESDY, C. P. Epidemiology of hyperkalemia: an update. **Kidney Int Suppl**, v. 6, n. 1, p. 3-6, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins**. Bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

KWON, C.; KIM, S.. Intraoperative management of critical arrhythmia. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 70, n. 2, p. 120-126, 2017.

LEE, I. *et al*. **Regulation of epithelial Na+ channels by aldosterone**: Role of Sgk1. Disponível em: <http://aups.org.au/Proceedings/38/95-103/>. Acesso em: 18 de out. 2021.

L. LEWIS, James. Hiperpotassemia. Distúrbios Endócrinos e Metabólicos. **Manual Merck**: versão para profissionais de saúde. Birmingham. 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-eletrolíticos/hiperpotassemia>.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2000.

MIRVIS, D. M; GOLDBERGER, A. L. **Eletrocardiografia**. *In*: Braunwald. Tratado de Doenças Cardiovasculares. ZIPES, D. P. *et al.*, p. 107-147. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

MUSHIYAKH, Y. *et al*. Treatment and pathogenesis of acute hyperkalemia. **Journal of community hospital internal medicine perspectives**, v. 1, n. 4, p. 1-6, 2012.

NAGAMI, G. T. Hyperchloremia – Why and how. Nefrología (Madr.). **Cantabria**, v. 36, n. 4, p. 347-353, agosto de 2016 . Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400347&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 18 de out. de 2022.

NARAYANAN, S.; PRAKASH, D. Case Report: Drug induced hyperkalemia presenting as acute flaccid quadriparesis. **F1000Research**, v. 7, p. 737-741, 2018.

NATIONAL ASSOCIATION OF EMERGENCY MEDICAL TECHNICIANS -NAEMT. Comitê do PHTLS (Pre Hospital Life Support). Comitê de Trauma do National Association of Emergency Medical Technicians. **Atendimento pré-hospitalar ao traumatizado**: básico e avançado. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROCHA, P. N. Hipercalemia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 1, p. 5, 2009.

TAMIRISA, K. P.; AARONSON, K. D.; KOELLING, T. M. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. **American Heart Journal**, v. 148, n. 6, p. 971-978, 2004.

TOY, E. C.; SEIFERT JUNIOR, W. E.; STROBEL, H. W.; HARMS, K. P. **Casos Clínicos em Bioquímica**: Lange. 3. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2016.

VIEIRA NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico. **Medicina (Ribeirão Preto),** [S. l.], v. 36, n. 2/4, p. 325-337, 2003. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p325-337

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

Tema Central: Proteínas Plasmáticas

Caso 4

Anemia de Doença Crônica

Elaboração: Álvaro Eduardo Alves

Revisão: Bruna Laíne Costa

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

B.C.S., feminino, 48 anos.

Anamnese

A paciente procurou o pronto-socorro de um hospital se queixando de palpitações, fadiga, fraqueza generalizada e tonturas. Relatou, ainda, sofrer de dores articulares, com rigidez matinal superior a 1 hora, edema e espessamento nas articulações das mãos. A paciente atuava como professora e não apresentava histórico de hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus.

Durante o atendimento, ao ser indagada pelo médico plantonista sobre seus hábitos alimentares, a paciente afirmou possuir hábitos saudáveis e não ser vegetariana, vegana, etilista ou tabagista. Além disso, a paciente afirmou que sua mãe, uma senhora de 72 anos, sofre há mais de 20 anos de artrite reumatoide.

Exame físico

A paciente era branca, magra, apresentava sinovite com edema e espessamento das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais das mãos e das articulações metatarsofalangianas dos pés. Além disso, a paciente apresentava febre baixa de 38ºC, palidez cutânea e de mucosas.

Pressão arterial: 110 x 72 mmHg;

Frequência cardíaca: 118 bpm; Frequência respiratória: 28 irpm;

Peso: 59 Kg; Altura: 1,65 m; IMC: 21,67 Kg/m^2.

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

a) Entender, com olhar atento e curioso a possível aplicação clínica, a importância das proteínas plasmáticas, suas funções, utilidade diagnóstica, prognóstica e monitoramento de condições específicas que causam distúrbios prejudiciais à homeostase do organismo.

2.2 – Objetivos específicos

a) Compreender a utilidade de proteínas plasmáticas na avaliação clínico-laboratorial de algumas condições patológicas que influenciam na homeostase do organismo;

b) Interpretar as causas de aumento ou diminuição dos valores laboratoriais de proteínas plasmáticas e correlacionar com sinais e sintomas da apresentação clínica da paciente;
c) Reconhecer a importância dos exames laboratoriais que envolvam proteínas de fase aguda no diagnóstico de infecções e distúrbios inflamatórios;
d) Entender o funcionamento das imunoglobulinas na defesa do organismo e compreender os distúrbios que estimulam o sistema imune a produzir excessivamente essas proteínas e desencadear patologias autoimunes.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemácias ..... 3,80 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 7,9 g/dL	(13 – 18 g/dL)
Hematócrito 30%	(37 – 47 %)
VCH ..... 82 fL	(80 – 99 fL)
HCM ..... 28 pg	(27 – 34 pg)
CHCM 32%	(31 – 37 %)
RDW 12,0%	(11 – 14,5 %)

LEUCOGRAMA	Valores de referência:
Leucócitos ..... 16 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)

PLAQUETOGRAMA	Valores de referência:
Plaquetas ..... 340 mil/mm³	(150 – 400 mil/mm³)

VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO	Valores de referência:
Em 1h ..... 28 mm	(< 20 mm)

PROTEÍNA C REATIVA	Valores de referência:
1,5 mg/dL	(< 0,3 mg/dL)

DEMAIS EXAMES DE SANGUE	Valores de referência:
Ferro sérico ..... 30 mcg/dL	(50 - 170 mcg/dL)
Transferrina ..... 140 mg/dL	(250 - 380 mg/dL)
Saturação de transferrina 11%	(15 – 50%)
Ferritina ..... 456 ng/mL	(11 - 306 ng/mL)

PESQUISA POR ANTICORPOS	
Fator reumatoide	Positivo
Anti-CCP	Positivo
Fator Antinuclear (FAN)	Negativo

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Fisiologia

- Função hepática;
- Sistema sanguíneo;
- Sistema gastrointestinal.

4.2 – Patologia

- Inflamação crônica.

4.3 – Histologia

- Tecido ósseo (articulações).

4.4 – Imunologia

- Componentes da Imunidade Inata e Adaptativa;
- Mediadores inflamatórios;
- Autoanticorpos.

4.5 – Bioquímica e metabolismo

- Proteínas plasmáticas.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

As proteínas plasmáticas (Figura 1), presentes na circulação sanguínea, apresentam diversas funções essenciais para a homeostase do organismo humano. Dentre as diversas funções exercidas por elas, podemos citar o transporte de

substâncias entre os tecidos pela albumina, a ingestão e distribuição do ferro pela transferrina, a formação de coágulos pelos fatores de coagulação e fibrinogênio, além das funções de defesa desempenhadas pelas imunoglobulinas.

Tendo em vista a grande variedade de funções exercidas pelas proteínas plasmáticas, pequenas alterações em sua produção são suficientes para acarretar sérios impactos à saúde. Modificações que causem aumento na produção de imunoglobulinas podem causar inúmeros distúrbios autoimunes, entre eles o diabetes tipo 1, hipertireoidismo, hipotireoidismo, artrite reumatoide, vitiligo, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico.

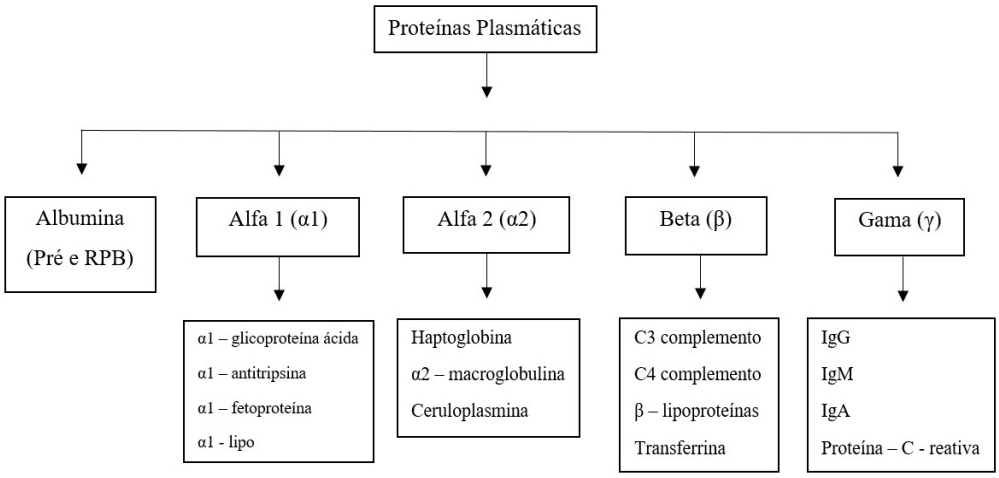


Figura 1: Principais componentes das frações de proteínas plasmáticas

Fonte: elaboração própria (2023).

A maioria das proteínas plasmáticas, em torno de 70 a 80%, são sintetizadas no fígado, estando incluídas a albumina, fibrinogênio, transferrina e vários componentes do sistema complemento e da cascata de coagulação sanguínea. Duas importantes exceções são o fator de von Willebrand, o qual é sintetizado no endotélio vascular, e as γ-globulinas, que possuem como seu local de síntese os linfócitos.

A albumina é a principal proteína plasmática humana, representando aproximadamente 25% de toda a síntese hepática de proteínas, cerca de 10 a 15g por dia, e correspondendo a metade de todo o conteúdo proteico plasmático total (3,5 g/dL a 5,0 g/dL) em humanos saudáveis. Após ser secretada na corrente sanguínea, em torno de 30 a 40% da albumina permanece circulante no plasma e o restante reside no espaço intersticial (MOMAN; GUPTA; VARACALLO, 2021).

Devido à sua massa molecular baixa (cerca de 69 kDa) e sua grande concentração, a albumina é responsável por até 80% da pressão osmótica do plasma humano, atuando como força contrária à pressão hidrostática e responsável por atrair a água em direção à circulação. Em situações de desnutrição proteica ou comprometimento da função hepática, que causem diminuição nas concentrações de albumina e de outras proteínas plasmáticas, a pressão oncótica pode sofrer uma queda e não conseguir atrair o fluido sanguíneo para os vasos. Nesse tipo de situação, os fluidos se acumulam nos espaços teciduais extravasculares, causando edema.

A albumina também possui função de se ligar e facilitar o transporte de uma variedade de substâncias como os ácidos graxos livres, íons, alguns hormônios esteroides, bilirrubina, parte do triptofano plasmático e diversos fármacos. Em situações de hipoalbuminemia causada por doença hepática grave, os locais de ligação para drogas exógenas podem estar diminuídos e, consequentemente, pode ocorrer uma maior sensibilidade aos medicamentos, devido a uma grande quantidade das drogas exógenas não estarem ligadas (MOMAN; GUPTA; VARACALLO, 2021).

Outra importante classe de proteínas plasmáticas são as imunoglobulinas, que desempenham um importante papel nos mecanismos de defesa do corpo contra invasores. Essas proteínas, formadas por cadeias oligoméricas, que também recebem o nome de anticorpos, são produzidas e secretadas pelos linfócitos B. Assim, juntamente com os linfócitos T e as células do sistema imune inato, exercem o papel de proteção do organismo.

As imunoglobulinas são compostas por subunidades pesadas (H) e leves (L), sendo dispostas em cinco classes que são abreviadas por IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tendo cada uma delas propriedades e funções específicas.

Algumas proteínas, entre elas a proteína C-reativa (PCR), ferritina, hepcidina, α1-antiproteinase, haptoglobina, α1-glicoproteína e o fibrinogênio, são consideradas marcadores de inflamação, pois exibem aumentos significativos em suas concentrações durante o processo inflamatório, recebendo o nome de proteínas de fase aguda positivas. Contudo, algumas proteínas que têm suas concentrações reguladas para baixo durante inflamações são classificadas como proteínas de fase aguda negativas, sendo as principais a albumina, transferrina, proteína de ligação ao retinol e a antitrombina (GULHAR; ASHRAF; JIALAL, 2020). As proteínas plasmáticas utilizadas como marcadores de fase aguda estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Principais proteínas plasmáticas marcadores de fase aguda.

Proteína plasmática	Principais funções	Fase Aguda
Albumina	Transporte de substâncias e pressão osmótica	Negativa
Transferrina	Transporte de ferro	Negativa
Ferritina	Armazenamento de ferro	Positiva
Haptoglobina	Reciclagem do ferro	Positiva
Fatores de coagulação	Formação de coágulos	Positiva
Fibrinogênio	Formação de coágulos	Positiva
Imunoglobulinas	Defesa do organismo	Positiva

Fonte: elaboração própria (2023).

Durante as inflamações, as citocinas liberadas, principalmente as interleucinas IL-6 e IL-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e o interferon gama (IFN-γ), são as principais responsáveis por estimular a síntese hepática da maioria dos reagentes de fase aguda (GULHAR; ASHRAF; JIALAL, 2020).

A haptoglobina, glicoproteína plasmática de fase aguda positiva, apresenta importantes funções, tanto na reciclagem do ferro presente nas hemoglobinas das hemácias senescentes ou danificadas, que são fagocitadas por macrófagos do sistema reticuloendotelial (SER), quanto nas funções antimicrobianas ao reduzir a disponibilidade de ferro para os patógenos (GULHAR; ASHRAF; JIALAL, 2020).

Quando as hemácias estão próximas ao fim de seu período de sobrevida, elas são fagocitadas pelo SRE, presente no baço e no fígado, para ter seus componentes reciclados. Ao longo desse processo, cerca de 10% da hemoglobina presente nesses eritrócitos é liberada para a circulação e pode atravessar os glomérulos renais e formar precipitados nocivos no interior dos túbulos. Dessa maneira, a haptoglobina possui função de se ligar à hemoglobina extra corpuscular e formar um complexo que não possui tamanho adequado para atravessar os glomérulos, consequentemente reduzindo a perda de ferro associado à hemoglobina e protegendo o rim de lesão pela formação de precipitados tóxicos.

O entendimento do metabolismo do ferro é extremamente importante para a compreensão do caso clínico em questão, uma vez que as vias de aquisição, transporte e reciclagem desse elemento serão constantemente discutidas.

O mineral ferro é extremamente importante e indispensável para a homeostase do organismo, sendo um constituinte de diversas proteínas

humanas, como a hemoglobina, e componentes da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons, além de atuar na síntese de DNA e no metabolismo energético celular. No organismo humano são encontrados aproximadamente 5 g de ferro, sendo que cerca da metade dessa quantidade é encontrada na forma de hemoglobina. Ainda, as duas principais fontes de ferro para o organismo são a dieta e a reciclagem de hemácias no fim de seu tempo de sobrevida.

A transferrina, glicoproteína plasmática sintetizada pelo fígado, possui o papel de transportar o ferro pelo corpo e sua concentração no plasma é de aproximadamente 300 mg/dL. O ferro livre apresenta capacidade de catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio que podem causar lesão tecidual. Dessa maneira, como forma de proteger o organismo de danos, é essencial que o ferro esteja ligado à proteína ferritina e armazenado em reservatórios especializados, ou que seja transportado de forma segura ligado à transferrina. Na maioria das vezes, apenas 30% dos sítios de ligação do ferro na transferrina estão saturados, podendo ocorrer modificações nesse valor em distúrbios que alteram a quantidade de ferro disponível.

A homeostase do ferro, por sua vez, é regulada por um mecanismo intracelular e um mecanismo sistêmico. O mecanismo intracelular é responsável por evitar excesso de ferro livre ou falta desse elemento no interior das células e atua monitorando a expressão pós-transcricional de genes responsáveis por controlar a captação e estoque de ferro (GROTTO, 2008). A regulação sistêmica é responsável por controlar a comunicação entre as áreas de absorção, estoque e utilização do ferro. A hepcidina, um hormônio de síntese hepática, com função de regulador negativo do metabolismo do ferro, é o principal responsável por coordenar esse mecanismo (GANZ; NEMETH, 2006).

A disponibilidade de ferro regula a expressão e a liberação de hepcidina, sendo que a sobrecarga de ferro estimula sua liberação e a falta desse íon inibe sua liberação. Além disso, citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), liberadas em respostas inflamatórias, podem induzir a síntese desse hormônio. A hepcidina atua se ligando à ferroportina, ativando sua internalização e degradação e, consequentemente, bloqueando a liberação de ferro contido nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Dessa maneira, a hepcidina age diminuindo a disponibilidade de ferro no plasma para o desenvolvimento dos eritroblastos (DE DOMENICO; WARD; KAPLAN, 2007).

6 – PERGUNTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.
b) Tendo em vista o quadro clínico anêmico da paciente, quais as diferenças entre o diagnóstico da anemia ferropriva e da anemia de doença crônica?
c) Explique a relação entre os resultados laboratoriais e a hipótese diagnóstica para a doença de base causadora da anemia.
d) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

A Anemia de Doença Crônica (ADC), também chamada de anemia de inflamação crônica, consiste em uma síndrome clínica cujo desenvolvimento se dá pelo aparecimento de quadros anêmicos em pacientes com diagnósticos de patologias infecciosas crônicas, inflamatórias, neoplásicas ou traumas.

A artrite reumatoide, hipótese diagnóstica para a doença de base do presente caso, consiste em uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes na sociedade. Essa patologia é caracterizada pela inflamação das membranas sinoviais causada por células do próprio sistema imune inato do indivíduo, como os monócitos, células dendríticas, mastócitos, células linfoides inatas e células imunes adaptativas.

Concomitante a essa inflamação, ocorre a ativação de células endoteliais, como os fibroblastos sinoviais, os quais liberam diversos mediadores inflamatórios, prostaglandinas e metaloproteinases de matriz. Essas células, também chamadas de sinoviócitos, assumem um papel agressivo, regulador de matriz e invasivo. Aliado a isso, também ocorre ativação dos osteoclastos, os quais são os principais responsáveis pela reabsorção óssea, acarretando a destruição articular (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016; SMOLEN *et al*., 2007).

Nesse quadro inflamatório, as interleucinas liberadas pelos monócitos, principalmente a IL-1β, IL-6, e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) induzem um aumento na liberação da proteína hepcidina, a qual é produzida principalmente pelos hepatócitos, e responsável pela homeostase do ferro. A hepcidina, por sua vez, causa retenção de ferro no interior dos macrófagos, acarretando uma diminuição do retorno do ferro estocado para a circulação. Além disso, a hepcidina impede a absorção do ferro pelos enterócitos duodenais. Ambas

ações são consequências da ação degradativa da hepcidina sobre a ferroportina (FP1), proteína responsável pela exportação de ferro (MOLIN *et al*., 2019; WEISS; GANZ; GOODNOUGH, 2019).

A hepcidina possui ainda papel na retenção de ferro dentro dos macrófagos, isso ocorre devido à estimulação positiva na expressão do transportador de metal divalente (DMT-1), o qual é uma proteína transmembrana que atua na captação de ferro pelos macrófagos. Aliado a isso, a hepcidina estimula a internalização da ferroportina 1, dificultando a liberação do ferro captado pelos macrófagos para as células eritroides em desenvolvimento (MADU; UGHASORO, 2017).

As interleucinas IL-6, IL-1β, fator de necrose tumoral (TNF) e alfainterferona, comumente liberados nos quadros infecciosos, são responsáveis por inibirem a liberação do hormônio eritropoetina (EPO) pelas células endoteliais dos capilares peritubulares do córtex renal, diminuir a responsividade da medula óssea à ação da eritropoetina e estimular a apoptose dos precursores eritroides (MOLIN *et al*., 2019; WEISS; GANZ; GOODNOUGH, 2019).

O interferon-gama (INF-γ), citocina liberada pelos linfócitos T e macrófagos, possui ação na indução da apoptose das unidades eritroides e inibição da expressão de eritropoietina devido à formação de óxido nítrico e radicais livres de oxigênio.

Além disso, nesses quadros patológicos, a grande liberação de IL-1 estimula a síntese neutrofílica da proteína lactoferrina, a qual é semelhante à transferrina e atua como um competidor. Entretanto, como a lactoferrina possui maior afinidade pelo ferro que a transferrina, ela se liga a esse elemento e impossibilita sua liberação para as células eritropoiéticas, sendo rapidamente retida pelos macrófagos no sistema mononuclear fagocitário.

Sendo assim, a liberação de lactoferrina acarreta diminuição na mobilização do ferro de depósitos e, assim, dificulta a eritropoese. Ademais, por mecanismos ainda não conhecidos, a interleucina IL-1 e o FNT diminuem a sobrevida das hemácias (CANÇADO; CHIATTONE, 2002).

Dessa maneira, todo processo inflamatório crônico da artrite reumatoide é capaz de aumentar a síntese e a liberação de citocinas endógenas. Estas, por sua vez, induzem alterações do metabolismo do ferro (diminuição do ferro sérico) e da eritropoietina, que consequentemente diminuem a síntese da hemoglobina, causando o quadro anêmico (Figura 2).

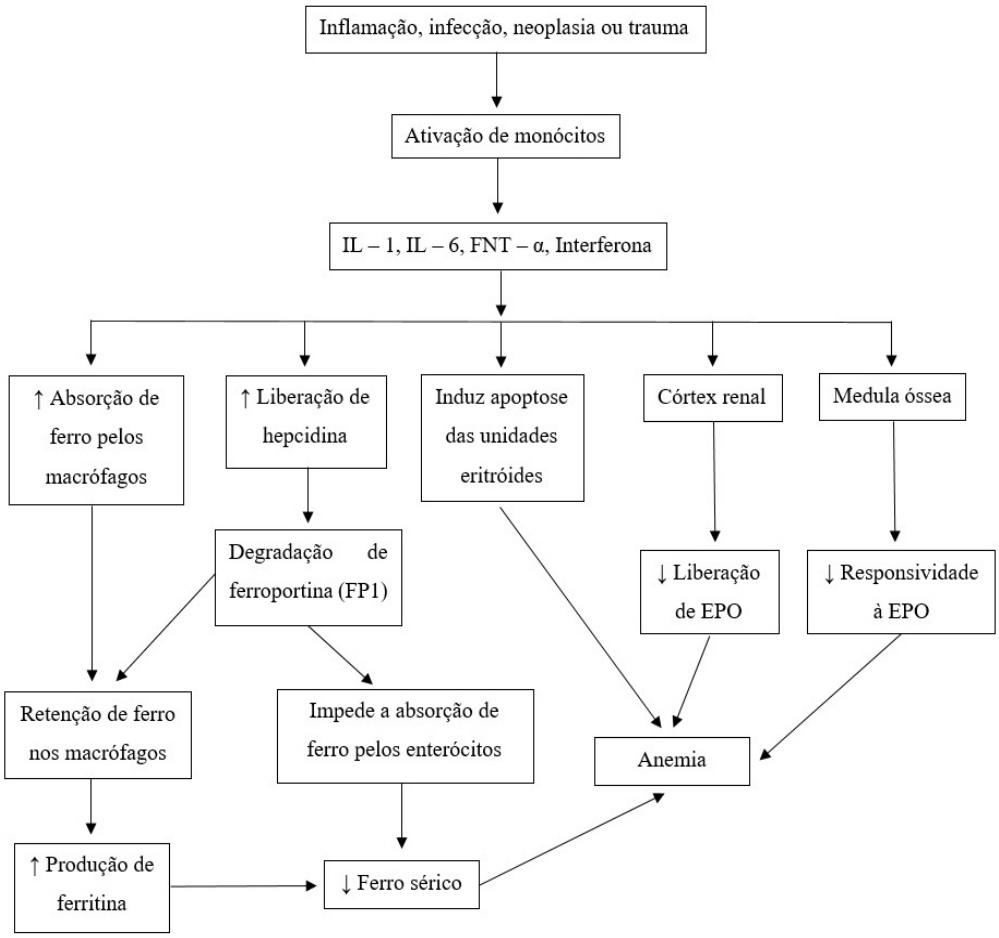


Figura 2: Fisiopatologia da Anemia de Doença Crônica

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.

Anemia de doença crônica desencadeada por artrite reumatoide. O quadro clínico geral da paciente (fadiga, fraqueza generalizada e tonturas), aliado aos resultados do hemograma, são indicativos de anemia. Adicionalmente, as dores articulares, a história familiar, os resultados laboratoriais sobre os marcadores inflamatórios e a pesquisa positiva por anticorpos sugerem a artrite reumatoide como patologia de base.

b) Tendo em vista o quadro clínico anêmico da paciente, quais as diferenças entre o diagnóstico da anemia ferropriva e da anemia de doença crônica?

O diagnóstico diferencial mais difícil para a ADC é em relação à anemia ferropriva, uma vez que em muitas situações as duas podem ser concomitantes e isso dificulta a análise dos resultados laboratoriais. Além disso, em ambas as situações o ferro sérico está diminuído, porém, as duas condições apresentam causas diferentes para a diminuição desse mineral (MOLIN *et al*., 2019).

Na anemia ferropriva existe um déficit absoluto de ferro por depleção, sendo que tanto o ferro sérico quanto a ferritina apresentam valores reduzidos quando comparados aos valores de referência. Já no caso da ADC, a menor disponibilidade do íon ferro ocorre devido ao sequestro que está sendo feito pelos estoques teciduais, dessa maneira, o ferro sérico está diminuído, mas a ferritina geralmente se encontra normal ou aumentada.

O ferro medular é um importante diferenciador entre os dois casos de anemia, uma vez que sempre está aumentado na ADC e nos casos de anemia ferropriva ele está diminuído. Entretanto, devido ao caráter invasivo desse exame e por ser desconfortável para o paciente, ele só é realizado em casos complexos e em situações de impossibilidade de diagnóstico pelos métodos usuais (GROTTO, 2010).

Embora não seja um critério de diagnóstico diferencial, vale a pena ressaltar que a ADC é tipicamente normocítica (hemácias com tamanhos normais) e normocrômica (quantidade normal de hemoglobina dentro de cada hemácia), o que pode ser observado respectivamente nos exames de volume corpuscular médio (VCM) de 82 fL e hemoglobina corpuscular média (HCM) de 28 pg da paciente. Somente nos casos mais graves, em que a doença progrediu de forma acentuada, que são encontrados eritrócitos com morfologia microcítica (CULLIS, 2011).

c) Explique a relação entre os resultados laboratoriais e a hipótese diagnóstica para a doença de base causadora da anemia.

Analisando os exames laboratoriais da paciente, é possível perceber um aumento considerável nos valores da proteína C reativa (PCR). A PCR é uma proteína sintetizada pelo fígado e apresenta seus níveis aumentados em situações de inflamação, sendo considerada uma proteína reagente de fase aguda, induzida principalmente por ações da IL-6. Dessa maneira, frente aos

resultados laboratoriais da paciente em questão, é importante correlacionar o aumento da PCR com uma possível inflamação causadora do quadro anêmico (NEHRING *et al*., 2020; GULHAR; ASHRAF; JIALAL, 2020).

A velocidade ou taxa de hemossedimentação é um exame realizado para avaliar aumentos na atividade inflamatória do organismo. Esse exame mede a taxa em que os glóbulos vermelhos caem para o fundo em uma amostra de sangue total, sendo que quando há um processo inflamatório ativo, são formadas algumas proteínas que diminuem a viscosidade do sangue e consequentemente aumentam a taxa de sedimentação, como pode ser observado nos resultados da paciente B.C.S. (TISHKOWSKI; GUPTA, 2020).

Além disso, a pesquisa por anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP), quando associada à pesquisa por fator reumatoide, apresenta uma excelente especificidade (próximo a 100%) para a artrite reumatoide, sendo que a combinação desses dois exames também é bastante útil para diferenciar a artrite reumatoide de outras doenças infecciosas (SILVA *et al*., 2006).

d) Quando suspeitar?

A ADC deve ser suspeitada nos casos em que o indivíduo apresentar sintomas clássicos de um quadro clínico anêmico como fadiga, fraqueza generalizada e tonturas. Associado a isso, o indivíduo também deve apresentar sinais e sintomas de patologias infecciosas crônicas, inflamatórias, neoplásicas ou traumas, os quais podem ter desencadeado a anemia.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Os sinais e sintomas associados à anemia como fadiga, fraqueza generalizada e tonturas devem-se à deficiência do aporte tissular de oxigênio. Essa deficiência é causada devido à liberação de citocinas inflamatórias que, como anteriormente observado, agem causando distúrbio na homeostasia do ferro, além de diminuição na sobrevida e produção eritrocitária. Dessa maneira, é possível correlacionar os baixos valores de hemácias, hematócrito e hemoglobina, encontrados no hemograma da paciente, com a fisiopatologia clássica da doença (MOLIN *et al*., 2019).

O aumento da frequência cardíaca e a queda da resistência vascular periférica refletem os mecanismos adaptativos da anemia, pois, para aumentar

o aporte de oxigênio aos tecidos, o sangue circula em maior volume por minuto. Esse procedimento é conhecido como "efeito hipercinético da anemia". Nesse sentido, o aumento da frequência respiratória ocorre como resposta fisiológica para elevar a oxigenação sanguínea (MOLIN *et al*., 2019).

O aumento nos valores de ferritina e a diminuição nos valores de ferro sérico, transferrina e na saturação de transferrina são achados bastante característicos da anemia causada por inflamação. Nesses casos, as múltiplas citocinas liberadas pela inflamação estimulam a produção de ferritina e bloqueiam a exportação de ferro pela inibição da transcrição e expressão da proteína ferroportina (WEISS; GANZ; GOODNOUGH, 2019).

Ademais, a rigidez matinal superior a 1 hora relatada pela paciente, as apresentações de sinovite com edema, espessamento das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais das mãos, das articulações metatarsofalangianas dos pés e a febre baixa de 38ºC são características quase inevitáveis de artrite inflamatória. A pesquisa positiva para fator reumatoide e para anti-CCP corroboram ainda mais com o diagnóstico de artrite reumatoide como doença de base da paciente (SAVIOLI *et al*., 2019). Na Tabela 2 estão apresentadas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de anemia de doença crônica por artrite reumatoide.

Tabela 2: Correlações clínico-metabólico-laboratoriais na ADC por artrite reumatoide

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/fisiológica	Alteração física e laboratorial
Fadiga, fraqueza, tonturas e palidez	Diminuição na sobrevida eritrocitária Diminuição na eritropoese Distúrbios na homeostasia do ferro	Baixos valores de hemácias, hematócrito e hemoglobina
Palpitações	Mecanismo adaptativo para aumentar aporte de oxigênio	Aumento na frequência cardíaca e respiratória
Febre	Inflamação	Leucocitose Aumento da PCR Aumento da taxa de hemossedimentação
Rigidez matinal, dores, edema espessamentos das articulações	Inflamação da membrana sinovial	Fator reumatoide positivo Anti-CCP positivo

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

A artrite reumatoide é uma doença de ocorrência mundial que afeta todas as etnias, com prevalência de cerca de 0,5 a 1% da população, sendo que o predomínio do acometimento em mulheres é de 2,5 a 3 vezes maior do que em homens (Figura 3).

No caso das mulheres, o início dos sintomas acontece durante a 4ª e a 6ª décadas de vida, com 80% de todos os pacientes acometidos com idade entre 35 e 50 anos, já no caso dos homens, ocorre mais tardiamente, com o início entre a 6ª e 8ª décadas de vida. Em ambos os sexos, a prevalência da doença aumenta com a idade (SAVIOLI *et al*., 2019).

Fatores como o tabagismo, baixo nível educacional, baixa classe socioeconômica e histórico de doença periodontal estão associados ao desenvolvimento de artrite reumatoide, evidenciando uma grande influência de fatores ambientais em sua etiologia (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Nos casos das populações nativas americanas, a prevalência de artrite reumatoide é muito superior, alcançando até 6,8% entre os índios Chippewa. Além disso, essa doença possui um risco de acometimento aumentado em cerca de 3 a 5 vezes nos casos de história familiar positiva (SILMAN; PEARSON, 2002; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

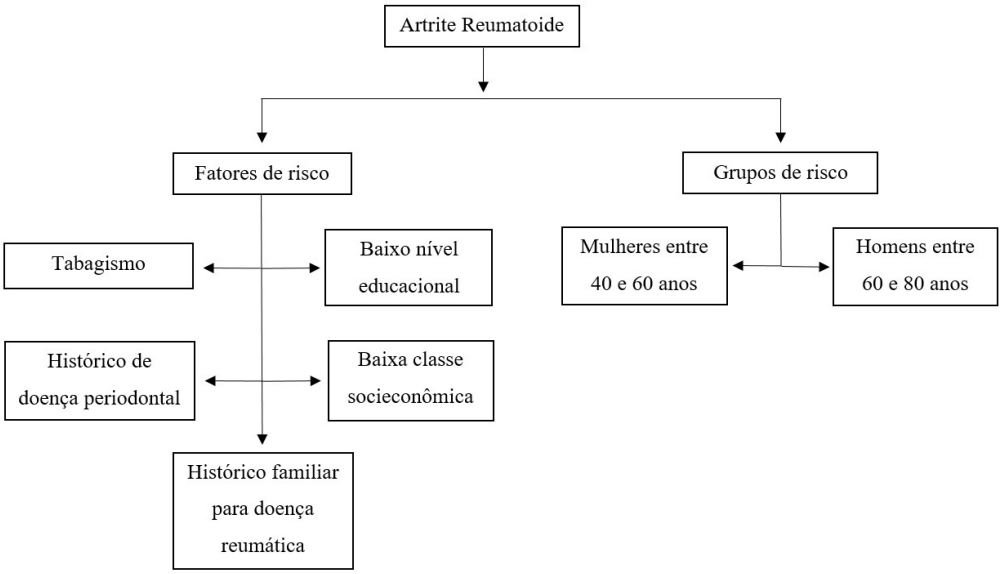


Figura 3: Epidemiologia da Artrite Reumatoide

Fonte: elaboração própria (2023).

Por sua vez, a ADC é a segunda causa mais prevalente de anemia, porém é difícil delinear a taxa de prevalência dessa condição, pois muitas vezes ela é confundida com a anemia por deficiência de ferro e geralmente é um diagnóstico de exclusão. Além disso, dentre as várias injúrias sistêmicas (infecções, câncer, distúrbios autoimunes, rejeição crônica após transplante de órgão sólido) que podem desencadear essa condição, os distúrbios autoimunes, como é o caso da artrite reumatoide, representam uma prevalência estimada entre 8 e 71% (MADU; UGHASORO, 2017).

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

Idealmente, o melhor tratamento para a anemia causada por inflamação é a cura da doença inflamatória subjacente, que consequentemente resulta na resolução da anemia (Figura 4). Dessa forma, tem-se que o metotrexato (droga modificadora do curso da doença) é um dos principais medicamentos utilizados inicialmente na artrite reumatoide, uma vez que ele possui um início rápido de ação, uma boa capacidade de melhora clínica e uma boa adesão ao tratamento por parte dos pacientes (WEISS; GANZ; GOODNOUGH, 2019). O tempo médio para início da ação do metotrexato no organismo é de 1 a 3 meses, por via oral, intramuscular ou subcutânea (VO, IM ou SC), sendo que as doses usuais utilizadas desse medicamento são de 10 a 25 mg/semana. Além disso, como forma de monitoramento do paciente, é indicado hemograma completo, provas de função hepática, por meio das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e também creatinina a cada 30 dias nos primeiros 6 meses, e a seguir a cada 1 a 2 meses (SAVIOLI *et al*., 2019).

O mecanismo de ação preciso do fármaco no tratamento da artrite reumatoide ainda é indefinido, entretanto, a principal hipótese consiste na via de sinalização a partir da adenosina. O metotrexato age inibindo vias de sinalização no interior das células e consequentemente aumenta os níveis de adenosina no plasma. A adenosina, por sua vez, ao se relacionar principalmente com seus receptores A2A, promove um estado anti-inflamatório no organismo (FRIEDMAN; CRONSTEIN, 2019).

O metotrexato é a droga mais bem tolerada e o fármaco padrão no tratamento da artrite reumatoide, uma vez que ele bloqueia a progressão das

lesões radiológicas. Esse medicamento está contraindicado a pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo e supressão de medula óssea. No caso de mulheres em idade fértil que necessitem da sua utilização, elas devem receber anticoncepção. Vale ressaltar, ainda, que a sua administração semanal deve ser associada ao uso de ácido fólico para minimizar os efeitos colaterais, sendo os principais relacionados ao trato gastrintestinal, além de alteração de transaminases e leucopenia. Em casos raros, pode cursar com pneumopatia (SAVIOLI *et al*., 2019).

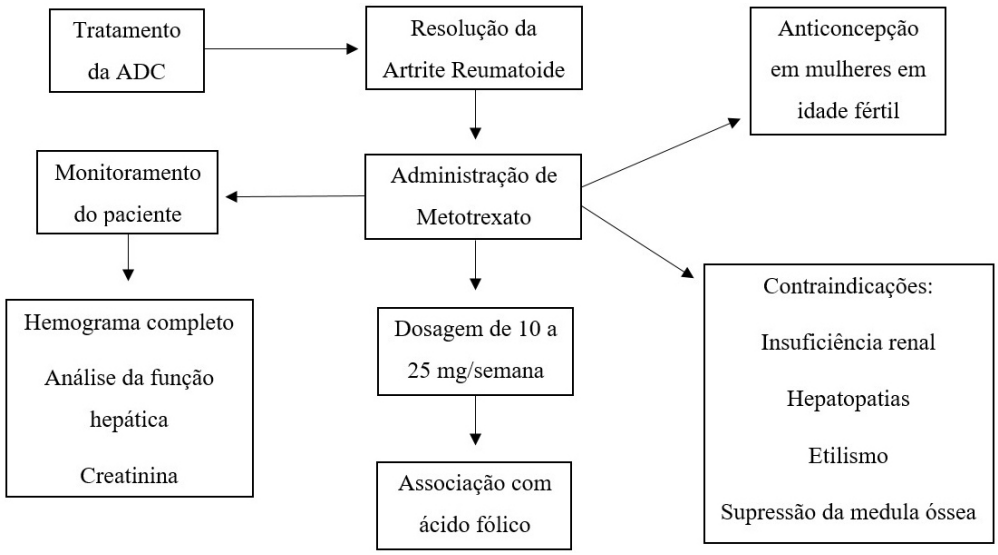


Figura 4: Tratamento da Anemia de Doença Crônica

Fonte: elaboração própria (2023).

Dentre as pesquisas por agentes biológicos eficazes nos tratamentos da artrite reumatoide e consequentemente da anemia, o tocilizumab (TCZ), um medicamento que atua inibindo diretamente a sinalização da interleucina IL-6 mediada por receptor, apresentou bons resultados. Em estudos realizados, dentre 10 pacientes que foram testados com esse medicamento, 8 deles exibiram uma diminuição na hepcidina-25, a qual é uma das principais causadoras da anemia de inflamação crônica (SUZUKI *et al*., 2017).

11.2 – Diagnóstico

Na Figura 5 estão representados os critérios para diagnóstico da Anemia de Doença Crônica.

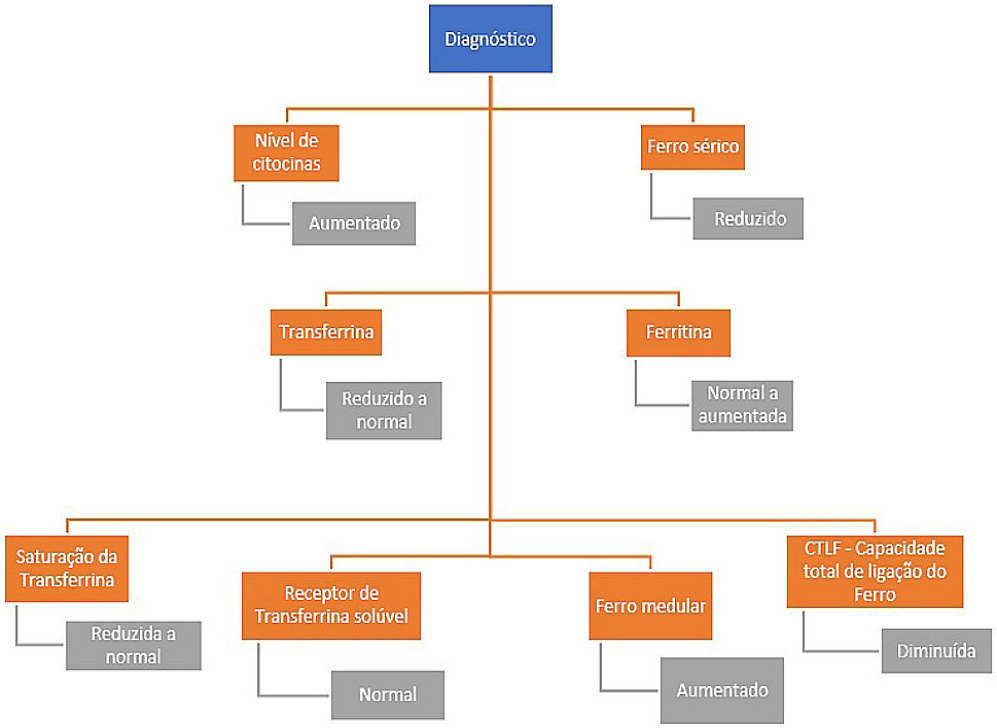


Figura 5: Diagnóstico da Anemia de Doença Crônica

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

ANDREWS, N. C. A genetic view of iron homeostasis. **Semin Hematol**, v. 39, n. 4, p. 227-234, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12382197/>. Acesso em: 24 de abr. 2021.

BURTIS, C. A. **Tietz Fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

CANCADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de Doença Crônica. Rev. Bras. **Hematol. Hemoter**., São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 127-136, abr. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000200009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

CEREZER, R. **Prevalência de fator antinuclear em pacientes com artrite reumatoide e sua distribuição de acordo com características clínicas epidemiológicas**. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/handle/prefix/4460>. Acesso em: 16 de nov. 2022.

CULLIS, J. O. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. **Br J Haematol**., v. 154, n. 3, p. 289-300, Aug. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615381/>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

DOMENICO, I. de.; WARD, D. M., KAPLAN, J. Regulação da hepcidina: acertando os detalhes. **J Clin Invest**., v. 117, n. 7, p. 1755-1758. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904333/>. Acesso em: 24 de abr. 2021.

FRIEDMAN, B.; CRONSTEIN, B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 86, n. 3, p. 301-307, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081197/>. Acesso em: 30 de jan. 2021.

FRIEDMAN, B.; CRONSTEIN, B. Metotrexato no tratamento da artrite reumatoide. **Articulação da coluna óssea**. **PubMed Central**, v. 86, n. 3, p. 301-307, maio de 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360124/>. Acesso em: 08 de jul. 2021.

GANZ, T.; NEMETH, E. Iron imports.IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**., v. 290, n. 2, p. 199-203, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407589/>. Acesso em: 24 de abr. 2021.

GROTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., São Paulo, v. 32, Supl. 2. 22-28, junho de 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 de fev. 2021.

GROTTO, H. Z. W. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., São Paulo, v. 30, n. 5, p. 390-397, Oct. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 de abr. 2021.

GULHAR, R.; ASHRAF, M. A.; JIALAL, I. **Physiology, Acute Phase Reactants**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137854/>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

HARDANG, I. M.; LILLEHOLT, K.; HAGVE, T. A. Anemi ved kronisk sykdom [Anemia of chronic disease]. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v. 137, n. 17, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925187/>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

KANAAN, S. *et al*. **Bioquímica Clínica**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

LOPES, A. J. O. C. **Anemia da Doença Crónica**. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/48270/1/Trabalho%20final.pdf>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

MADU, A. J.; UGHASORO, M. D. Anemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. Med **Princ Pract**., v. 26, n. 1, p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588399/>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

MOLIN, G. Z. D*. et al*. **Principais temas em Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Medcel, 2019.

MOMAN, R. N.; GUPTA, N.; VARACALLO, M. **Physiology, Albumin**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083605/>. Acesso em: 28 de abr. 2021.

NEHRING, S. M.; GOYAL, A.; BANSAL, P.; PATEL, B. C. **C Reactive Protein**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>. Acesso em: 09 de fev. 2021.

RODWELL, V. W. *et al*. **Bioquímica ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

SAVIOLI, B. *et al.* **Principais temas em Reumatologia**. 1. ed. São Paulo: Medcel, 2019.

SILMAN, A. J. PEARSON J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res**., v. 4, Supl. 3, p. 265-272, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110146/>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

SILVA, Aldifran F. da. *et al*. Valor diagnóstico do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol**., São Paulo, v. 46, n. 3, p. 174-180, June 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 de fev. 2021.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; KOELLER, M.; WEISMAN, M. H.; EMERY, P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet**., v. 270, n. 9602, p. 1861-1874, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570481/>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

SUZUKI, S. *et al*. A hepcidina-25 dá uma indicação da eficácia terapêutica do tocilizumab na artrite reumatoide - Relação entre a atividade da doença na artrite reumatoide e a anemia. **Rev. Bras. Reumatol**., São Paulo, v. 57, n. 6, p. 637-640, Dec. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000600637&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 de jan. 2021.

SWAMI, A.; KAUR, V. von. Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 23, n. 8, p. 900-910, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920237/>. Acesso em: 28 de abr. 2021.

TISHKOWSKI, K.; GUPTA, V. **Erythrocyte Sedimentation Rate**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>. Acesso em: 09 de fev. 2021.

WASSERMAN A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. **Am Fam Physician**., v. 97, n. 7, p. 455-462, 2018. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2018/0401/p455.html>. Acesso em: 09 de fev. 2021.

WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, L.T. Anemia de inflamação. **Sangue**, v. 133, n. 1, p. 40-50, jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536698/>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

Tema Central: Enzimas

Caso 5

Histoplasmose

Elaboração: Rodrigo Braga Lopes

Revisão: Lucas Abreu Dias

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

M.F.D., masculino, 64 anos, aposentado, nascido e residente em Araraquara (São Paulo, Brasil).

Anamnese

Paciente é encaminhado à Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de sua cidade, tendo relatado febre, tosse seca, cefaleia, arrepios e mialgia. Fora prescrito Valganciclovir (antiviral) para doença viral e paciente fora dispensado, ocorrendo acompanhamento pelos médicos. Posteriormente, cerca de duas semanas após o primeiro atendimento, o paciente retorna à UPA, com febre de 38,4°C, relatando febre, arrepios, tosse seca e cefaleia (como antes), além de sudorese noturna. Paciente faz uso de Tacrolimo (imunossupressor), Prednisolona (anti-inflamatório esteroidal), Valciclovir (antiviral), Aspirina (anti-inflamatório não esteroidal), Pravastatina (estatina redutora de colesterol), Nisoldipina (anti-hipertensivo) e Insulina. Ademais, não era tabagista, nem etilista, sendo, contudo, sedentário. É hipertenso, possui diabetes mellitus tipo 2 e já sofreu transplante renal. Paciente relata viagem para Bonito (MS) onde visitou cavernas.

Ectoscopia/Exame Físico

- Paciente pouco corado (+/++++), com aparência doente e presença de tremores;
- FC: 91 bpm;
- FR: 20 irpm;
- PA: 140 x 67 mmHg;
- Temperatura: 38,5ºC (febril);
- Presença de linfadenopatia submandibular direita;
- Presença de cicatriz na linha média abdominal;
- Abdômen sensível à palpação.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Abordar de maneira contextualizada a teoria sobre enzimas, mostrando sua importância;

• Compreender o metabolismo de enzimas no mapa;
• Compreender sobre a alta especificidade das enzimas enquanto catalisadores;
• Entender quais fatores afetam a velocidade da reação e o funcionamento das enzimas.

2.2 – Objetivos específicos

• Analisar as alterações metabólicas encontradas em doenças causadas por fungos;
• Compreender os efeitos sistêmicos de alguns medicamentos.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames laboratoriais

Exames Laboratoriais	Valores de referência:
Eritrócitos ..... 4,38 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 11,8 g/dL	(13 – 18 g/dL)
Hematócrito ..... 35,7 %	(37 – 47 %)
Leucócitos ..... 1,4 11 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)
Plaquetas ..... 59 mil/mm³	(150 – 400 mil/mm³)
VCM ..... 85,2 fL	(76.2 – 98.6 fL)
HCM ..... 34,0 g/dL	(31.6 – 35.4 g/dL)
RDW 13,2%	(11.5 – 15.0%)
Proteínas totais ..... 5,5 g/dL	(6.3 – 8.2 g/dL)
Albumina ..... 3,1 g/dL	(3.5 – 5.2 g/dL)
Nitrogênio Ureico Sanguíneo ..... 20 mg/dL	(7 – 21 mg/dL)
Creatinina ..... 1,0 mg/dL	(0.6 – 1.2 mg/dL)
Bilirrubina Total ..... 0,9 mg/dL	(0.2 – 1.3 mg/dL)
Bilirrubina Direta ..... 0,3 mg/dL	(0.0 – 0.3 mg/dL)
Aspartato aminotransferase (AST) ..... 108 U/L	(15 – 40 U/L)
Alanina aminotransferase (ALT) ..... 73 U/L	(10 – 40 U/L)
Fosfatase alcalina ..... 221 U/L	(38 – 126 U/L)
Gama-glutamil transpeptidase ..... 473 U/L	(8 – 78 U/L)
Lactato desidrogenase ..... 986 U/L	(100 –190 U/L)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Metabolismo de proteínas;
- Homeostase ácido-base;
- Enzimologia clínica;
- Proteínas plasmáticas.

4.2 – Fisiologia

- Fisiologia do sangue.

4.3 – Imunologia

- Resposta celular mediada por moléculas.

4.4 – Anatomia

- Sistema linfático.

4.5 – Patologia

- Inflamação granulomatosa.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 1 abaixo estão descritas as rotas de síntese de colesterol (a) e ergosterol (b). Perceba que a rota de metabólica é idêntica até a síntese do lanesterol, as diferenças das duas rotas estão marcadas em azul.

Os medicamentos antifúngicos do grupo “azol” interagem com a enzima Lanosterol 14α-demetilase, enzima essencial para transformar o lanosterol em ergosterol, sendo este componente essencial da membrana celular do fungo. Ao diminuir a síntese desse componente, a permeabilidade celular aumenta até causar vazamento do conteúdo intracelular. A anfotericina B também age no ergosterol, mas ao invés de diminuir sua síntese, essa droga liga-se ao

egosterol na membrana do fungo criando canais transmembrana, o que também aumenta a permeabilidade e causa extravasamento do conteúdo intracelular. Já a terbinafina inibe a esqualeno epoxidase, enzima presente em fungos e em humanos, por isso essa é utilizada principalmente de forma tópica, uma vez que a utilização oral compromete a síntese de colesterol.

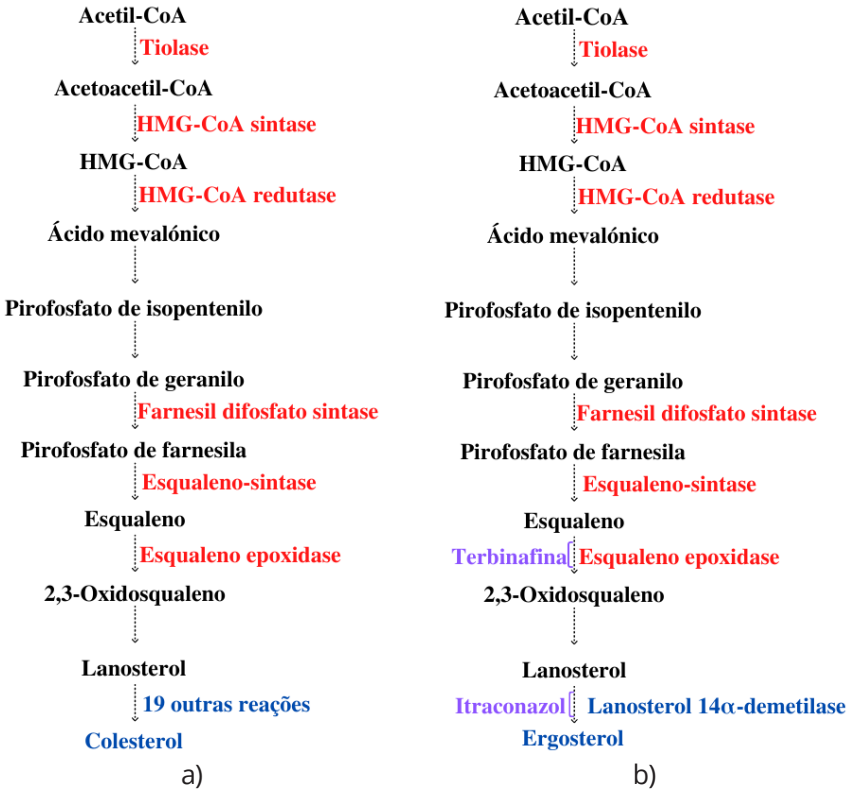


Figura 1: a) Fragmento da rota metabólica para síntese do colesterol em humanos (com algumas das enzimas assinaladas em vermelho); b) Fragmento da rota metabólica para síntese de ergosterol em fungos (com algumas das enzimas assinaladas em vermelho e, em roxo, local onde alguns medicamentos agem na rota).

Fonte: Elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Considerando que a Histoplasmose afeta indivíduos imunocomprometidos, quais seriam os quadros clínicos de pacientes possivelmente acometidos pela condição?

b) Caso o paciente não fosse submetido ao tratamento adequado para a condição, quais seriam as consequências?
c) Esse paciente possui imunidade comprometida? Por quê?

7 – FISIOPATOLOGIA

Conforme apresentado na Figura 2 abaixo, a infecção é adquirida a partir da inalação de conídios do fungo na natureza, comumente em locais com dejetos de pássaros e morcegos. Ao chegar nos alvéolos pulmonares, os conídios estimulam uma resposta inflamatória. Ao serem fagocitados por macrófagos, os conídios evoluem para levedura e multiplicam-se no interior desses. Dos pulmões, o *Histoplasma capsulatum* infecta os linfonodos para-hilares e mediastinais e, posteriormente, a circulação sistêmica, podendo acometer outros órgãos, como o baço. Após uma ou duas semanas do início da infecção, é desenvolvida uma resposta celular do tipo Th1, que irá produzir citocinas, como o interferon-gama, que ativam os macrófagos que se tornam capazes de lisar as leveduras intracelulares do *H. capsulatum*. Com essa resposta, podem se formar granulomas epitelioides com celular gigantescas e até necrose caseosa, que fibrosará e calcificará. A Histoplasmose pode ser considerada uma infecção extremamente oportunista, afetando principalmente pacientes imunocomprometidos.

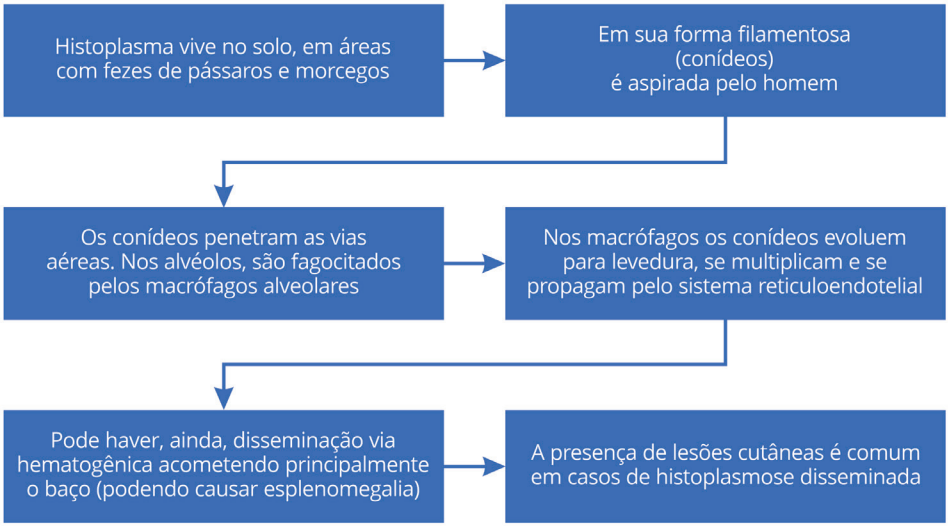


Figura 2: Fisiopatologia da Histoplasmose resumida
Fonte: elaboração própria (2023).

O paciente normalmente é assintomático, mas pode apresentar inflamação granulomatosa e, em alguns casos, a área central da inflamação pode apresentar necrose caseosa. Ademais, a doença tem 3 formas principais: Histoplasmose primária aguda, caracterizada por febre, tosse, mialgias e dor torácica, a pneumonia aguda pode desenvolver-se algumas vezes; Histoplasmose cavitária crônica, muito semelhante à tuberculose, é caracterizada por lesões pulmonares, manifestações comuns são tosse e dispneia, que pode evoluir para disfunção respiratória incapacitante; já a Histoplasmose disseminada progressiva caracteriza-se por apresentar acometimento geral do sistema reticuloendotelial, com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, comprometimento da medula óssea e até úlceras orais ou gastrintestinais (mais raramente).

8 – RESPOSTAS

a) Considerando que a Histoplasmose afeta indivíduos imunocomprometidos, quais seriam os quadros clínicos de pacientes possivelmente acometidos pela condição?

Indivíduos que receberam transplantes, portadores de AIDS, desnutridos e outras condições que causam comprometimento do sistema imune.

b) Caso o paciente não fosse submetido ao tratamento adequado para a condição, quais seriam as consequências?

Caso a doença não seja tratada, ocorrerá, provavelmente, uma disseminação do fungo para os outros órgãos do paciente, inicialmente para o pulmão, em seguida para os linfonodos mediastinais e parahilares e, posteriormente, para a circulação sistêmica, afetando outros órgãos (principalmente o baço). Estudos antes do advento da anfotericina mostram que mais 80% pacientes não tratados com histoplasmose disseminada podem chegar à morte.

c) Esse paciente possui imunidade comprometida? Por quê?

Sim! Pacientes que possuem transplante necessitam tomar algum imunossupressor para evitar rejeição do órgão transplantado. Enxertos

alogênicos (da mesma espécie, mas geneticamente diferentes) são identificados, principalmente, por moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), a célula T alorreativa reconhece a molécula de MHC e gera a resposta imune. O Tacrolimo é o imunossupressor utilizado por esse paciente e funciona suprimindo a ativação das células T e a proliferação das células T-helper.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Nos exames físicos os achados clínicos foram a febre de 38.5ºC e pressão de 140 mmhg por 57 mmhg. O paciente é hipertenso, a febre deve-se provavelmente à infecção. Ademais, o paciente apresenta linfadenopatia, possivelmente devido ao ciclo do *Histoplasma* (embora a literatura descreva somente linfadenopatia hilares e mediastinais). Já nos exames laboratoriais percebe-se a contagem de leucócitos reduzida (devido à imunossupressão causada pelos medicamentos Tacrolimo e Prednisolona). A quantidade de plaquetas também está bem reduzida, o que pode indicar trombocitopenia moderada (quase grave), esse quadro também deve advir da imunossupressão. A contagem de proteínas totais, assim como de albumina, estão levemente reduzidas, porém, com os altos valores de aspartato aminotransferase e alamina amino transferase, esses resultados podem sugerir dano hepatal. Já os altos valores de gama-glutamil transpeptidase e fosfatase alcalina podem sugerir dano nos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos. E por último a elevação da lactato desidrogenase é um indicador de dano tecidual. De forma geral esses resultados dos exames laboratoriais são inespecíficos, provavelmente são devido a uma infecção sistêmica e à insuficiência hepática. O que fecha o diagnóstico nesse caso são os exames microbiológicos que detectaram *Histoplasma capsulatum*, o que evidencia que o paciente está com Histoplasmose.

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

A histoplasmose é mais prevalente em zonas tropicais e temperadas. No Brasil, as epidemias ocorrem de acordo com a exposição a locais contaminados por *Histoplasma capsulatum*, em áreas endêmicas ou não-endêmicas (Figura 3).

As microepidemias afetam grupos após visita a grutas habitadas por morcegos, galinheiros ou pombais. Existem microfocos em algumas regiões como Maranhão e Piauí, mas a real prevalência da histoplasmose no Brasil é subestimada pela carestia de métodos diagnósticos mais precisos, associada à subnotificação. As áreas endêmicas estão localizadas entre as regiões centro-oeste e sudeste, isso deve-se ao clima e umidade favoráveis para proliferação do fungo.

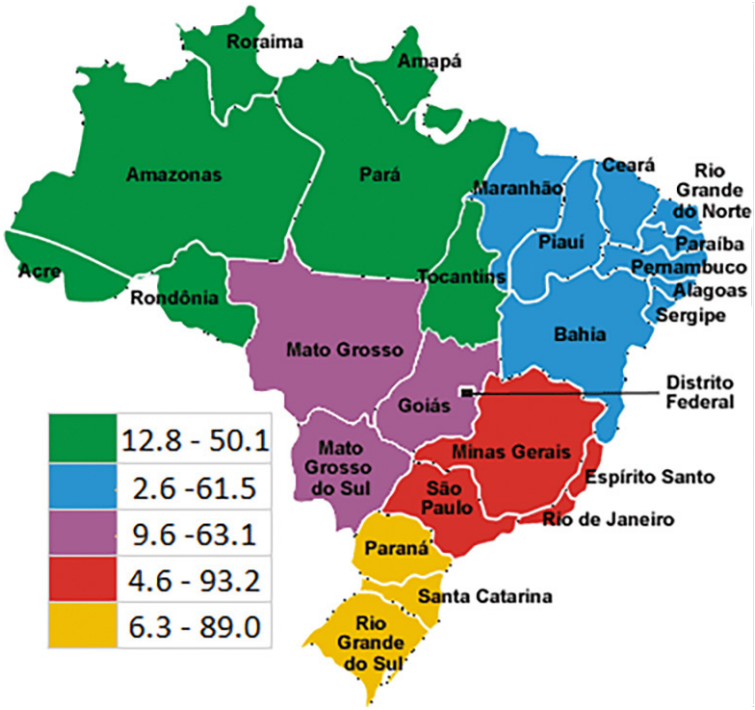


Figura 3: Distribuição percentual da Histoplasmose no Brasil, conforme indicado pela positividade do teste cutâneo de histoplasmina.

Fonte: elaboração própria (2023).

10.2 – Avanços: Quando Suspeitar?

A Histoplasmose tem sintomas pouco específicos e dificilmente é sintomática e necessita de tratamento em pacientes imunocompetentes. O médico deve estar atento aos locais visitados recentemente (principalmente a cavernas com morcegos) e à imunocompetência do paciente (atualmente acomete principalmente pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida).

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

Na Tabela 1 estão descritas as principais formas de manifestação da Histoplasmose com seus respectivos tratamentos indicados.

Tabela 1: Manifestação clínica da Histoplasmose e tratamento indicado

Manifestação	Tratamento indicado
Histoplasmose aguda pulmonar severa ou moderada severa	Anfotericina B Lipídica ou Anfotericina B desoxicolato por 1-2 semanas, seguido por Itraconazol e Metilprednisolona.
Histoplasmose aguda pulmonar branda para moderada	Para sintomas que durem menos de 4 semanas tratamento não é necessário, caso supere as 4 semanas é recomendado uso de itraconazol.
Histoplasmose pulmonar cavitária crônica	Itraconazol.
Pericardite moderada severa para severa	Itraconazol somente se prednisolona for usada. Prednisolona.
Pericardite branda	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
Histoplasmose reumatológica	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), uso de corticoides é raramente necessário.
Linfadenite mediastinal	Sintomas leves e que persistam por menos de 4 semanas não necessitam de tratamento; Sintomas que justifiquem tratamento com prednisona: Prednisona e Itraconazol; Sintomas que persistam por mais de 4 semanas: Itraconazol.
Granuloma mediastinal	Assintomáticos não necessitam de tratamento. Sintomáticos: Itraconazol.
Fibrose mediastinal	Tratamento antifúngico não indicado, Stents de vasos podem ser úteis.

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AIDÉ, M. A. Capítulo 4: histoplasmose. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 35, p. 1145-1151, 2009.

BANDARA, H. M. H. N.; LAM, O. L. T.; JIN, L. J.; SAMARANAYAKE, L. Microbial chemical signaling: a current perspective. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 38, n. 3, p. 217-249, ago. 2012.

BRASÍLIA. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde. Comissão Permanente de protocolos de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B. Portaria SES-DF Nº 1356 de 05/12/2018**. Disponível em: <encurtador.com.br/gtDJ5>. Acesso em: 23 de nov. 2022.

FERNANDES, A. R. *et al*. Histoplasmose disseminada em uma paciente transplantada renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, p. 95-97, 2018.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.

FIGUEIREDO, F. B. *et al*. Histoplasma capsulatum natural infection in the dog living at southern zone in the municipality of Rio de Janeiro, RJ-case report. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 38, n. 2, p. 125-127, 2016.

FURCOLOW, M. L. Comparison of Treated and Untreated Severe Histoplasmosis: A Communicable Disease Center Cooperative Mycoses Study. **JAMA**, v. 183, n. 10, p. 823-829, 9 mar. 1963.

GONÇALVES, A. H. **Mecanismo de ação e toxicidade da anfotericina B no tratamento de micoses**. Belo Horizonte: UFMG, 2011.

GOODMAN L. S. *et al*. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 1, p. 1-13, 2006.

HAGE, C. A. *et al*. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 200, n. 5, p. 535-550, 2019.

HARIRI, O. R. *et al*. Histoplasmosis with deep CNS involvement: case presentation with discussion and literature review. **Journal of neurological surgery reports**, v. 76, n. 1, p. e167-e172, 2015.

LEHNINGER, T. M.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 6. ed. São Paulo: ArtMed, 2014.

Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. **Infect Dis Clin North Am**, v. 17, p. 1-19, 2003.

MARTINS, E. M. L. *et al*. Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. **Radiologia Brasileira**, v. 36, p. 147-151, 2003.

MOREIRA, M. I. M. C. G. **Azóis**: farmacologia e interacções medicamentosas. 2010. 65p. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

NOSANCHUK, J. D. *et al*. Antibody Therapy for Histoplasmosis. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 21, p. 1-7, 2012.

PRATTES, J. *et al*. Point of care testing for the diagnosis of fungal infections: are we there yet?. **Current fungal infection reports**, v. 10, n. 2, p. 43-50, 2016.

RIHANA, N. A. *et al*. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature. **Case reports in medicine**, v. 2014, n. 879535, p. 1-4, 2014.

SANTOS, L. A.; OLIVEIRA, A. M. de. Histoplasmose pulmonar: uma revisão. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2019.

THOMPSON, M. P.; FUDA, F.; GANDER, R. M. Fever, Night Sweats, Headache, Cough, and Myalgias in a 60-Year-Old Man. **Laboratory Medicine**, v. 38, n. 6, p. 352-356, jun. 2007.

WHEAT, L. J.; FREIFELD, A. G.; KLEIMAN, M. B.; BADDLEY, J. W.; MCKINSEY, D. S.; LOYD, J. E.; KAUFFMAN, C. A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. 807-825, 1 out. 2007.

WHEAT, L. J. *et al*. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. 807-825, 2007.

YANG, B. *et al*. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-4, 2013.

Tema Central: Bioenergética e Oxidações Biológicas

Caso 6

Câncer Colorretal

Elaboração: Ana Karen Alves

Revisão: Gabriel Augusto Nava Taveira

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO

Paciente L.M.A, sexo feminino, 67 anos, nascida e residente na cidade de Lavras-MG.

Queixa principal: Paciente queixa-se de hábitos intestinais irregulares e indisposição.

HMA: Paciente apresenta fraqueza, emagrecimento inexplicado e dor abdominal há 3 meses, todos os sintomas com início cronológico semelhante, excetuando-se a fraqueza, a qual piorou desde o aparecimento. Ausência de fatores de melhora ou piora.

Paciente nega tabagismo ou alcoolismo, não há histórico de patologias intestinais inflamatórias crônicas, não há história familiar de câncer intestinal. Paciente refere dieta pobre em frutas, verduras e legumes e rica em alimentos, gordurosos sobretudo de origem animal.

Ectoscopia e exame físico

Paciente LOTE (lúcida e orientada no tempo e espaço), REG (regular estado geral), afebril, acianótica, anictérica, mucosas levemente pálidas, hidratada, tempo de reperfusão capilar menor que dois segundos, fáscies atípica. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos. PA: 127 x 85 mmHg. FR: 20 irpm. Pulso: 70 bpm. Circunferência abdominal: 90 cm. IMC = 25,2 kg/m^2.

Constatou-se anemia microcítica e hipocrômica devido à perda crônica de ferro por sangramentos ocultos nas fezes na vigência de um adenocarcinoma do cólon ascendente de 5 centímetros, invadindo a camada muscular propriamente dita, ausência de metástases.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender de modo suficiente as oxidações biológicas, o funcionamento do Ciclo de Krebs, da Cadeia Mitocondrial de Elétrons e da Fosforilação Oxidativa.

2.2 – Objetivos específicos

• Reconhecer a visão geral dos compostos energéticos no organismo;
• Compreender o papel do oxigênio na cadeia mitocondrial de elétrons;

- Compreender as causas da anemia;
- Relacionar os sinais e sintomas da paciente às alterações bioquímicas.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

- Hemograma:
  Hemoglobina 9,8 mg/dL
  VCM 82,2 FL
  RDW 16,8%
  MCHC 32,5 g/dL
  Hematócrito 34,6 %
  Ferro sérico 13 microg/dL
- Colheita de fezes submetida ao método com papel impregnado com guáiaco, positiva para sangue oculto nas fezes;
- Colonoscopia e posterior biópsia positiva para Adenocarcinoma do cólon;
- Tomografia de tórax e abdômen negativa para metástases.

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS E/OU SIMULTÂNEOS

A paciente apresenta um carcinoma do intestino no cólon direito. O trato gastrointestinal é dividido em boca, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus. O intestino grosso é composto pelo ceco, o cólon ascendente, em sua porção direita, cólon transverso, cólon descendente, em sua porção esquerda e cólon sigmoide. Após esses, encontram-se o reto e o canal anal.

Um segundo ponto interessante a ser relembrado nesse caso, vide o tema principal referente às oxidações biológicas, é a mitocôndria, a organela membranosa celular na qual ocorre a síntese de ATP. As mitocôndrias estão presentes em praticamente todas as células do organismo, excetuando-se as hemácias e os queratinócitos terminais, e as células que consomem maior quantidade de energia possuem mais mitocôndrias. As mitocôndrias possuem um formato variado e duas membranas, uma membrana interna e outra externa. A membrana interna forma várias pregas e engloba a matriz mitocondrial. Já a membrana externa está em contato com o citoplasma. Entre as membranas

mitocondrial externa e interna existe o espaço intermembrana. Na membrana mitocondrial interna ficam localizados os complexos responsáveis pela cadeia mitocondrial de elétrons e fosforilação oxidativa, assim como por diversas outras reações de oxidação. Já na matriz mitocondrial encontram-se as enzimas como as responsáveis pela beta-oxidação de ácidos graxos, há também grânulos densos que armazenam cálcio e outros cátions.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

5.1 – Oxidações biológicas

As reações de oxidação e redução ocorrem em conjunto. Durante uma oxidação a molécula perde um elétron (agente redutor da reação, doador de elétron), durante uma redução a molécula ganha um elétron (agente oxidante, aceptor de elétron).

O ferro presente na molécula de heme na deoxihemoglobina está na forma ferrosa (Fe 2+). O oxigênio é uma molécula altamente reativa que comumente funciona como aceptor de elétrons nas reações biológicas. Ao passar pelos capilares dos alvéolos pulmonares o oxigênio se difunde, formando a oxihemoglobina, ligando-se ao ferro presente no heme. O ferro atua como redutor da reação e o oxigênio como oxidante, assim o ferro passa à forma férrica (Fe 3+). Cada molécula de hemoglobina possui quatro grupamentos heme e, portanto, pode se ligar a quatro átomos de oxigênio O_2.

Essa reação é reversível dentro da hemoglobina, possibilitando a liberação do oxigênio para os tecidos corporais, e o ferro retorna ao estado ferroso na maioria dos casos. O oxigênio (molécula com alto potencial de redução, ou seja, grande tendência a receber elétrons em uma reação de oxirredução) transportado aos tecidos atua como aceptor final de elétrons das diversas reações que ocorrem na cadeia mitocondrial de elétrons, possibilitando a formação de moléculas de ATP. O ATP é um composto de fosfato de alta energia e disponibiliza energia para as diversas funções corporais, como transporte ativo e contração muscular.

Os processos glicólise, gliconeogênese, glicogenólise e o lactato resultam na formação de piruvato, o qual é transportado para a matriz mitocondrial e sofre ação do complexo da piruvato desidrogenase, formando a acetil co-A. A acetil co-A é então oxidada nas reações do ciclo de Krebs.

As descrições exatas das reações do ciclo de Krebs estão presentes na figura X, mas de modo resumido, o ciclo opera da seguinte maneira: ao início do ciclo a acetil co-A doa o grupo acetila ao oxaloacetato, dando origem ao citrato (citrato-sinatse). O citrato forma o isocitrato (aconitase-hidrolase). O isocitrato é metabolizado, perdendo CO_2, originando o alfa-cetoglutarato (isocitrato-desidrogenase, forma NADH + H^+). O alfa-cetoglutarato perde CO_2, originando a succinil co-A (complexo da alfa-cetoglutarato-desidrogenase, forma NADH + H^+). A succinil co-A é metabolizada em succinato (forma GTP ou ATP, succinil co-A- sintetase). O succinato é convertido em fumarato (succinato desidrogenase, forma uma $FADH_2$). O fumarato é metabolizado em malato (fumarase, forma NADH). Por fim, o malato é metabolizado em oxaloacetato (L-malato desidrogenase), retornando ao início do ciclo. No total, como cada molécula de piruvato dá origem a duas moléculas de acetil co-A, foram formados 6 NADH + H^+, 2 $FADH_2$ e 2 ATP ou GTP.

As oxidações ao longo do ciclo doam elétrons ao NAD+ e FAD+, reduzindo-os e originando NADH + H^+ e $FADH_2$, que então transportam esses elétrons para a cadeia mitocondrial de elétrons.

Assim, as moléculas de glicose, gorduras e proteínas provenientes dos alimentos e de reservas corporais são metabolizadas, culminando na formação do acetil-co-A. Este entra no ciclo de Krebs para que a energia contida em suas ligações possa ser liberada de modo efetivo, formando $FADH_2$ e NADH + H^+.

Na membrana interna das mitocôndrias existem os componentes responsáveis pela cadeia mitocondrial de elétrons e a ATP-sintase. A cadeia engloba, além do FAD^+ e NAD^+, as flavoproteínas, a ubiquinona (coenzima Q), citocromos (a, b, e c; possuem ferro em seu complexo heme e em sua maioria são proteínas integrais da membrana mitocondrial interna), proteínas ferro-enxofre e os sistemas de lançadeiras. Ao longo da cadeia os elétrons movem-se para as flavoproteínas, ubiquinona, proteínas ferro-enxofre, citocromos e oxigênio.

As lançadeiras são responsáveis por transportar equivalentes de NADH + H^+ do citosol para a matriz, uma vez que a membrana interna das mitocôndrias é impermeável ao NADH + H^+ e NAD^+. Os carreadores de elétrons da cadeia mitocondrial de elétrons são os responsáveis pela transferência dos elétrons de um composto ao outro. Os complexos I e II transferem elétrons do NADH + H^+ e do succinato, respectivamente, a uniquinona, o complexo III transfere elétrons da ubiquinona ao citocromo c e o complexo IV transfere os elétrons para o oxigênio.

O complexo I corresponde a ubiquinona oxidoredutase ou NADH-desidroganase. O complexo II é a succinato-desidrogenase. O complexo III

é a ubiquinona-citocromo-c-oxidorredutase e o complexo IV é a citocromo-oxidase. Há ainda um complexo V, que corresponde a ATP-sintase e faz parte da fosforilação oxidativa.

O complexo I transporta prótons da matriz mitocondrial (fica com carga –) para o espaço intermembrana (fica com carga positiva) por meio da energia contida nos elétrons, em reações que envolvem a oxidação NADH + H^+ e a redução da ubiquinona. O complexo II realiza a redução da ubiquinona e oxidação do succinato, diferente do complexo I, o II não realiza bombeamento de prótons.

O complexo III é composto principalmente por citocromo b, citocromo c e proteína ferro-enxofre de Rieske; realiza bombeamento de prótons da matriz para o espaço intermembrana, ocorre oxidação da ubiquinona e redução de componente do complexo III, como nas outras reações.

O citocromo c reduzido move-se pelo espaço intermembrana para o complexo IV, onde o mesmo é oxidado e o complexo IV recebe o elétron. O complexo IV, presente na membrana mitocondrial interna, reduz o oxigênio a H_2O, os hidrogênios são provenientes da matriz mitocondrial. Ocorre ainda o bombeamento de prótons para o espaço intermembrana.

Origina-se com isso uma força próton motriz, devido à diferença de cargas entre os lados da membrana interna da mitocôndria. Esses prótons irão fluir a favor de seu gradiente de concentração, ou seja, em direção à matriz mitocondrial, através da ATP-enzima, uma enzima transmembrana presente na membrana interna da mitocôndria, liberando energia e possibilitando a reação de síntese e liberação do ATP: ADP + P $\rightarrow$ ATP, processo que recebe o nome de fosforilação oxidativa mitocondrial. O ATP produzido é transportado da matriz ao espaço intermembrana pela proteína de troca ATP/ADP, localizada na membrana mitocondrial interna e impulsionada por gradiente de voltagem. Após isso, o ATP ganha o citoplasma celular.

As diferenças resultantes na formação de ATP para cada NADH + H^+ dependem das lançadeiras utilizadas. Existem dois tipos de lançadeiras. A malato-aspartato leva a entrada do NADH + H^+ no complexo e formação de 2,5 ATP. Já a glicerol-3-fosfato leva a entrada do NADH na ubiquinona e formação de 1,5 ATP.

De modo resumido, a glicólise fornece o piruvato, que sofre do complexo piruvato desidrogenase, formando o acetil co-A, que é necessário para o início ciclo de Krebs. O ciclo culmina na formação de NADH + H^+ e $FADH_2$ em sua forma reduzida. Esses transportam os elétrons para a cadeia mitocondrial de elétrons,

a qual culmina na formação de ATP e H_2O, sendo o oxigênio (uma molécula com grande potencial de redução) o aceptor final de elétrons.

É importante pontuar que a síntese de ATP só ocorre se o fluxo de elétrons pela cadeia mitocondrial acontecer e vice-versa, em outras palavras, são processos dependentes um do outro e nenhum ocorre sem o outro. Nesse ponto, começamos a entender que, na insuficiência de oxigênio, o fluxo de elétrons é comprometido, pois o oxigênio é o aceptor final para os mesmos ao longo da cadeia mitocondrial de elétrons, logo, há comprometimento também da síntese de ATP.

6 – PERGUNTAS

a) Cite e justifique as alterações encontradas nos exames laboratoriais.
b) No caso da paciente, quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da patologia?
c) Por que a anemia leva a fraqueza?

7 – FISIOPATOLOGIA

O câncer colorretal é uma das neoplasias mais comuns no mundo. Os fatores de risco reconhecidos para essa patologia incluem idade avançada, obesidade, tabagismo (principalmente crônico), abuso de álcool, sedentarismo, dieta rica em gorduras de origem animal e pobre em frutas, verduras e legumes, história familiar positiva para polipose adenomatosa familiar ou câncer colorretal hereditário sem polipose e ainda história pessoal de pólipos adenomatosos ou doenças intestinais inflamatórias crônicas. É provável que a maioria dos tumores colorretais se forme a partir de um pólipo adenomatoso (neoplasias benignas do trato gastrointestinal) (MARMOL *et al*., 2017).

A clínica do câncer colorretal é variável, dependendo do tipo de câncer, da sua localização e extensão. Tumores no cólon esquerdo podem causar constipação em fases mais precoces, já os tumores do cólon direito só cursam com esse achado em fases mais tardias de desenvolvimento da doença. Os sintomas mais comuns no contexto de câncer colorretal incluem fadiga e fraqueza que resultam geralmente de hemorragias ocultas.

A anemia ocorre em uma porção significativa dos pacientes acometidos, principalmente naqueles cujo carcinoma se localiza no cólon direito em pacientes

maiores que 65 anos. A associação com anemia aumenta também com o tamanho do tumor, assim como sua profundidade nas camadas do intestino. Nesse sentido, a anemia ferropriva é a mais comumente encontrada (SADAHIRO, 1998).

Existem algumas causas para a ocorrência de anemia nesses pacientes, a primeira delas é a perda de ferro por sangramentos ocultos nas fezes que ocorrem devido ao tumor. Além disso, a neoplasia causa um estado de inflamação crônica, o que influencia na homeostase do ferro, sendo outro fator contribuinte para a anemia ferropriva.

• Anemia da Doença Crônica

A anemia que ocorre na vigência de doenças crônicas possui uma fisiopatologia complexa e multifatorial que engloba o sistema imune. Fatores como a produção de citocinas pró-inflamatórias fazem parte da fisiopatologia dessa doença, nesse sentido, citocinas como a IL-6 aumentam a produção hepática de hepicidina, essa proteína diminui a absorção de ferro no duodeno (WEISS; GOOGNOUGH, 2005).

Além disso, os macrófagos ativados aumentam a captação de ferro Fe 2+ e a fagocitose de eritrócitos. O ambiente pró-inflamatório ainda diminui a meia-vida normal dos eritrócitos. Ademais, há um aumento do aprisionamento de ferro pelo sistema reticuloendotelial, diminuindo assim o ferro disponível na circulação e, com isso, para a eritropoiese. Um último fator a ser citado é a inibição da produção de eritropoetina pelos rins (WEISS; GOOGNOUGH, 2005).

Todo esse conjunto leva a menor disponibilidade sérica de ferro que associado à taxa diminuída de eritropoetina culmina no desenvolvimento de anemia. A anemia que ocorre na doença crônica não é o único fator causal para a anemia desenvolvida na vigência do câncer colorretal, predominando o padrão laboratorial de anemia ferropriva.

• Anemia Ferropriva, Etapas da Hematopoiese e Metabolismo do Ferro

Para compreender claramente como o carcinoma do cólon leva a anemia, vejamos a seguir a hemocitopoese dos eritrócitos. As células da linhagem vermelha são produzidas pela medula óssea vermelha. As células eritrocíticas sofrem grau de maturação na seguinte ordem: proeritroblastos, → eritroblastos basófilos → eritroblastos policromáticos, → eritroblastos ortocromáticos, também chamados de acidófilos ou ainda normoblastos, → reticulócitos → hemácias. A partir de cada

etapa o tamanho das células diminui e a quantidade relativa de hemoglobina aumenta. Os reticulócitos são as primeiras células anucleadas da linhagem.

A formação de uma molécula de hemoglobina ocorre na seguinte ordem:

• (2) Succinil co-A (advém do ciclo de Krebs) + (2) glicina (se ligam) → pirrol;

• 4 pirróis se unem → protoporfirina IX, que se combina com o ferro → heme, essa etapa ocorre nas mitocôndrias;

• Cada heme se combina a uma molécula de globina → cadeia de hemoglobina;

• 4 cadeias de hemoglobina (existem alfa, beta, gama e delta) se ligam formando uma hemoglobina.

O ferro é absorvido pelo intestino delgado e se combina com a apotransferrina, formando a transferrina. A transferrina é a molécula responsável pelo transporte de ferro no plasma para os diferentes tecidos. Uma vez no plasma o ferro se combina com a apoferritina, formando a ferritina. A ferritina é responsável pelo armazenamento do ferro. Uma pequena porção do ferro armazenado está na forma de hemossiderina.

O ferro chega às células da linhagem eritrocítica pela transferrina, a qual é identificada por receptores de membrana dessas células, culminando na endocitose do complexo receptor-transferrina. A síntese de hemoglobina ocorre desde os proeritroblastos até os reticulócitos. A maior quantidade de ferro do corpo está na hemoglobina.

Os eritrócitos, após seu tempo de vida, são fagocitados pelo sistema reticulo-endotelial. Na vigência de um carcinoma colorretal diminuem-se o ferro sérico, a ferritina (ou seja, o ferro armazenado no organismo) e a liberação de ferro pelos macrófagos. Dessa forma, fica evidente que há uma crítica carência de ferro nesses pacientes, em um organismo normal, haveria compensação pelo aumento da absorção intestinal de cálcio, entretanto, essa também está diminuída.

A eritropoetina é formada principalmente pelos rins e em menor parte pelo fígado. O principal estimulante para a produção de eritropoetina é a hipoxia. A eritropoetina estimula a produção de proeritroblastos assim como a diferenciação dessa célula em novas hemácias.

Diante disso, fica claro que em uma situação de síntese de eritropoetina insuficiente associada à deficiência de ferro há grande comprometimento da síntese de moléculas de hemoglobina e novas hemácias. Devido a menor quantidade de hemoglobina disponível as hemácias ficam com tamanho e cor diminuídas, culminando na anemia hipocrômica e microcítica.

8 – RESPOSTAS

a) Cite e justifique as alterações encontradas nos exames laboratoriais.

Paciente com ferro sérico abaixo do limite da normalidade, ocorre devido à perda crônica de sangue oculto nas fezes pelo carcinoma de cólon. A hemoglobina está diminuída, caracterizando anemia. VCM e RDW estão abaixo do limite inferior de normalidade, o que caracteriza a anemia como microcítica e hipocrômica. Conforme visto, a anemia está relacionada à deficiência de ferro associada ao quadro de anemia por doença crônica (associado ao maior aprisionamento de ferro pelos macrófagos e menor produção de eritropoetina).

b) No caso da paciente, quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da patologia?

A paciente é do sexo feminino, possui idade avançada e apresenta dieta pobre em fibras e rica em gorduras.

c) Por que a anemia leva a fraqueza?

Embora a resposta para essa pergunta seja complexa, após realizar a leitura do capítulo, compreendemos de forma geral que a anemia compromete a capacidade de transportar oxigênio aos tecidos. O oxigênio, por sua vez, é responsável por ser o aceptor final da cadeia mitocondrial de elétrons, a qual leva a formação da força próton motriz. A força próton motriz torna possível a síntese e liberação do ATP pela ATP-sintase. O ATP é usado como fonte de energia para inúmeros processos metabólicos. Na ausência do oxigênio os elétrons não conseguem fluir normalmente em meio à cadeia mitocondrial de elétrons, impossibilitando a formação do ATP, o que leva a fraqueza.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Perda de sangue oculto nas fezes + estado inflamatório crônico → diminuição do ferro sérico, diminuição da eritropoese, RDW e VCM reduzidos.

Diminuição da eritropoese, RDW e VCM → hematócrito diminuído, hemácias microcíticas e hipocrômicas.

Anemia multifatorial → falha no transporte de oxigênio aos tecidos → cadeia mitocondrial de elétrons deficiente → produção de ATP ineficiente → fraqueza.

Na Tabela 1 estão descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de câncer colorretal.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de câncer colorretal

Sinais, sintomas e alterações metabólicas	Interpretação dos resultados laboratoriais
Diminuição da eritropoese	Exame de fezes positivo para perda de sangue oculto nas fezes → Ferro sérico diminuído; Colonoscopia positiva para adenocarcinoma de cólon ascendente → estado inflamatório crônico.
Anemia	Hemoglobina, VCM e RDW diminuídos, caracterizando anemia microcítica e hipocrômica.
Fraqueza	Anemia multifatorial → falha no transporte de oxigênio aos tecidos → cadeia mitocondrial de elétrons deficiente → produção de ATP ineficiente → fraqueza.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

O câncer colorretal é um dos cânceres mais comuns no mundo, com mais exatidão, é o terceiro câncer mais comum no mundo, estima-se que cerca de dois milhões de novos casos ocorrem a cada ano (MARMOL *et al*, 2017). A maior parte dos cânceres colorretais são adenocarcinomas (surgem a partir do epitélio glandular).

Com relação à mortalidade, verificou-se que o câncer colorretal é o quarto maior responsável pelas mortes relacionadas a cânceres. Quanto a isso, pode-se verificar que a mortalidade no Brasil dos pacientes acometidos por câncer de cólon aumentou (Figura 1), assim como é mais prevalente nas regiões Sul e Sudeste do país (Figura 2).

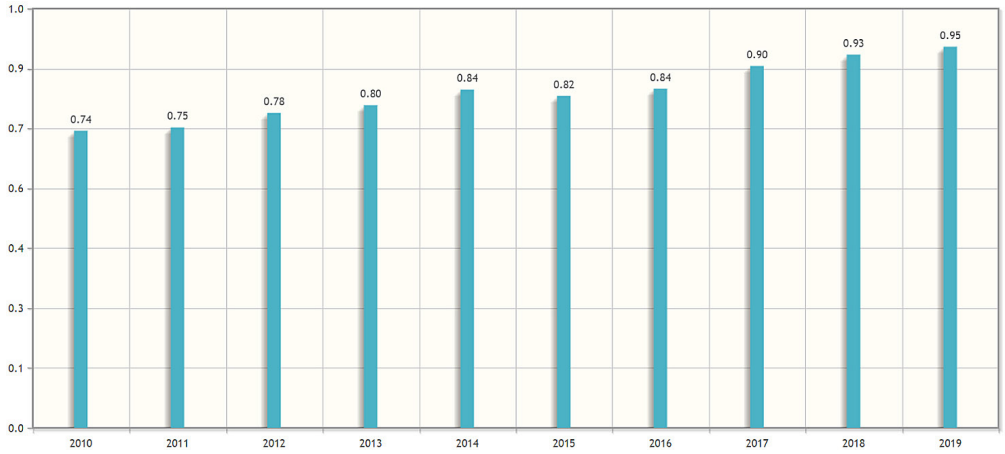


Figura 1: Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de cólon, homens e mulheres, Brasil, entre 2010 e 2019.

Fonte: Reproduzido integralmente de MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância.

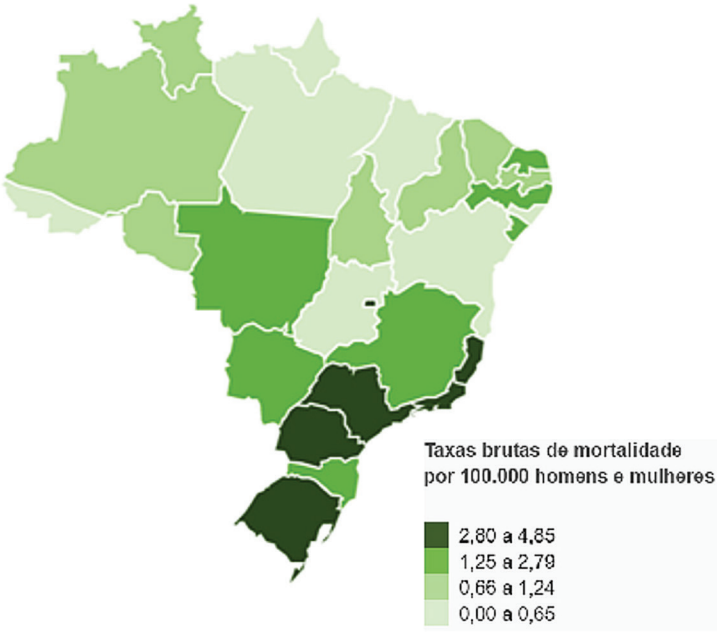


Figura 2: Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de cólon, por 100.000 homens e mulheres pelas unidades da federação do Brasil, entre 2010 e 2019.

Fonte: Reproduzido integralmente de MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância.

10.2 – Avanços: Tratamento

A quimioterapia é usada como adjuvante a ressecção cirúrgica em alguns casos de câncer colorretal, dependendo do estágio do mesmo, e os quimioterápicos fluoropirimidina (5-fluorouracila) e a oxaliplatina podem ser usados com tal finalidade.

A fluoropirimidina (FU) pertence à classe dos antimetabólitos análogos das pirimidinas e é administrada por via parenteral. Após entrar, a FU é convertida ao nucleotídeo trifosfato FUTP por reações enzimáticas. Além disso, há ainda metabolização do fármaco em FdUMP que impede a atividade da TYMS (timidilato-sintase), enzima responsável pela síntese de TTP (trifosfato de timidina), depletando o pool do mesmo. A FUTP é então incorporada ao RNA e ao DNA no lugar da TTP, exercendo uma ação citotóxica. A incorporação do nucleotídeo farmacológico no DNA desencadeia processos de excisão-reparo, os quais podem culminar na quebra das fitas de DNA, uma vez que para o reparo seria necessário um nucleotídeo TTP e o mesmo está ausente. No RNA o FUTP também culmina em toxicidade.

A oxaliplatina pertence à classe dos complexos de coordenação da platina e é também administrada por via parenteral. O fármaco entra nas células por meio de um transportador específico, o CRT1. Uma vez no interior da célula o ligante oxalato é deslocado por moléculas de água, formando uma molécula de carga positiva que se liga covalentemente a sítios nucleofílicos no DNA e nas proteínas. Há formação de complexos de platina-DNA que impedem os processos de replicação e a transcrição do DNA em RNA, levando a quebras nas fitas e erros de codificação, assim como indução da apoptose. Além disso, a oxaliplatina suprime a expressão da TYMS, possuindo ação sinérgica quando utilizada associada a fluoropirimidina.

11 – CLÍNICA

É recomendado o rastreio de sangue oculto das fezes nos pacientes com 50 anos ou acima disso. Diante disso, em caso de positividade do exame anterior ou presença de demais sintomatologias, ou história pregressa, ou história familiar que fale a favor de carcinoma intestinal, o diagnóstico de primeira escolha é a realização de uma colonoscopia com posterior biópsia. O diagnóstico precoce dessa neoplasia possibilita aplicação de terapia e melhor prognóstico, podendo atingir a cura.

Já quanto ao diagnóstico da anemia que pode estar associada a essa neoplasia, o exame mais comumente utilizado é o hemograma, avaliando hematócrito, hemoglobina, ferro sérico, VCM, RDW.

A cirurgia, quimioterapia e radioterapia são as bases para a terapia do câncer de intestino. É importante pontuar que alguns tumores são inacessíveis cirurgicamente e não há necessidade de quimioterapia e radioterapia em todos os pacientes.

12 – REFERÊNCIAS

NELSON, D. L.; COX, M. M; **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Grupo A, 2019. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715345/>. Acesso em: 21 de abr. 2021.

VICTOR, R.; DAVID, B.; KATHLEEN, B.; PETER, K.; ANTHONY, W. **Bioquímica Ilustrada de Harper**: Grupo A, 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555950/>. Acesso em: 21 de abr. 2021.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W.; BARNASH, T. A. **Histologia – Texto e Atlas – Correlações com Biologia Celular e Molecular.** Porto Alegre: Artmed, 2012. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527729888/>. Acesso em: 28 de abr. 2021.

MÁRMOL, I.; SÁNCHEZ, D. C.; PRADILLA, D. A.; CERRADA, E.; RODRIGUEZ, Y. M. J. Colorectal Carcinoma: **A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci**., "v. 18, n. 1, p. 197", 2017.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**: Grupo A, 2019. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 28 de abr. 2021.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **MORTALIDADE proporcional não ajustada por câncer de COLON, homens e mulheres, Brasil, entre 2010 e 2019**. [S. l.], 2023. Disponível em: < https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=8298E876E1E07F5C8C1F3012D6A56472#panelResultado >. Acesso em: 20 mar. 2023.

Tema Central: Nucleotídeos

Caso 7

Toxoplasmose

Elaboração: Caio Eduardo Carvalho

Revisão: Yank Santa Cecília Marques

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Anamnese

Você acaba de ser admitido no Programa de Saúde da Família de seu município e, no primeiro dia de trabalho, atende M.P.F., feminino, 24 anos, gestante de 27 semanas. A mesma informa que houvera realizado três consultas prévias de pré-natal, todavia, o antigo médico sequer a examinava e sua consulta durava menos de 5 minutos, o que a fazia se sentir desamparada. M.P.F. relata ainda que, na segunda consulta com o médico anterior, após apresentar o resultado dos exames pré-natais de rotina por ele solicitados, foi informada que estava com "IgM positiva" e necessitaria fazer uso de espiramicina e realizar outros exames, sem nenhuma outra explicação. Assim o fez, mesmo contrariada e desesperada por não saber o que estava acontecendo com seu bebê. Na terceira consulta, M.P.F. relata que o médico ficou a consulta toda no celular e, após olhar de "rabo de olho" seu novo exame, a informou, com bastante pressa, que deveria iniciar o uso de Sulfadiazina e Pirimetamina, novamente, sem quaisquer outras explicações. Após isso, M.P.F. iniciou as medicações e nunca mais voltou ao médico, mesmo não estando se sentindo bem.

Eis que, após saber da mudança do profissional, retorna hoje com você, solicitando esclarecimentos e relatando que, após algum tempo com as medicações prescritas, passou a sentir-se fraca, cansada e teve alguns episódios de infecção de garganta, algo que nunca houvera ocorrido. Adiante na anamnese, M.P.F. diz que sempre foi saudável, nunca bebeu ou fumou e vem realizando caminhadas durante toda a gestação, além disso, enfatiza que sua alimentação é muito saudável, tendo uma grande horta em casa que, além de fornecer todas as suas verduras e legumes, é o lugar que seus gatos mais gostam de brincar.

Exame físico

Ao exame físico, M.P.F. estava em bom estado geral, afebril, hidratada, anictérica, acianótica e levemente descorada. Apresentava os seguintes sinais vitais:

PA: 100x60 mmHg;

FC: 100 bpm;

FR: 18 irpm.

Todo o restante do exame físico estava sem alterações.

A partir do observado, sua conduta é esclarecer todas as dúvidas da paciente, encaminhá-la para acompanhamento em pré-natal de alto risco para seguimento e todas as avaliações pertinentes ao binômio materno-fetal, além de solicitar alguns novos exames e iniciar uma nova medicação.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

- Conhecer a estrutura geral dos nucleotídeos;
- Entender a síntese e degradação de purino e pirimidino nucleotídeos;
- Reconhecer as principais doenças associadas;
- Compreender as repercussões clínico-metabólico-laboratoriais de desordens.

2.2 – Objetivos específicos

- Conhecer efeitos adversos de medicações relacionadas ao tema;
- Estudar tal condição e suas particularidades, sobretudo de tratamento.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames laboratoriais

Segunda consulta de pré-natal:

- Hemograma: Hemoglobina = 13 g/dL (12.0 - 16.0 g/dL)
  Hematócrito = 43% (35 - 47%)
  Global de Leucócitos = 13.000/mm³ (5.000 - 13.750/mm³ em 1 trimestre)
  Plaquetas = 330.000 µL (140.000 - 450.000 µL)
- Tipagem Sanguínea = A +
- Urina tipo 1 e urocultura = sem alterações ou crescimento.
- Glicemia jejum = 87 mg/dL (70 - 92 mg/dL)
- Toxoplasmose = IgM + e IgG –
- Anti-HIV = não reagente
- VDRL = não reagente
- HBsAg = não reagente

Terceira consulta de pré-natal:

- PCR de líquido amniótico = detectado o DNA de *Toxoplasma gondii.*

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Biossíntese e metabolismo dos nucleotídeos;
- Metabolismo dos folatos.

4.2 – Fisiopatologia

- Interferências no metabolismo dos folatos: deficiência dietética, deficiências enzimáticas, deficiência de vitamina B_{12} e ação de fármacos;
- Resposta imune e formação de anticorpos.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Os nucleotídeos são formados por uma base nitrogenada, que pode ser uma purina ou uma pirimidina, por uma pentose e por grupos fosfato. A biossíntese dos nucleotídeos pode se dar através de duas vias: a via de novo, caracterizada pela formação a partir de precursores metabólicos, e a via de recuperação, em que a formação se dá através da reciclagem dos produtos de degradação. Os denominados ácidos nucleicos, RNA e DNA, são formados pela união de nucleotídeos por ligações fosfodiéster, localizadas entre o grupo 5´- hidroxila de uma pentose e o grupo 3´- hidroxila da pentose seguinte. Enquanto os nucleotídeos que formam o RNA caracterizam-se pela presença da ribose e das bases pimídicas uracila e citosina, os nucleotídeos que formam o DNA caracterizam-se pela presença da 2´- desoxirribose, sendo as bases pirimídicas a timina e a uracila. As bases púricas, adenina e guanina, são comuns entre RNA e DNA.

Como já descrito, os nucleotídeos sempre são diretamente atrelados a suas importantes funções relacionadas à estruturação do RNA e do DNA e, portanto, aos processos que envolvem o armazenamento e a utilização da informação genética, através dos mecanismos da síntese, replicação, transdução e tradução. Entretanto, é indispensável destacar que os nucleotídeos apresentam outras

funções, que, assim como essa supracitada, são indispensáveis à manutenção dos processos fisiológicos e, portanto, cruciais à manutenção da vida.

Tendo em vista o que foi apresentado, serão apresentadas as principais funções inerentes aos nucleotídeos. Nesse cenário, observa-se que a hidrólise de nucleotídeos com 3 grupos fosfato, como a adenosina 5´- trifosfato (ATP), produz a energia química necessária às mais diversas reações celulares. Além do ATP, outros nucleosídeos trifosfatos, como UTP, GTP e CTP também são carreadores de energia em determinadas reações. Outra função dos nucleotídeos é exemplificada pela presença de seus representantes na estrutura de coenzimas. O nucleotídeo adenina (3´- fosfoadenosina – difosfato) está presente na coenzima acetoacetil-CoA e sua remoção interfere negativamente na reatividade.

Em diversos processos de sinalização hormonal, os nucleotídeos exercem o papel de segundos mensageiros, sendo o mais comum a adenosina 3´,5´-mono-fosfato cíclico (AMP cíclico). Em alguns casos, o GMP cíclico também exerce essa função. No mesmo contexto de sinalização, mas agora não como segundos mensageiros, os nucleotídeos apresentam importantes funções, que podem ser exemplificadas por: liberação de ATP nas sinapses com consequente ligação a receptores P2X, desencadeando diferentes processos; a ligação do ADP aos receptores P2Y, presentes nas plaquetas, relaciona-se aos mecanismos de agregação plaquetária.

Por fim, em face dos importantes papéis desempenhados, é interessante apresentar alguns aspectos que dizem respeito à biossíntese dos nucleotídeos, que apresenta íntima relação com o metabolismo dos folatos (Figura 1), especificamente no que diz respeito à síntese de novo das purinas e à síntese de novo do nucleotídeo de timidina. Há, nesse cenário, uma complexa rota que envolve desde a ingestão de folatos na dieta, passando pela atividade de enzimas como a diidrofolato redutase, contando com a participação da vitamina B_{12} e culminando na formação do tetrahidrofolato e de seus derivados, compostos necessários à síntese de purinas e à síntese do nucleotídeo de timidina, como apresentado anteriormente. Desse modo, observa-se que qualquer interferência nesses processos pode comprometer a síntese de nucleotídeos e, consequentemente, a síntese de RNA e de DNA, o que, em alguns casos, pode desencadear patologias, mas, em outros, pode ser a base de intervenções terapêuticas.

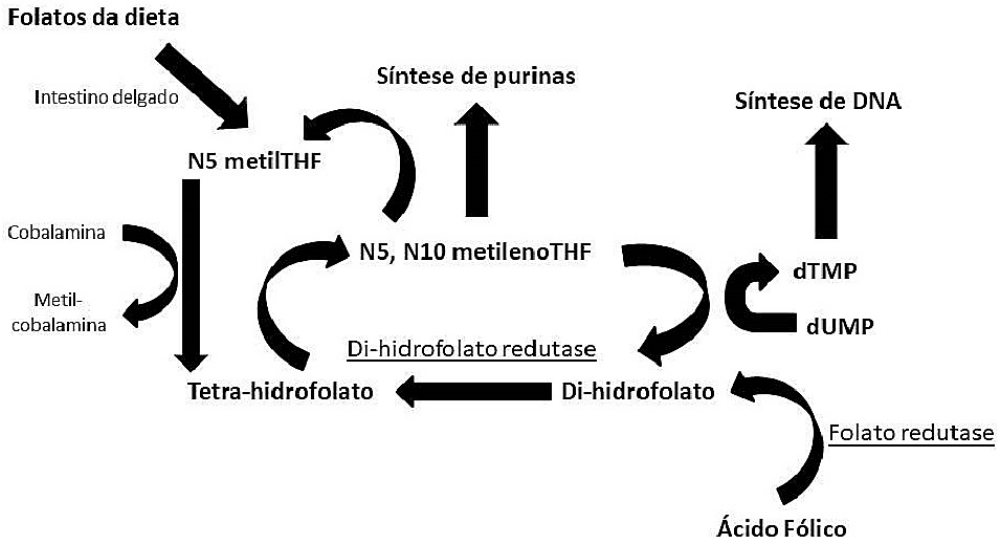


Figura 1: Metabolismo de folatos

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Qual o provável diagnóstico não explicado pelo médico? Qual o possível meio de contaminação da paciente, evidenciado na anamnese?
b) Por qual motivo a paciente iniciara, após uso das medicações prescritas, com fadiga e infecções de repetição? São manifestações da doença em questão ou não? Justifique.
c) Qual o principal exame que o médico provavelmente solicitou e poderia direcionar à principal hipótese diagnóstica? Quais são os possíveis resultados encontrados?

7 – FISIOPATOLOGIA

A toxoplasmose é uma zoonose que tem o *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular, como agente etiológico. A infecção ocorre em diversas espécies, tendo maior importância epidemiológica a ocorrência em gatos (hospedeiros definitivos), bovinos e humanos. Em seu ciclo, tem-se que os oocistos, eliminados com as fezes dos felídeos, contaminam solo, pastagens e água e, a partir disso, a infecção humana dá-se diante da ingestão de carne malcozida dos hospedeiros intermediários, como os bovinos, ou quando há ingestão direta de

oocistos eliminados pelos gatos. Após a infecção oral com cistos teciduais (carne contaminada) ou oocistos (água ou alimentos contaminados), a parede de ambas as formas infecciosas é rompida pelos sucos digestivos do trato gastrointestinal. Então, os bradizoítos (originados de cistos) e esporozoítos (de oocistos) são liberados e convertidos para a forma de taquizoítos. Os taquizoítos são as formas ativas e possuem capacidade de infectar células contíguas ou ter disseminação hemática e linfática para infectar células distantes.

Para a maioria da população, imunocompetente, há rápido controle proliferativo dos taquizoítos e indução de sua conversão para bradizoítos, com formação de cistos teciduais. Clinicamente, em imunocompetentes, a maioria dos casos ocorre de forma assintomática, podendo ocorrer, em alguns, febre e linfadenopatia. Atenção especial, todavia, deve ser direcionada às gestantes que, se com infecção crônica, não levam risco algum a seus filhos, contudo, se com infecção aguda, o curso da doença pode ser bastante grave e, inclusive, fatal para o feto. A depender da idade gestacional do acometimento, pode ocorrer desde quadros mais brandos até condições graves, como espleno e hepatomegalia, icterícia, exantema, pneumonite, hepatite, derrames cavitários, anemia e meningoencefalite. As crianças que sobrevivem, em geral, apresentam anomalias e grande retardo no desenvolvimento físico e mental.

8 – RESPOSTAS

a) Qual o provável diagnóstico não explicado pelo médico? Qual o possível meio de contaminação da paciente, evidenciado na anamnese?

Toxoplasmose. Como relatado pela paciente, a mesma possui gatos e horta, logo, um possível meio de infecção seria a ingesta de hortaliças contaminadas por oocistos do protozoário depositados a partir da defecação dos gatos próxima às hortaliças.

b) Por qual motivo a paciente iniciara, após uso das medicações prescritas, com fadiga e infecções de repetição? São manifestações da doença em questão ou não? Justifique.

Como observado, o médico que diagnosticou e iniciou o tratamento da toxoplasmose na gestante esqueceu-se de adicionar o ácido folínico no arsenal

terapêutico, fármaco esse essencial para minimização do principal efeito colateral trazido pela pirimetamina, a mielotoxicidade. A pirimetamina, usada no tratamento da toxoplasmose, tem como mecanismo de ação a inibição da dihidrofolato redutase, logo, reduzindo a formação do ácido tetra-hidrofólico, ou ácido folínico, o que interfere na formação de purinas e pirimidinas e na maturação de hemácias. Com isso, caso o ácido folínico não seja suplementado, há redução na síntese de ácidos nucleicos e consequente depressão reversível da medula óssea. Destaca-se a trombocitopenia, leucopenia (com destaque a neutropenia) e a anemia megaloblástica, justificando a clínica da paciente, induzida por tal efeito adverso. Ainda, é relevante evidenciar que o ácido folínico suplementado não é metabolicamente aproveitado pelo protozoário, logo, apenas reduz a mielotoxicidade, sem afetar a eficácia do fármaco.

c) Qual o principal exame que o médico provavelmente solicitou e poderia direcionar a principal hipótese diagnóstica? Quais são os possíveis resultados encontrados?

Hemograma. A partir do hemograma é possível a avaliação da mielotoxicidade, esperando-se encontrar, pelo conhecimento teórico e pela clínica evidenciada pela paciente, trombocitopenia, anemia megaloblástica e leucopenia.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 2 estão resumidas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na toxoplasmose.

Sinal/Sintoma	Alteração metabolica/fisiológica	Resultado laboratorial
Fadiga e palidez	Síntese deficitária de DNA	Anemia megaloblástica
Infecções de repeticão		Leucopenia (neutropenia)
Petéquias e hematomas		Plaquetopenia

Figura 2: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na toxoplasmose

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

Estima-se que 30 a 50% da população mundial esteja infectada com o parasito, sendo uma das infecções com maior soroprevalência em humanos. No Brasil, a infecção pelo *T. gondii* está amplamente presente, sendo que até 50% das crianças e 80% das mulheres em idade fértil podem apresentar anticorpos para esse protozoário, dependendo da região geográfica. Em se tratando da transmissão vertical, a taxa varia de 50-60% em mães que não foram tratadas e 25-30% em mães tratadas durante a gestação. Segundo o protocolo de investigação e notificação da toxoplasmose gestacional e congênita do Ministério da Saúde, os dados epidemiológicos ainda são escassos e, desde 2015, há um grupo coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, que visa a melhoria da vigilância sobre toxoplasmose gestacional, congênita e adquirida em surtos.

11 – CLÍNICA

Classicamente, tem-se o uso da pirimetamina com sulfadiazina, ambos agindo para inibir as vias sintéticas de folato. Ademais, associa-se o ácido folínico a fim de reduzir a mielotoxicidade induzida pela pirimetamina. Em gestantes, a espiramicina é utilizada enquanto não se confirma a infecção fetal, com intuito de impedir a transmissão vertical e, se confirmada, inicia-se o esquema clássico supracitado. Fato que merece destaque frente ao contexto do caso supracitado é a utilização do Teste de Avidez de IgG em gestantes, teste esse que, tendo como limite de confiabilidade de realização a 16ª semana de gestação, indica se a gestante detentora de sorologia duplamente positiva (IgM e IgG) apresenta infecção crônica, caso o resultado indique alta avidez, ou aguda, caso a avidez seja baixa, direcionando à conduta posterior. Abaixo estão ilustrados o diagnóstico laboratorial (Figura 3) e o tratamento (Figura 4) da toxoplasmose.

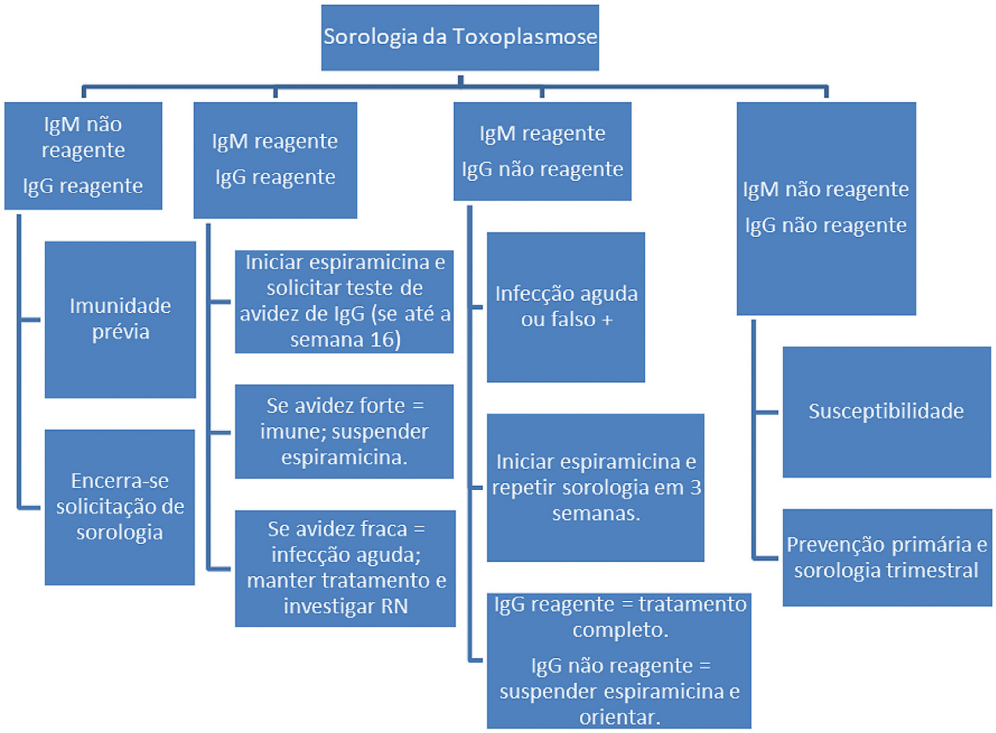


Figura 3: Possíveis resultados sorológicos da toxoplasmose

Fonte: elaboração própria (2023).

Medicamento	Dose	Manutenção
Espiramicina	3g/dia	Diagnóstico de infecção aguda ou aguardando confirmação. Impede transmissão vertical. Mantém até o parto.
Sulfadiazina	3g/dia	Infecção confirmada. Inicia a partir de 15 semanas. Mantém até o parto.
Pirimetamina	50mg/dia	Infecção confirmada. Inicia a partir de 15 semanas. Mantém até o parto.
Ácido Folínico	15mg/dia	Infecção confirmada. Inicia a partir de 15 semanas. Mantém até o parto.

Figura 4: Esquemas terapêuticos para toxoplasmose congênita

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

RODWELL, V. W. *et al.* **Bioquímica ilustrada de Harper**. VOEUX, P. L. J. (Trad.). 31. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.

CURITIBA. **Caderno de atenção ao pré-natal** – toxoplasmose. Paraná: Secretaria de Estado da Saúde, 2021.

DUBEY, J. P. *et al*. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v. 139, n. 11, p. 1375, 2012.

FERRIER, D. R. **Bioquímica ilustrada**. DALMAZ, C. (Trad.). 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. MOSS, P. A. H. (Trad.). 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

LARA, C. M.; LAGOS, A. A. R.; SANTOS, D. V. V. **Toxoplasmose ocular**. *In*: Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Programa de Atualização em Oftalmologia: Ciclo 1, p. 13–53. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2017.

MONCADA, P. A.; MONTOYA, J. G. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 10, n. 7. p. 815-818, 2012.

MONTAZERI, M. *et al*. A systematic review of in vitro and in vivo activities of anti-Toxoplasma drugs and compounds (2006–2016). **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 25, 2017.

NELSON, D. L. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. DALMAZ, C. *et al.* (Trad.). 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PINTO, W. J. **Bioquímica clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Notificação e Investigação**: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília: 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. **Normas e Manuais Técnicos** (Cadernos de Atenção Básica, 32). Série, A. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: 2012.

Tema Central: Ácidos Nucleicos

Caso 8

Anemia Falciforme

Elaboração: Lucas Abreu Dias

Revisão: Rodrigo Braga Lopes

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

D.C.R., feminino, 14 Anos, branca, natural de Lavras (Minas Gerais, Brasil).

Anamnese

Paciente sofreu desmaio enquanto andava de bicicleta nos arredores de sua residência. Foi encaminhada para a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) mais próxima. A suspeita inicial foi de parada cardiorrespiratória, feita ainda no percurso até a unidade na ambulância devido a uma arritmia pontual. Ao despertar, a paciente queixou-se de intensas dores nos membros. Chegando à UPA, a paciente foi submetida a uma bateria de exames tanto laboratoriais como de imagem. Durante a anamnese, a família da paciente relatou o episódio de dores no ouvido, desconforto no peito e congestão nasal recente, há cerca de 15 dias, durante uma viagem para a cidade de Denver, no Colorado, durante as férias. Contudo, ressaltaram que nenhum outro membro da família apresentou sintomas semelhantes. A paciente não fazia uso constante de medicação, apresentava hábitos de vida saudáveis, com boa alimentação e prática regular de atividades físicas. Algumas horas após a internação, houve piora do quadro clínico da paciente, que passou a apresentar anúria e hemorragia pulmonar, sendo estabilizada pela equipe médica rapidamente.

Glossário

- Anúria: É caracterizada pela produção de volume urinário inferior a 100 ml/24 horas. Usualmente, ocorre em função da obstrução bilateral das artérias renais ou dos ureteres, da necrose cortical bilateral e da insuficiência renal aguda grave (PORTO, 2019).

Ectoscopia e Exame Físico

- Paciente encontrava-se em REG (regular estado geral), com fácies de dor, pouco sudoreica, pouco corada (++/++++), hidratada, acianótica e ictérica;
- Ausência de distúrbios de marcha;
- Pressão arterial sistêmica (PAS) de 110 mmHg X 68 mmHg;
- Frequência cardíaca (FC) de 120 bpm (batimentos por minuto);
- Frequência respiratória (FR) de 35 irpm (incursões respiratórias por minuto);
- Temperatura corporal de 38,2°C;

• Saturação de oxigênio no valor de 93% SpO_2;
• Glicemia capilar em jejum de 90 mg/dl;
• Ritmo cardíaco não regular, taquicárdico em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros;
• Presença de estertores finos bilateralmente na ausculta pulmonar;
• Pulsos periféricos palpáveis e simétricos, enchimento capilar inadequado, sem edema;
• Presença de uma úlcera no membro inferior direito.

Tendo em vista toda a situação clínica, o médico responsável refletiu a respeito da possibilidade da paciente ser portadora de anemia falciforme, uma vez que foi também alertado pelo laboratório da UPA devido à presença de algumas hemácias em formato de foice no esfregaço de sangue periférico da paciente. Assim, os testes diagnósticos foram realizados, confirmando o diagnóstico da condição falciforme. Foram realizados certos exames laboratoriais, como hemograma completo, teste de falcização de hemácias e eletroforese de hemoglobina. Ademais, também foram executados o eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO), tomografia computadorizada de crânio (TC), exame neurológico e radiografia (RX) do tórax. Com exceção do RX e do ECO, que confirmaram a presença de infiltrado pulmonar, hipertensão arterial pulmonar (HAP) e leve hipertrofia do ventrículo esquerdo, os demais exames mostraram-se normais.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos Gerais

• Apresentar os principais tópicos da doença falciforme;
• Analisar as principais correlações entre sinais e sintomas da condição, juntamente dos reflexos da alteração metabólica nos exames laboratoriais e de imagem.

2.2 – Objetivos Específicos

• Compreender os aspectos epidemiológicos da Anemia Falciforme no Brasil e no Mundo;
• Elencar a importância do "Exame do Pezinho" e da Rede Cegonha, juntamente da Triagem de Hemoglobinopatias no cenário nacional;
• Compreender formas de diagnosticar e tratar a condição.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

HEMOGRAMA COMPLETO	Valores de referência:
Hemácias em milhões 2,31	(4,5 – 5,5 milhões/mm3)
Hemoglobina ..... 7,9 g/dL	(13,5 – 14,5 g/dL)
Hematócrito 20,7%	(40 – 50%)
VGM ..... 89,6 fl	(82 – 92 fl)
HGM ..... 34,2 pg	(28 – 30 pg)
CHGM ..... 38,2 g/dL	(32 – 36 g/dL)
RDW 19,5%	(12 – 17%)
Plaquetas 561.000	(150.000 – 450.000)
AST ..... 26 U/L	(até 31 U/L)
ALT ..... 30 U/L	(até 35 U/L)
Ureia ..... 30 mg/dL	(15 – 38 mg/dL)
Creatinina ..... 1,0 mg/dL	(0,6 – 1,2 mg/dL)

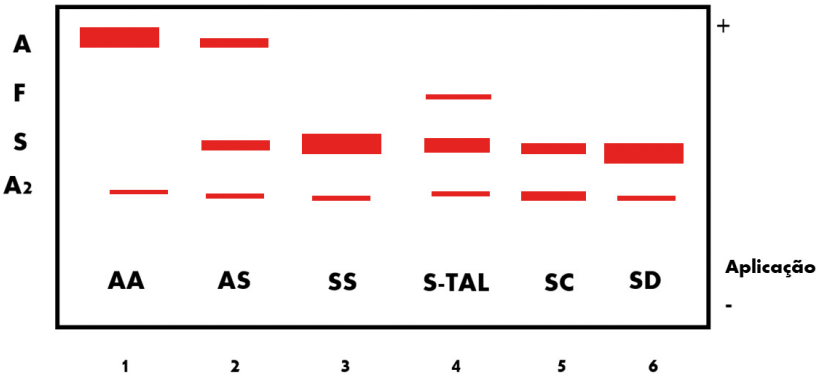
OBSERVAÇÕES

- VGM: Volume globular médio;
- HGM: Hemoglobina globular média;
- CHGM: Concentração de hemoglobina globular média;
- RDW: Amplitude de distribuição de hemácias;
- AST/TGO: Transaminase glutâmico oxalacética;
- ALT/TGP: Transaminase glutâmico pirúvica.

LEUCOGRAMA	Valores de referência:
Leucócitos ..... 13.000/mm^3	(4.000 – 10.000/mm3)
Bastonetes 1%	(0 – 4%)
Segmentados 77%	(30 – 60%)
Eosinófilos 1%	(1 – 5%)
Monócitos 5%	(2 – 10%)
Linfócitos 16%	(30 – 70%)

BILIRRUBINA TOTAL E FRAÇÕES	Valores de referência:
Bilirrubina Total ..... 3,0 mg/dL	(0,2 – 1 mg/dL)
Bilirrubina Indireta ..... 2,51 mg/dL	(0,2 – 0,8 mg/dL)
Bilirrubina Direta ..... 0,2 mg/dL	(0 – 0,2 mg/dL)

Eletroforese de Hemoglobina (Figura 1)



INTERPRETAÇÃO

1 – **Hb AA**: **Padrão Normal**;
2 – **Hb AS**: **Traço Falciforme**;
3 – **Hb SS**: **Anemia Falciforme**;
4 – **Hb S - Beta Talassemia**: **Aumento de Hb A2**;
5 – **Hb SC**; **Dupla Heterozigose entre Hb S e Hb C**;
6 – **Hb SD**: **Dupla Heterozigose entre Hb S e HbD**.

Figura 1: Eletroforese de Hemoglobina em pH Alcalino

Fonte: elaboração própria (2023).

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

Na Figura 2 constam os conhecimentos prévios necessários para a compreensão do caso.

4.1 - Fisiologia

- Interpretação de Eritrograma;
- Síntese e Degradação da Hemoglobina;
- Formação da Bilirrubina, seu Metabolismo e suas Vias de Eliminação;
- Anemia Falciforme;
- Transporte de Gases pela Hemoglobina (CO2, 02 e CO) e os Fatores de Influência;
- Atuação do Efeito Bohr e do Efeito Haldane;
- Conhecimento dos Tipos de Globinas.

4.2 - Citologia e Histologia

- Eritropoiese;
- Conhecimento a Respeito dos Princípios da Expressão Gênica.

4.3 - Bases Metabólicas e Bioquímicas

- Conhecimento a Respeito da Estrutura, Classificação e Níveis de Organização de Proteínas, Sobretudo da Hemoglobina;
- Conhecimento a Respeito da Aplicação da Eletroforese na Classificação das Frações das Proteínas Plasmáticas;
- Conhecimento a Respeito da Anemia Falciforme e de sua Relação com a Expressão Gênica.

4.4 - Genética

- Conhecimento a Respeito da Anomalia Genética Atrelada ao Desenvolvimento da Condição Falciforme;
- Conhecimento a Respeito da Mutação de Ponto;
- Conhecimento a Respeito da Hereditariedade Envolvida na Doença Falciforme.

Figura 2: Conhecimentos Prévios ou Simultâneos

Fonte: elaboração própria (2023).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 3 estão ilustrados os erros metabólicos relacionados à anemia falciforme.

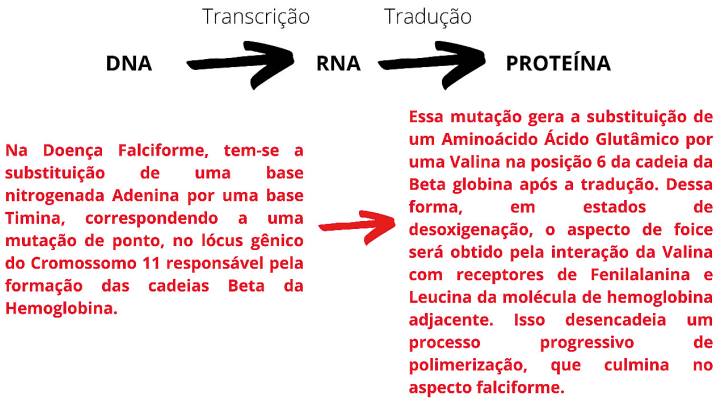
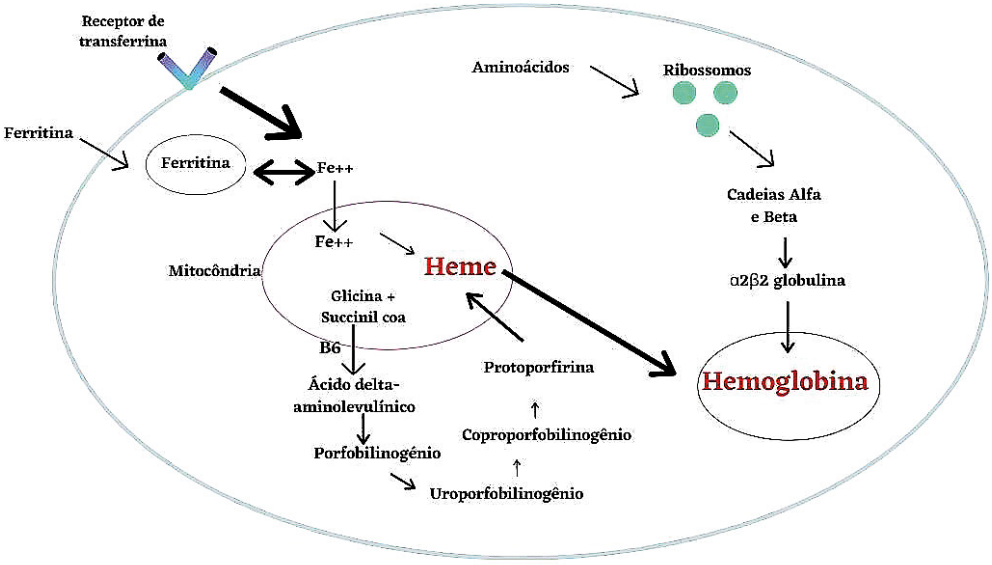


Figura 3: Genética Envolvida na Anemia Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

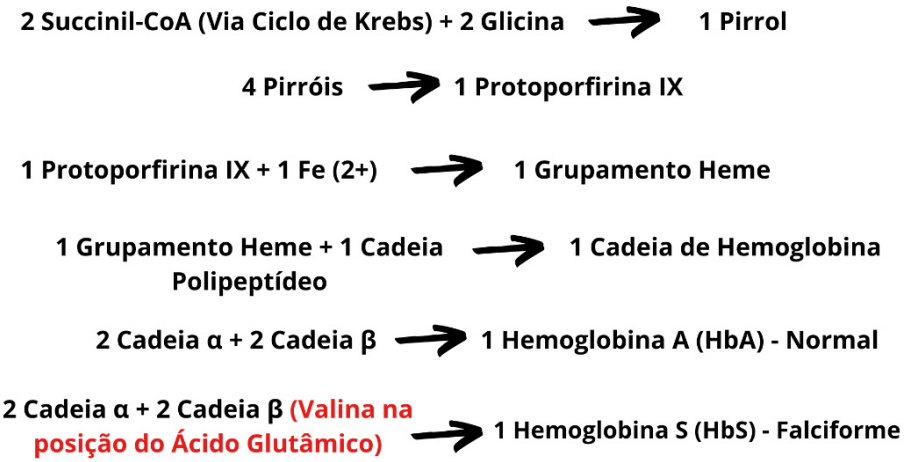
Na Figura 4 estão representados os mecanismos celulares (a) e reações metabólicas relacionados à síntese da hemoglobina.



a) Mecanismos Celulares.

Fonte: elaboração própria (2023).

• **Observação**: Seta em vermelho está indicado uma das vias da síntese da hemoglobina que sofrerá as implicações genéticas da condição falciforme, resultando, portanto, em hemácias na forma de foice.



b) Reações Metabólicas

Fonte: elaboração própria (2023).

Figura 4: Síntese da Hemoglobina: a) Mecanismos Celulares; b) Reações Metabólicas.

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) O que as dores que a paciente sentia podem significar no quadro de doença falciforme?
b) Quais seriam as causas dos eventos de parada cardíaca por arritmia, falência renal e hemorragia pulmonar no contexto da anemia falciforme?
c) Considerando que a anemia falciforme tem caráter genético, o que explica o fato da paciente ser portadora da condição e seu irmão não?

7 – FISIOPATOLOGIA

Quando a hemoglobina S (HbS) encontra-se sobre estado de desoxigenação, ocorrem alterações rápidas e reversíveis de sua estrutura, por meio de um processo de polimerização, o que acarreta o aspecto de foice ao eritrócito

(LADEIA, 2020). O processo de falcização e reversão continua até o momento em que a hemácia se torna irreversivelmente falcizada, recebendo a classificação de célula densa (desidratada, em função da perda de água, e rígida), propensa a sofrer hemólise intra ou extravascular e posterior remoção pelo sistema reticuloendotelial (LADEIA, 2020). Além disso, esse processo acarreta diversas modificações celulares, como efluxo de potássio (K^+), aumento de cálcio (Ca^{2+}) intracelular e de membrana e exposição de moléculas da membrana celular, de acordo com Ladeia (2020).

As alterações no interior da célula refletem, sobretudo, em sua membrana celular. A membrana celular da hemácia falcizada é a principal responsável por ocasionar diversas modificações endoteliais e inflamatórias, além de influenciar no consumo de óxido nítrico (NO), na ativação dos fatores de coagulação e na adesão leucocitária, o que corrobora com o quadro inflamatório e de vasculopatia proliferativa. Em função da falcização, as hemácias tornam-se mais frágeis e rígidas, o que dificulta sua deformação usual em regiões de capilares estreitos, como observada nos glóbulos vermelhos normais com formato de disco bicôncavo (GUYTON, 2017). Desse modo, nas regiões de vasculatura de menor calibre, há a interrupção do fluxo sanguíneo por meio dos fenômenos vaso-oclusivos, acarretando hipoperfusão tecidual ou mesmo isquemia.

Ademais, a alternância entre processos de vaso-oclusão e reperfusão tecidual, em uma situação na qual as hemácias ainda não se tornaram irreversivelmente falciformes, pode causar estresse oxidativo, levando a um aumento da expressão de moléculas de adesão pelo endotélio e da síntese de citocinas pró-inflamatórias (LADEIA, 2020). O estresse oxidativo se deve à repetida falcização das hemácias, o que causa dano à membrana, ocasionando a exposição de proteínas na superfície celular e síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS). Tanto os eritrócitos falcizados como a hemoglobina liberada no interior do vaso sanguíneo pela hemólise podem gerar danos às células endoteliais que revestem internamente a parede da vasculatura (ZAGO, 2013). Isso gera a ativação dessas células, que aumentam a produção de moléculas de adesão, a síntese de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como citado por Zago (2013). Ademais, as células endoteliais ativadas também liberam fatores vasoconstritores potentes e pró-coagulantes (ZAGO, 2013). Na Figura 5 está esquematizada a fisiopatologia da anemia falciforme.

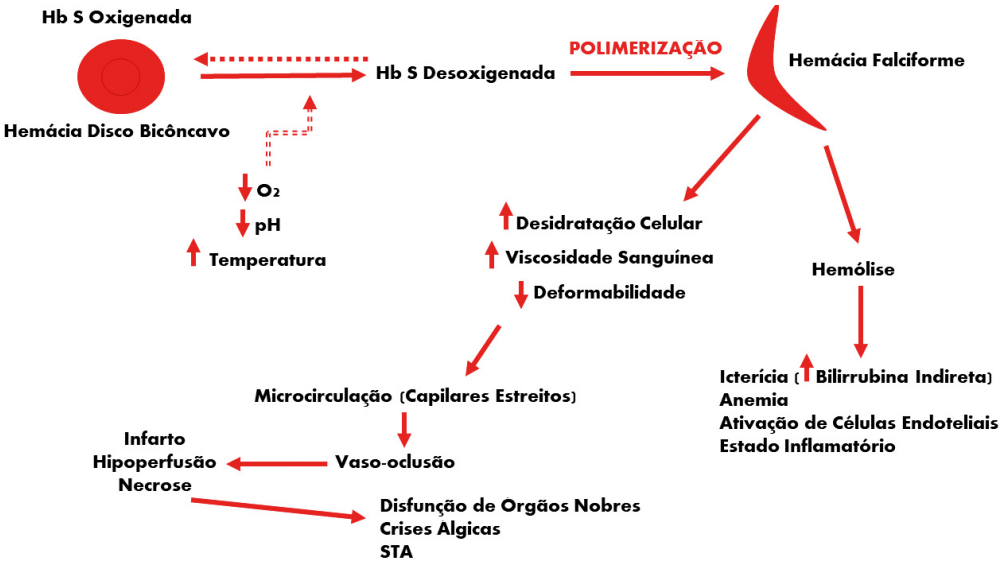


Figura 5: Esquema Fisiopatologia da Anemia Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

O estado inflamatório crônico, associado à condição falciforme, exerce crucial papel na ativação de células endoteliais, como abordado acima, como também de células sanguíneas, sobretudo dos leucócitos (ZAGO, 2013). Por outro lado, sabe-se que a fisiopatologia da doença falciforme possui correlação com um estado de hipercoagulabilidade, de acordo com Zago (2013). Portadores da condição apresentam níveis aumentados de marcadores da ativação de trombina, plaquetas e células endoteliais (ZAGO, 2013). Considera-se que a vaso-oclusão recorrente seja responsável pela hipercoagulabilidade, por meio da ativação do endotélio e de plaquetas, conforme Zago (2013).

Em suma, a ocorrência da vaso-oclusão em função da doença falciforme (DF), sobretudo em vasos sanguíneos pequenos, é o evento fisiopatológico chave para o surgimento dos principais sinais e sintomas presentes no quadro clínico da anemia, dentre os quais se destacam: crises de dor (álgicas); crises hemolíticas (intra e extravascular); úlceras de membro inferior; síndrome torácica aguda (STA); sequestro esplênico; priapismo; retinopatia; insuficiência renal crônica; acidente vascular cerebral (AVC); necrose asséptica de fêmur; autoesplenectomia; complicações cardíacas, dentre outros (GALIZA NETO, 2003).

8 – RESPOSTAS

a) O que as dores que a paciente sentia podem significar no quadro de doença falciforme?

Usualmente, nos quadros de anemia falciforme, a recorrência de intensas dores está relacionada com a ocorrência de oclusões vasculares, que geram obstrução microvascular e lesão isquêmica tecidual (KUMAR, 2016). Essas crises são causadas por dano tissular isquêmico secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas. A redução do fluxo sanguíneo resulta em hipóxia regional e acidose, que pode exacerbar o processo de falcização e aumentar o dano isquêmico. A oclusão vascular é um processo complexo, que envolve a interação de diferentes tipos celulares, como células falciformes, endoteliais, plaquetas e proteínas plasmáticas (PORTH, 2016). Nessa situação, as células falciformes, em situação de hipóxia ou desacoplamento do oxigênio, tendem a assumir a forma de foice, além de produzirem maiores níveis de moléculas de adesão. Essa situação, associada a processos de maior expressão de moléculas de adesão por células endoteliais, tende a deter as células falciformes durante o trânsito vascular. Contribuindo para o processo, a hemoglobina livre, liberada pelas hemácias falciformes rompidas, liga-se ao NO, diminuindo sua concentração e, consequentemente, sua atuação na vasodilatação e inibição de agregação plaquetária. Logo, como resultado, tem-se estase eritrocitária, estímulo para falcização e, em certos casos, trombose. De modo geral, as crises dolorosas tendem a durar de 4 a 6 semanas, podendo persistir por maior tempo. Situações como hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação e exposição ao frio extremo tendem a estimular a ocorrência de crises álgicas. As pessoas podem apresentar dores severas nas extremidades, tórax, ossos, músculos, articulações, no abdômen e nas costas.

b) Quais seriam as causas dos eventos de parada cardíaca por arritmia, falência renal e hemorragia pulmonar no contexto da anemia falciforme?

A parada cardíaca, em razão da arritmia, está atrelada às alterações causadas pela condição de DF (doença falciforme) no sistema cardiovascular. Têm-se como modificações o aumento do débito cardíaco (DC), em função do aumento da viscosidade sanguínea, e a própria adaptação da anemia crônica, que

acarreta a diminuição da disponibilidade de oxigênio para o coração (MARTINS, 1998). Ademais, quadros de anemia tendem a acarretar hipóxia, que estimula a vasodilatação, o que possibilita o aumento do fluxo sanguíneo (hiperfluxo). Isso proporciona aumento do desempenho ventricular, podendo até mesmo ocasionar hipertrofia do ventrículo esquerdo, como fora constatado no ECO realizado na paciente. Também há aumento do retorno venoso, culminando em elevação do DC. Associado a esses fatores, a isquemia vascular, fruto da oclusão venosa, predispõe a pequenos infartos (ZAGO, 2013), que contribui para a degeneração de áreas do miocárdio em razão da fibrose. A presença de anemia crônica, juntamente dos eventos de vaso-oclusão, podem acarretar alterações funcionais e estruturais nos rins. Nesse âmbito, notam-se alterações hemodinâmicas, presença de anormalidades renais estruturais e disfunção na síntese de hormônios renais (MAGALHÃES, 2007). Nesse caso, há oclusão da microvasculatura e isquemia difusa, com consequente disfunção do órgão. Como o sangue tem dificuldade de chegar à região, a filtração tende a ser menor e, consequentemente, tem-se redução da formação de urina (anúria). Hemorragias pulmonares estão associadas à hipertensão pulmonar (HP). A patogênese da HP associada à DF tem causas variáveis, como: isquemia, hemólise, baixos níveis de NO, hipóxia crônica, tromboembolismo crônico, doença hepática crônica, sobrecarga de ferro e asplenia (MACHADO, 2007). A isquemia, além de acarretar hipertensão, levando à hemorragia, também está relacionada com a ocorrência de síndrome torácica aguda (STA) em portadores de DF. A síndrome é definida pela existência de episódios agudos de complicações pulmonares, os quais são caracterizados por dor torácica, tosse, taqpneia, febre, dispneia, opacidade nova no RX de tórax e queda do nível de hemoglobina, podendo evoluir com hipóxia grave (ZAGO, 2013; BRASIL, 2012b). Esse quadro pode provocar ruptura alveolar e gerar infiltrados pulmonares, como pôde ser observado na radiografia de tórax realizada na paciente.

c) Considerando que a anemia falciforme tem caráter genético, o que explica o fato da paciente ser portadora da condição e seu irmão não?

A DF é uma alteração genética caracterizada por um tipo de hemoglobina mutante, designada como hemoglobina SS (HbSS), que provoca a distorção das hemácias, fazendo-as tomar a forma de "foice" ou "meia-lua". Trata-se de uma condição hereditária, ou seja, é herdada dos pais pelos filhos (Figura 6).

A situação mais comum ocorre quando ambos os pais apresentam padrão genético representado pela hemoglobina A (HbA), associada à hemoglobina S (HbS), apresentando, portanto, o genótipo AS. Nessa ocasião, ambos os pais são portadores do traço falciforme, contudo não apresentam nenhuma intercorrência típica da DF, sendo assintomáticos (BRASIL, 2012b).

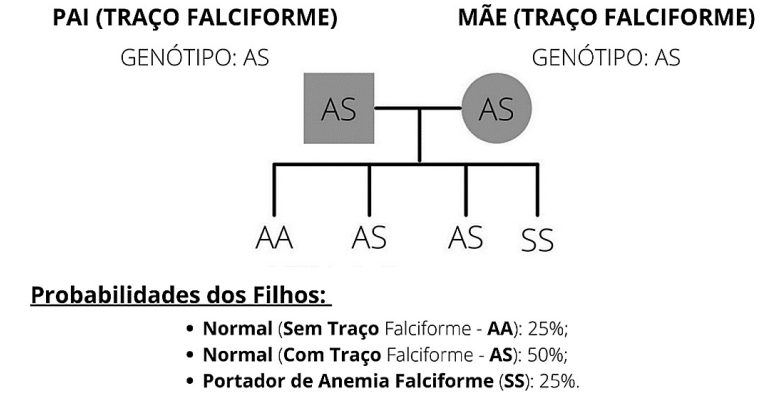


Figura 6: Herança de Genitores com Traço Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

A partir do cálculo das probabilidades do casal, tem-se: 25% AA (normal, sem traço falciforme), 50% AS (com traço falciforme) e 25% SS (portador de doença falciforme), como pode ser observado na imagem acima. A ocorrência da anemia falciforme está atrelada à expressão do genótipo SS, gerando hemoglobina do tipo SS, situação que ocorre com a paciente. No entanto, como seu irmão não apresenta anemia falciforme, ele pode apresentar traço falciforme ou não. Nessa situação, a probabilidade de ele conter o traço falciforme será de 2/3.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Ao analisar o hemograma completo da paciente, observa-se a confirmação da presença de drepanócitos, sinônimo para eritrócitos falciformes, sendo um fator patognomônico usual (FAILACE, 2015). Ademais, como a condição da anemia falciforme está atrelada a uma predisposição à hemólise, há maior degradação de hemácias. Logo, como consequência, tem-se a redução do número de hemácias, da hemoglobina e do hematócrito. Outrossim, como resultado dessa hemólise exacerbada, tem-se o aumento da bilirrubina indireta, como também do número

de reticulócitos, conforme pôde ser observado nos exames laboratoriais, o que tende a causar certo aspecto de palidez na paciente (ANVISA, 2001).

O CHGM encontra-se elevado em função da desidratação dos eritrócitos, o que tende a facilitar o fenômeno de falcização, uma vez que há aumento da possibilidade de contato entre as moléculas de HbSS, gerando a polimerização (BRASIL, 2015). A policromasia ocorre em função da presença de eritrócitos recém-saídos da medula óssea, o que denota hiperregeneração eritroide, isto é, houve ou há quadro de hipoxemia, que provoca aumento da síntese renal de eritropoetina (EPO) e a medula óssea está respondendo ao estímulo, acarretando aumento da eritropoese (FAILACE, 2015).

Tem-se também o quadro de icterícia, confirmado pelo fato dos níveis de bilirrubina indireta, que se encontram bem acima do valor de referência, apesar da bilirrubina direta (conjugada) encontrar-se no interior do intervalo de referência. Possivelmente, os quadros de leucocitose e a trombocitose estão relacionados à hiperplasia da medula óssea em indivíduos com hipofunção esplênica, além do estado de inflamação crônica (ZAGO, 2013). Houve a realização dos exames de eletroforese, de hemoglobina e do teste de falcização de hemácias, que são fundamentais para a confirmação do diagnóstico de anemia falciforme (PORTO, 2019).

Informações da ectoscopia, juntamente do exame físico, apesar de não fornecerem sinais e sintomas exclusivos da DF, podem indicar, mesmo que de forma geral, certas ocorrências típicas na condição. Podem-se destacar, por exemplo: fácies de dor, estado febril, saturação de oxigênio mais baixa, enchimento capilar inadequado e a presença de lesões cutâneas, tipicamente caracterizadas por úlceras nos membros inferiores (BRASIL, 2012a). No decorrer da internação, os quadros de parada cardíaca por arritmia, falência renal e hemorragia pulmonar também auxiliam no direcionamento para a condição, sobretudo por agirem como consequência da DF em certos órgãos do organismo, sendo fruto da isquemia gerada pelos eventos de vaso-oclusão.

A conversa com a paciente e seus familiares também foi muito importante para o diagnóstico correto da condição. Sabe-se que regiões mais altas, geralmente, tendem a ser mais frias, uma vez que em função da altitude, o ar atmosférico torna-se mais rarefeito. Isso pode ser relacionado com a recente viagem que a paciente realizou à cidade de Denver (Colorado), pois apresenta altitude de 1.613 metros em relação ao nível do mar e médias térmicas anuais de 10,2 °C. Tais fatores tendem a intensificar os efeitos da condição falciforme, uma vez que a hemoglobina exposta

a baixas concentrações de gás oxigênio, como no ar rarefeito, tende a precipitar, formando cristais de gel líquido (tactoides). Isso faz com que as hemácias tornem-se alongadas, ocasionando a fragilização da membrana. Em suma, deve-se considerar que essa situação agrava os efeitos sistêmicos da DF no organismo, como pôde ser observado no caso clínico em questão.

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

A anemia falciforme é uma doença frequente. Tem predominância sobre negros e pardos e no Brasil, a cada ano, nascem cerca de 3.500 crianças com DF (HbSS) e cerca de 200.000 com o traço falciforme (HbAS) (FELIX, 2010). A distribuição do gene S é bastante heterogênea, dependendo da composição negroide ou caucasoide da população (CANÇADO, 2007). Dessa forma, a prevalência de heterozigotos para HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto que nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (Figura 7).

A DF é uma enfermidade de caráter hereditário, causada por uma hemoglobina mutante ligada à descendência de populações originárias, principalmente, da África Subsaariana, da Índia, da Arábia Saudita e do Mediterrâneo (BRASIL, 2015). Conforme dados fornecidos pela OMS (Organização Mundial da Saúde), do Banco Mundial e da Ghana Sickle Cells Foundation, estima-se que nasçam cerca de 500 mil crianças anualmente na África com DF (BRASIL, 2015).

No Brasil, em função da grande presença de afrodescendentes, os quais constituem uma importante base da população no país, a DF constitui um relevante grupo de doenças e agravos, sendo um dos motivos para a inclusão da patologia nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, do Ministério da Saúde (MS), além de estar no regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012b). É importante também, no quadro da anemia falciforme, considerar a introdução da Triagem de Hemoglobinopatias no Brasil desde 2001 como forma de diagnóstico precoce, através do Teste do Pezinho e da ação da Rede Cegonha (desde 2011), além da atuação do aconselhamento genético como forma de analisar os potenciais riscos envolvidos no planejamento de uma futura gestação.

Os dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) mostram certa prevalência do traço falciforme em cerca de 4% da população geral (variando

de 2% a 8%) e de 6% a 10% entre afrodescendentes (LADEIA, 2020). Estima-se que existam de 25 mil a 30 mil casos de anemia falciforme, com cerca de 3.500 casos novos anualmente no país, de acordo com Ladeia (2020).

	TRAÇO FALCIFORME	ANEMIA FALCIFORME
BAHIA	1/17	1/650
RIO DE JANEIRO	1/20	1/1.300
PERNAMBUCO	1/23	1/1.400
MARANHÃO	1/23	1/1.400
GOIÁS	1/25	1/1.400
ESPÍRITO SANTO	1/28	1/1.800
MINAS GERAIS	1/30	1/1.400
SÃO PAULO	1/35	1/4.000
RIO GRANDE DO SUL	1/65	1/11.000
SANTA CATARINA	1/65	1/13.500
PARANÁ	1/65	1/13.500

Figura 7: Incidência de Nascidos Vivos Diagnosticados com Traço Falciforme e Anemia Falciforme em 2012 em Alguns Estados Brasileiros.
Fonte: elaboração própria (2023).

Avanços

Nos dias atuais, alguns compostos fitoterápicos (Neprisan e Cicklavit) e estudos a respeito da terapia gênica estão sob análise, com o intuito de verificação de seus efeitos sobre a condição falciforme (FERREIRA; GOUVÊA, 2018). Na ocasião, o uso dos fitoterápicos estaria atrelado, sobretudo, na redução de crises dolorosas. Já a terapia genética, por sua vez, centra-se na realização de trabalhos a respeito da edição de genoma, uso de RNA terapêutico e manipulação para indução de síntese de hemoglobina fetal.

10.2 – Avanços: Quando Suspeitar?

Deve-se suspeitar de Anemia Falciforme na presença dos seguintes achados (BRASIL, 2006; FERRAZ, 2012; UFRGS, 2020):

- Fadiga, astenia e palidez (conjuntiva e mucosa);
- Dactilite falcêmica (síndrome pé-mão): inflamação aguda nas articulações dos tornozelos, pés, punhos e mãos;
- Crises dolorosas;

- Anemia (moderada a grave);
- Complicações oculares;
- Infecção (risco de sepse) e febre;
- Asplenia funcional;
- Icterícia; colecistite; obstrução do ducto biliar e, raramente, pancreatite aguda;
- Crise aplástica e crise de sequestro esplênico (risco de choque hipovolêmico);
- Úlcera de perna e osteonecrose;
- Sintomas renais e geniturinários;
- Alterações de crescimento (disfunções endócrinas e baixo consumo alimentar);
- Priapismo;
- STA (dor torácica, dispneia e febre) causada por pneumonia ou infarto pulmonar;
- AVC ou AVE;
- Manifestações psiquiátricas (depressão e isolamento social em função da dor crônica).

11 – CLÍNICA

Na Figura 8 abaixo estão descritas as alternativas terapêuticas para a anemia falciforme.

11.1 – Tratamento

• Única Opção Curativa: Transplante de Medula Óssea (MO);
- Problema: Dificuldade de Encontrar Doadores Compatíveis;

• Realização de Transfusões Sanguíneas: Contraindicadas, Sendo que Protocolos Devem ser Seguidos para Ocorrência;
- Podem Ocasionar: Aloimunização; Hiperviscosidade Sanguínea e Hemossiderose;

• Principal Tratamento Farmacológico: Uso da Hidroxiuréia (HU, Hydrea®)
- Atua Prevenindo as Complicações da Doença Falciforme;
- Redução dos Fenômenos Inflamatórios e Vaso-Oclusivos;
- Redução da Viscosidade Sanguínea;
- Estimula Síntese de Óxido Nítrico (NO) - Efeito Vasodilatador e Estímulo para Produção de Hemoglobina Fetal via Enzima Guanilato Ciclase Solúvel;
- Mecanismo de Ação: Inibição Seletiva da Síntese da Enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase, Impedindo que as Células Saiam da Fase G1/S do Ciclo Celular. Após Metabolização, a HU é Biotransformada em NO.
- Benefícios Esperados Devido ao Uso: Aumento da Concentração Total de Hb; Diminuição dos Episódios de Síndrome Torácica Aguda; Regressão ou Estabilização de Danos em Órgãos ou Tecidos, dentre outros.

Figura 8: Alternativas Terapêuticas para o Tratamento da Anemia Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

Abaixo, na Figura 9, pode-se observar o fluxograma de tratamento para a anemia falciforme.

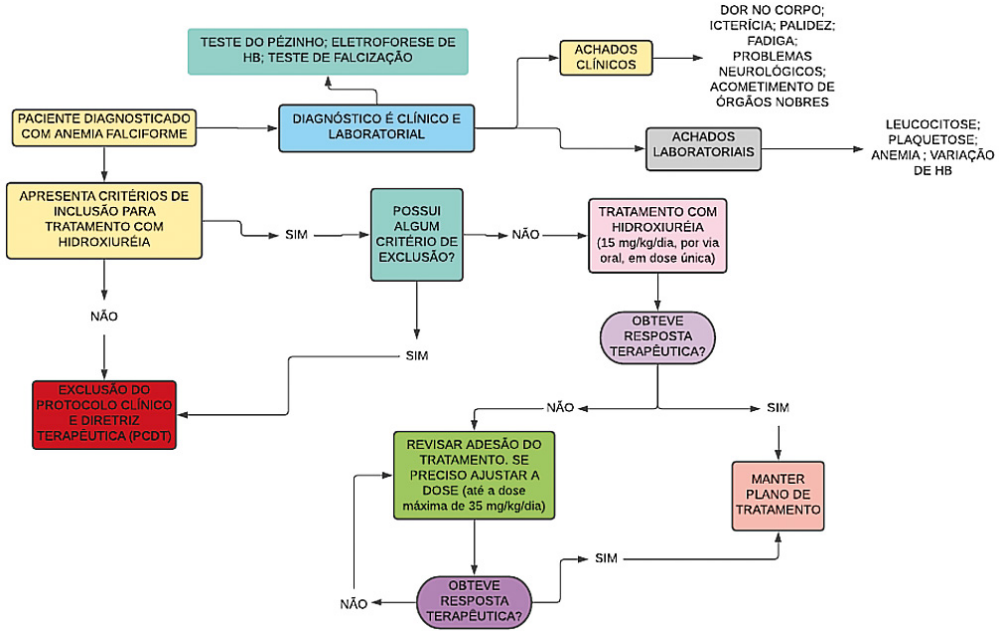


Figura 9: Fluxograma Tratamento Anemia Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

11.2 – Quadro clínico

Na Figura 10 estão descritos os principais quadros clínicos e as principais causas de óbitos por faixa etária da anemia falciforme.

PRINCIPAIS QUADROS CLÍNICOS

- Bebê e Criança: maior risco de infecção; dactilite falciforme (síndrome mão-pé) e sequestro esplênico;

- **Adolescente:** síndrome torácica aguda (STA); infecções; úlceras de perna e AVC;

- **Adulto:** STA; degeneração crônica de órgãos; crises álgicas e úlceras de perna.

PRINCIPAIS CAUSAS DE ÓBITO

- Bebê e Criança: SEPSE; sequestro esplênico e STA;

- **Adolescente:** STA;

- **Adulto:** STA e degeneração crônica de órgãos.

Figura 10: Quadro Clínico e Causas de Óbito Relacionados à Doença Falciforme

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. 2001. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de anemia falciforme para agentes comunitários de saúde**. 2006. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Manual-de-Anemia-Falciforme-para-ACSs.pdf>. Acesso em: 28 de jun. 2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Doenças respiratórias crônicas**. 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme**: úlceras: prevenção e tratamento. 2012a. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Manual-Doenca-Falciforme-Ulceras-tratamento-e-prevencao.pdf>. Acesso em: 22 de abr. 2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada**. Doença falciforme**: condutas básicas para tratamento. 2012b. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_ condutas_basicas.pdf>. Acesso em 24 de abr. 2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme**: atenção e cuidado: a experiência brasileira: 2005-2010. 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_atencao_cuidado_experiencia.pdf>. Acesso em 25 de abr. 2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme**: Hidroxiureia: uso e acesso. 2014. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Hidroxiureia-Uso-e-Acesso.pdf>. Acesso em 25 de abr. 2021.

_____. Ministério da Saúde. **Anemia Falciforme**: Conhecer para cuidar. 2015. Disponível em: <https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content /4/Doenca%20Falciforme_SEM.pdf>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. **Bula Hydrea** (hidroxiureia 500 mg). Disponível em: <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/bulas-pacientes-otimizadas/HYDREA_CAP_VP_Rev0818.pdf>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

CANCADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 204-206, Sept. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842007000300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., São Paulo, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010000300006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 de nov. 2020.

FERRAZ, S. T. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviço de atenção primária em saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 22, n. 3, p. 315-320, 2012. Disponível em: <http://www.rmmg.org/content/imagebank/pdf/v22n3a11.pdf>. Acesso em: 28 de jun. 2021.

FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2324#:~:text=A%20terapia%20g%C3%AAnica%20vem%20sendo,para%20a%20cura%20da%20doen%C3%A7a>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

GALIZA NETO, G. C. de; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab**., Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 de abr. 2021.

GUIMARAES, C. T. L.; COELHO, G. O. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, Supl. 1, p. 1733-1740, Junho 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232010000700085&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 de abr. 2021.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran –** Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LADEIA, A. M.; SALLES, C.; DIAS, C. **Anemia falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência**. 1. ed. Curitiba: Appris, 2020.

LORENZI, T. F**. Atlas de hematologia**: clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2006.

MACHADO, R. F. P. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. **J. bras. pneumol**., São Paulo, v. 33, n. 5, p. 583-591, Oct. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000500015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

MAGALHÃES, I. Q. Alterações renais nas doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 279-284, Sept. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842007000300017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

MARTINS, W. A. *et al*. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arq. Bras. Cardiol.**,SãoPaulo,v.70,n.5,p.365-370,May1998.Disponívelem:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X1998000500012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

ALVES NETO, D. K. R.; FEITOSA, A. N. A.; BRAGA, K. L.; SARMENTO, T. A. B. **Relato de caso**: anemia falciforme em adolescente no alto sertão paraibano. 2017. Disponível em: <http://interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_17/Trabalho_06.pdf>. Acesso em 13 de abr. 2021.

PORTH, C. M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

SANTOS, J. L. dos; CHIN, C. M. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 783-790, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100404220120004000025&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Telessaúde RS-UFRGS. **Telecondutas doença falciforme**. 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/telecondutas_anemia_falciforme_08.01.2020.pdf>. Acesso em: 28 de jun. 2021.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

Tema Central: Carboidratos

Caso 9

Síndrome da Fermentação Intestinal

Elaboração: Rafael Faria de Souza

Revisão: Brenda Araujo Salvador Vidal

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

V.C.M, gênero masculino, 52 anos, branco. Acompanhado pela esposa, o paciente foi admitido em Unidade de Pronto Atendimento depois de sofrer queda enquanto limpava as calhas de sua casa e perder a consciência. Recobrou a consciência ainda na ambulância, porém apresentava sonolência. Em consulta inicial com plantonista, relatou ter sofrido uma "tonteira" quando terminava de limpar a calha lateral da casa. Relatou episódios recorrentes de tonturas (perda de equilíbrio), ao menos duas vezes ao dia, especialmente algumas horas depois das refeições, e alegou serem recorrentes episódios semelhantes, iniciados cerca de três anos após cessar o consumo de álcool.

Ainda um pouco sonolento e confuso, o paciente, com ajuda da esposa, afirmou desconhecer ser portador de qualquer condição médica, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabetes mellitus (DM), destacando não ter, há mais de oito anos, feito qualquer consulta de acompanhamento. Negou fazer uso regular de qualquer medicação, bem como negou alergias, tabagismo ou cirurgias anteriores. Informou ser alcoolista crônico, sóbrio há cerca de dez anos, desde o diagnóstico de esteatose hepática alcoólica e focos fibróticos hepáticos. Relatou que manteve o acompanhamento médico durante os dois anos seguintes, até constatada a regressão considerável do quadro de esteatose, quando optou por cessar o acompanhamento. Informou trabalhar sentado durante o dia todo, não praticar atividades físicas e ter dieta rica em carboidratos. Desconhece histórico familiar de sintomas semelhantes.

No exame físico geral, constatou-se que o paciente apresentava:

- Regular estado geral (REG);
- Desidratado (+/4+);
- Edema de membro inferior (++/4+), mole, inelástico e indolor;
- Ascite de médio volume;
- Face avermelhada; Ictérico; Acianótico;
- Fígado firme à palpação, borda espessa, superfície irregular, indolor, sem refluxo hepatojugular;
- Turgor e elasticidade cutâneos levemente diminuídos e mobilidade normal;
- Umidade normal da pele;
- Temperatura axilar (Tax): 36,5ºC – padrão: 35,8 a 37ºC;
- Frequência cardíaca (FC): 123 bpm (batimentos por minuto) – padrão: 60 a 100 bpm;

• Frequência respiratória (FR): 28 irpm (incursões respiratórias por minuto) – padrão: 12 a 18 irpm;
• Pressão arterial (PA) de 140 x 85 mmHg – padrão: 120 x 80 mmHg;
• Glasgow 14 (resposta ocular: 4 / resposta verbal: 5 / resposta motora: 5);
• Apresentava, ainda, reflexo pupilar lento e hálito cetônico.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Aprender a estrutura geral de carboidratos (simples e complexos), compreendendo seus aspectos estruturais e funcionais;
    • Estrutura geral;
    • Classificação;
    • Tipos de polissacarídeos;
    • OH anomérica;
    • Ciclização;
    • Ligação glicosídica;
    • Potencial redutor;
• Compreender o metabolismo dos carboidratos;
• Compreender mecanismos de regulação metabólica (hormonais, sanguíneos, enzimáticos e outros);
• Analisar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

• Compreender a influência do consumo de álcool no metabolismo de carboidratos e na bioenergética;
• Compreender as alterações sistêmicas diretas e indiretas no consumo de álcool.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Suspeitou-se, tendo em vista o reflexo pupilar lento e o hálito cetônico, somado ao seu histórico de etilismo crônico, que o paciente pudesse estar sob efeito de álcool. Quando questionado, negou ingestão de álcool ou mesmo se sentir embriagado. Solicitado hemograma completo, coagulograma e urina 24h. Eletrocardiograma

revelou fibrilação atrial e gasometria confirmou acidose metabólica. Com base nos achados no exame físico, solicitou-se biópsia hepática, que constatou esteatofibrose indicativa de prejuízo da função hepática (estágio inicial de cirrose).

Seguindo protocolo de atendimento ao paciente vítima de traumatismo cranioencefálico leve, diante da perda momentânea de consciência do paciente após a queda e classificado em Glasgow maior que 12, foi categorizado como risco moderado. Solicitou-se tomografia computadorizada do crânio, que não constatou nenhuma anormalidade. Ainda sob suspeita de intoxicação alcoólica, o paciente foi internado para observação por 12 horas.

Nesse intervalo, cerca de 4 horas após sua internação e 2 horas após a primeira refeição, o paciente teve episódio de hematêmese, indicativo de hemorragia digestiva alta (HDA). Realizou-se endoscopia digestiva alta (EDA) a fim de localizar o local da hemorragia. No bulbo duodenal foi identificado tumor semi-obstrutivo do trato gastrintestinal (TGI) como fonte da hemorragia, provavelmente desencadeada pela queda, cauterizada por técnica de Hemostasia Térmica com Plasma de Argônio. Coletado material para biópsia, verificou-se, ainda, acúmulo de quimo na porção parcialmente obstruída, de onde também foi coletada amostra para cultura.

Constatou-se flora intestinal fermentadora (gênero *Candida*) exacerbada na região da obstrução parcial, responsáveis por uma produção endógena de álcool aumentada, causadora da embriaguez suspeitada durante o atendimento inicial. A biópsia apontou adenoma da glândula de Brunner, neoplasia benigna, porém recomendou-se a remoção a fim de desobstruir totalmente o lúmen duodenal e reduzir o acúmulo de substrato para proliferação bacteriana. O paciente foi sujeito a tratamento antifúngico e dieta com redução na quantidade de carboidratos, para posterior remoção do adenoma.

Exames Laboratoriais

HEMOGRAMA	**Valores de referência:**
Eritrócitos ..... 3.84 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)*
Hemoglobina ..... 10,7 g/dL	(13 – 18 g/dL)*
Hematócrito ..... 37 %	(37 – 47 %)*

LEUCOGRAMA	**Valores de referência:**
Leucócitos ..... 6,2 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)*

PLAQUETOGRAMA	Valores de referência:
Plaquetas ..... 213 mil/mm³	(150 – 400 mil/mm³)*

UREIA DOSAGEM	Valores de referência:
52,4 mg/dL	(15,0 - 40,0 mg/dL)

CREATININA DOSAGEM	Valores de referência:
1,8 mg/dL	(0,8 - 1,3 mg/dL)

DEMAIS EXAMES DE SANGUE	Valores de referência:
Ferro sérico ..... 62 µg/dL	(70 – 180 µg/dL)*
Ferritina Sérica ..... 20,3 ng/mL	(23,9 – 336,2 ng/mL)*
Homocisteína ..... 31 µmol/L	(<20 µmol/L)**
Bilirrubina total ..... 1,5 mg/mL	(inferior a 1,20 mg/dL)**
Bilirrubina direta ..... 0,7 mg/dL	(Inferior a 0,30 mg/dL)**
Bilirrubina indireta ..... 0,8 mg/dL	(Inferior a 0,9 mg/dL)
Albumina ..... 1,04 g/dL	(3,5 – 4,7 g/dL)
Na^+ ..... 97 mEq/L	(135 – 145 mEq/L)
Cl^- ..... 116 mEq/L	(98 – 110 mEq/L)
K^+ ..... 2,7 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Bicarbonato ..... 12 mEq/L	(20 – 30 mqE/L)
Ca^{++} ..... 1,9 mEq/L	(2,2 a 2,7 mEq/L)
Fósforo inorgânico 0,7mEq/L	(1,0 a 2,0 mEq/L)

* Valores de referência para o sexo masculino.

** Valores de referência para maiores de 12 anos.

GASOMETRIA ARTERIAL	Valores de referência:
pH 7,26	(7,35 – 7,45)
pCO_2 ..... 27,7 g/dL	(35 – 45 mmHg)
$[HCO_3^-]$ ..... 12 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)
Ânion-gap ..... 24 mEq/L	(12 +/- 2 mEq/L)

COAGULOGRAMA	Valores de referência:
Tempo de protrombina (TP) 18,6	(9,1 - 12,1 segundos)
Atividade protrombina 58%	(maior ou igual a 70%)
T.P.P.A. 42,0	(24,3 – 35,0 segundos)
Contagem Plaquetas 239.000/mm³	(140.000 – 450.000/mm³)

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

A fim de alcançar um entendimento mais amplo e integrado das nuances do presente caso clínico, conhecimentos básicos relativos aos temas abaixo são necessários.

4.1 – Trato Gastrintestinal (TGI)

- Anatomia, em especial das regiões de estômago e duodeno;
- Funções fisiológicas, especialmente motilidade, digestão e absorção;
- Flora intestinal e microrganismos comensais.

4.2 – Fígado

- Metabolismo de lipídeos;
- Metabolismo de proteínas;
- Armazenamento de vitaminas e ferro;
- Desintoxicação do sangue;
- Formação da bile e conjugação da bilirrubina.

4.3 – Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

Exame realizado por meio do uso de um vídeo-endoscópio (tubo flexível provido de uma câmera na ponta), que captura imagens da mucosa superficial de todo o trajeto no tubo digestivo, desde o esôfago até o final do duodeno – ângulo de Treitz –, recomendado para casos de HDA. Possibilita, a depender da etiologia do sangramento, intervenção imediata (PORTO, 2021).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Abaixo estão representadas as características gerais (Figura 1) e o metabolismo (Figura 2) dos carboidratos.

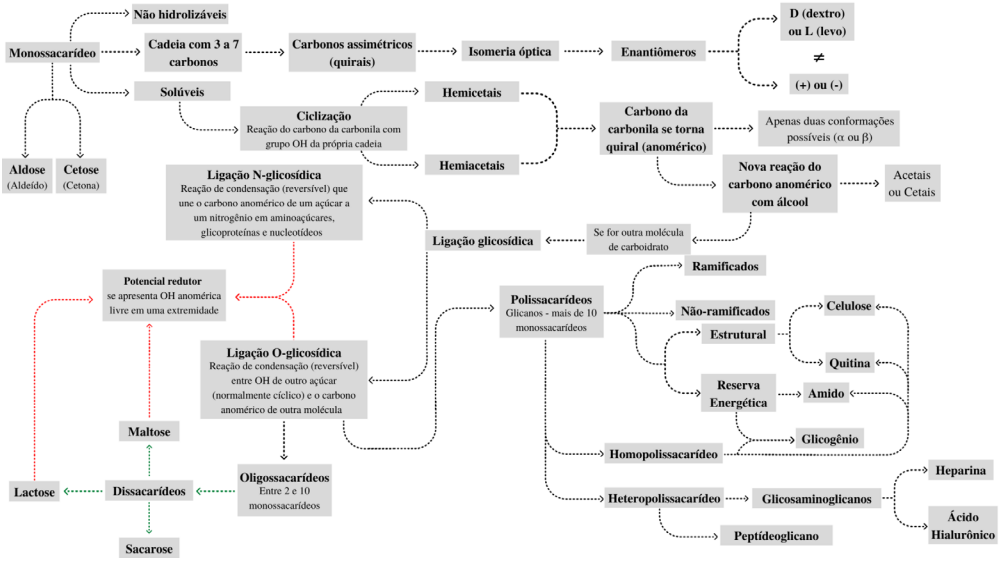


Figura 1: Bioquímica dos Carboidratos

Fonte: elaboração própria (2023).

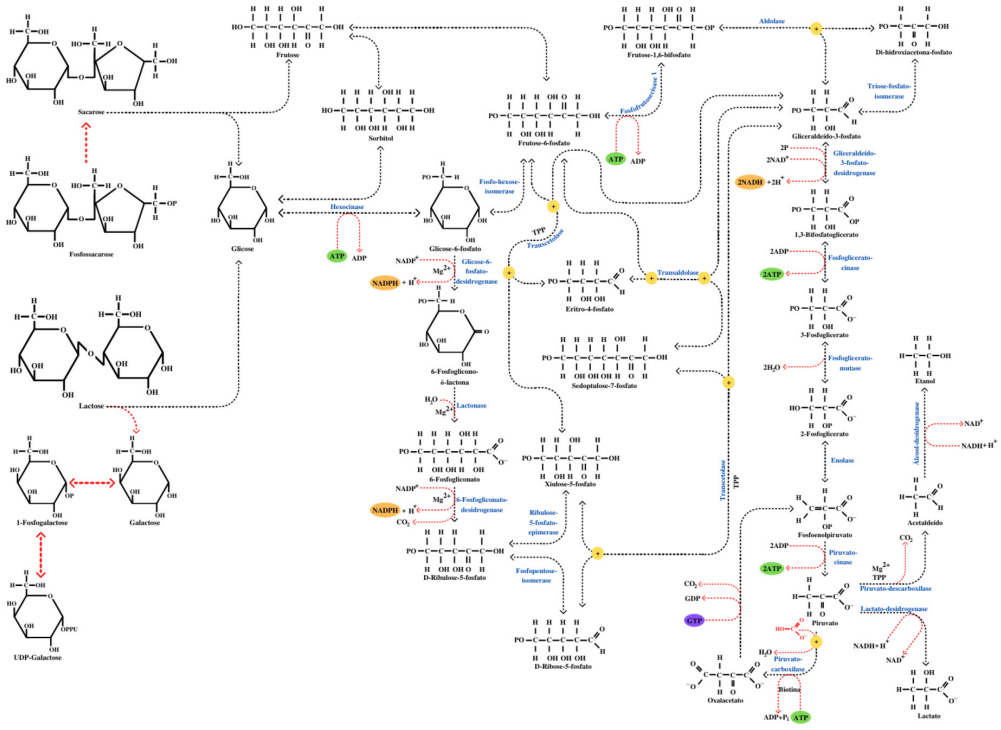


Figura 2: Metabolismo dos Carboidratos

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Diante do quadro clínico apresentado, é possível correlacionar os resultados dos exames laboratoriais aos episódios de perda de equilíbrio relatados pelo paciente?
b) Esclareça, a partir de uma perspectiva bioquímica, a razão para uma dieta com redução de carboidratos.
c) Caso a obstrução não fosse descoberta a tempo e a produção endógena de álcool fosse mantida, qual o mais provável curso clínico para o paciente, tomando por base os achados nos exames realizados?

7 – FISIOPATOLOGIA

Popularmente conhecida como Síndrome da Auto-Cervejaria, a Síndrome da Fermentação Intestinal (SFI) é uma condição patológica rara, na qual microrganismos fermentam os carboidratos da dieta de forma exacerbada, produzindo quantidade elevada de etanol, absorvida para a corrente sanguínea pelo estômago e intestino delgado. Trata-se da variação mais comum da Síndrome da Fermentação Alcoólica Endógena, que também pode se manifestar no trato urinário (normalmente relacionada a indivíduos diabéticos).

A SFI normalmente se estabelece como quadro secundário de outra condição patológica do TGI, como Síndrome do Intestino Curto ou Doença de Crohn, ou mesmo por uma obstrução parcial. Essas condições constituem um ambiente propício para a proliferação de microrganismos comensais fermentadores (especialmente dos gêneros *Candida* e *Saccharomyces*), que se tornam patológicos (PAINTER *et al*., 2020). Em contrapartida, o estabelecimento de uma população exacerbada de microrganismos fermentadores pode se dar, ainda, por distúrbios da flora intestinal, provocados por uso frequente de antibióticos (GUO *et al*., 2018).

Essa proliferação da flora bacteriana é comum a todos os quadros clínicos de SFI, independentemente da causa inicial, representa a fonte regular de etanol para o organismo, proveniente da fermentação de substrato (carboidratos não completamente digeridos e, por conseguinte, não absorvidos), e instala um quadro de intoxicação alcoólica constante.

A atividade fermentativa bacteriana depende da quantidade de carboidratos presentes na dieta de cada paciente. Nos casos em que não há outro fator gastrintestinal envolvido, os níveis de álcool no sangue costumam ser baixos e a

síndrome não representa maiores riscos. Contudo, quando outro fator propicia a estagnação de carboidratos no TGI, é possível que a produção de etanol seja suficiente para atingir concentrações sanguíneas de até 400 mg/dL (dietas ricas em carboidratos), muito embora os valores sejam mantidos na faixa de 180 a 250 mg/dL (SAVERIMUTTU *et al*., 2019).

Além das consequências diretamente relacionadas a um consumo elevado de álcool, estudos realizados após a confirmação da SFI como condição patológica independente (muito embora normalmente secundária) apontaram outras possíveis complicações. A depleção de vitaminas e minerais, especialmente vitamina B6, magnésio e zinco, já foi identificada (EATON *et al*., 2004), enquanto seu possível envolvimento na Síndrome da Morte Súbita do Lactente já foi levantado na literatura (GEERTINGER *et al*., 1982), sem, contudo, estudos específicos a fim de confirmá-lo.

A fisiopatologia específica da SFI ainda precisa ser estudada mais a fundo. Porém, por se tratar de uma condição médica rara, organizar estudos em maiores escalas mostra-se um desafio, fazendo com que o enfoque principal seja dado às consequências diretas da disponibilidade de álcool para o organismo.

8 – RESPOSTAS

a) Diante do quadro clínico apresentado, é possível correlacionar os resultados dos exames laboratoriais aos episódios de perda de equilíbrio relatados?

A deficiência de tiamina (vitamina B_1) pode ser diretamente associada ao consumo de álcool. A tiamina é essencial para o ideal funcionamento de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos (piruvato desidrogenase, p. e.) e sua falta pode causar a Encefalopatia de Wernicke, caracterizada por delírios e disfunções oculomotoras e cerebelares, e a Síndrome de Korsakoff, associada à amnésia (CHANDRAKUMAR; BHARDWAJ; W'T JONG, 2018).

O álcool interfere no transporte, tanto passivo – o etanol é um carboidrato vazio, sem valor nutricional e propicia desnutrição (ARUMUGAM, 2019) – quanto ativo, de tiamina que ocorre no intestino, além de interferir na sua fosforilação pelos hepatócitos ao reduzir a disponibilidade de magnésio, cofator essencial para o processo (FERNANDES *et al*., 2017). O consumo crônico de álcool reduz a concentração de tiamina e prejudica a difusão passiva pela barreira hematoencefálica e, em razão do aumento de acetaldeído, afeta a estabilidade da transcetolase cerebral (CHANDRAKUMAR; BHARDWAJ; W'T JONG, 2018). Esses

desbalanços, pela falta de enzimas essenciais para o ciclo do ácido tricarboxílico e aumento da fermentação lática, levam ao acúmulo de lactato no cérebro e agravamento da encefalopatia (BUTTERWORTH, 2009).

A hiperamonemia, quadro também comum em etilistas, normalmente é iniciada por lesão ao parênquima hepático e consequente desregulação do ciclo da ureia, o que prejudica a retirada da amônia da corrente sanguínea. A amônia é um composto proveniente do catabolismo de aminoácidos, do turnover da purina e da microbiota intestinal, e o aumento de sua concentração na corrente sanguínea pode causar encefalopatia hepática (EH), principalmente por seus efeitos prejudiciais aos astrócitos (JAYAKUMAR; NORENBERG, 2018). Essa desordem pode, ainda, reduzir o suprimento de arginina, utilizada para a síntese de NO pelo cérebro, condição também associada à EH (BACHMANN, 2002).

O acúmulo de amônia sérica dá início a um ciclo vicioso ao causar um desbalanço entre a síntese e a degradação de proteínas e consequente nova entrada de amônia na corrente sanguínea. Afeta especialmente a musculatura esquelética e causa perda muscular evidente desencadeada por diversos fatores, notadamente a translocação do NFκB e consequente *upregulation* transcricional de miostatina (ação inibidora da síntese proteica); alterações moleculares e metabólicas no músculo esquelético (prejudicando a maquinaria de síntese); cataplerose (depleção de intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico) e disfunção mitocondrial subsequente, acompanhada de aumento da atividade creatinoquinase em vista da necessidade de recorrer à autofagia (DASARAHY; HATZOGLOU, 2018).

b) Esclareça, a partir de uma perspectiva clínico-metabólica, a razão para uma dieta com redução de carboidratos.

A proliferação exacerbada, assim como a manutenção da ação fermentadora da população de *Candida albicans*, instalada no microambiente estabelecido pela obstrução parcial do lúmen duodenal, é diretamente dependente da disponibilidade de um substrato de carboidratos para a fermentação. O quimo deixa o estômago com grande parte dos polissacarídeos (até 75%) já hidrolisados pela ação da α-amilase (ptialina), principalmente na forma de maltose, maltotriose e α-limite dextrina, que ainda não podem ser absorvidos pela mucosa intestinal (AIRES, 2019). Esse substrato fica à disposição da população fermentadora, capaz de sintetizar enzimas polivalentes no quesito substrato para hidrólise – as duas

isoformas da enzima α-glucosidase sintetizadas pela *C. albicans* atuam de forma semelhante à maltase no ambiente intracelular, disponibilizando glicose para a glicólise (WILLIAMSON; HUBER; BENNETT, 1993), cujos produtos são destinados à fermentação alcoólica.

O tratamento antifúngico visa reduzir a população fermentadora e, ao ser complementado pela restrição de carboidratos – menor disponibilidade de substrato para o metabolismo energético (inviabiliza a glicólise) –, indiretamente reduz a produção endógena de álcool. O benefício hepático se dá tanto pela redução/cessação da agressão pelo álcool (e produtos do seu metabolismo) quanto pela correção da desbiose, cuja ocorrência, mesmo sem a produção endógena de álcool exacerbada, já foi relacionada à lesão hepática (YANG *et al*., 2017).

c) Caso a obstrução não fosse descoberta a tempo, qual o mais provável curso clínico para o paciente, tomando por base os achados nos exames realizados?

A produção endógena de álcool seria mantida e as lesões ao parênquima hepático não cessariam. O quadro de cirrose em estágio inicial (transição do estágio 3 para o estágio 4 da doença hepática), identificado na biópsia hepática, poderia ser agravado em razão dos danos decorrentes tanto do álcool quanto da inflamação provocada pela disbiose (YANG *et al*., 2017). A instalação de um ciclo vicioso de perda gradativa da função hepática pela incapacidade de desintoxicação agravaria a fibrose do parênquima hepático, estimulada no hepatócito a nível molecular pelo acetaldeído e lactato, e potencializaria efeitos sistêmicos, principalmente vasculares – devido a um potencial caso de hipertensão portal –, e neurológicos, relacionados especialmente a hipovitaminoses cada vez mais acentuadas (TESCHKE, 2019).

O crescente desbalanço hidroeletrolítico, associado à potencial cardiomiopatia dilatada alcoólica (GONÇALVES *et al*., 2005) – provocada pelos danos aos cardiomiócitos e consequente fibrose do miocárdio (CONSOLIM-COLOMBO, 2019) –, propicia a ocorrência de arritmias (fibrilação atrial, principalmente) e aumenta consideravelmente o risco de eventos embólicos (VOSKOBOINIK *et al*., 2016).

Além disso, o contínuo estresse oxidativo ao qual o fígado estará sujeito, associado aos efeitos carcinogênicos do acetaldeído (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016), cuja concentração também só tenderá a aumentar, podem ocasionar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, considerado último estágio da doença hepática alcoólica (TESCHKE, 2019).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 estão descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de SFI.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de SFI.

Alteração Metabólica/ Fisiológica	Resultado Laboratorial	Sinal/Sintoma/Achado
Depleção dos níveis de NAD^+ nos hepatócitos	Hepatócitos vacuolados (biópsia – esteatose hepática)	Cansaço; perda de apetite; dor abdominal; hepatomegalia.
Sobrecarga das vias metabólicas do álcool	Hipercetonemia (cetoacidose)	Taquipneia; hálito cetônico; náuseas.
Redução da Função Hepática (Fibrose/Cirrose)	Hipoalbuminemia	Edema; ascite.
	Alterações no coagulograma	Coagulação sanguínea retardada.
	Hipovitaminose	B_6 – Dermatite B_1 – Encefalopatia de Wernicke B_6 e B_{12} – Anemia A – Ressecamento da pele D – Dores ósseas
	Hiperamonemia	Encefalopatia hepática; proteostase desregulada.
	Hiperbilirrubinemia	Icterícia
Desbalanço hidroeletrolítico	Hipocalemia	Arritmias; fraqueza muscular; cãibras.
	Hiponatremia	Arritmias; náuseas; vômito; fraqueza e espasmos musc.; confusão mental; irritabilidade.
	Hipofosfatemia	Fraqueza muscular; enfraquecimento ósseo.
	Hipomagnesemia	Náuseas; vômito; tremores e fraqueza musculares.
Cardiomiopatia dilatada alcoólica	Alterações no ECG	Insuficiência Cardíaca/Arritmias
Desnutrição e depleção das reservas de glicogênio	Hipoglicemia e clearance aumentado da creatinina	Redução da força e massa muscular (sarcopenia secundária)
Aumento da volemia	Redução níveis séricos de ADH	Diurese aumentada

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

A SFI é uma condição médica rara, na qual a ingestão de carboidratos resulta na produção endógena de álcool por fungos e bactérias do trato gastrintestinal, inebriando o acometido, mesmo sem qualquer consumo de álcool (SAVERIMUTTU *et al*., 2019).

O primeiro caso foi descrito em 1948, em uma criança acoli de cinco anos, que veio a óbito devido à ruptura do estômago causada pela distensão do trato gastrintestinal. A hipótese, após a necropsia, foi de que o álcool tinha sido produzido pela fermentação de batatas-doces por bactérias intestinais, porém, à época, a concentração de álcool no sangue não era detectável (GUO *et al*., 2018).

A SFI é uma doença considerada rara, especialmente em razão de ser pouco conhecida, e o protocolo para sua detecção ainda não é muito difundido entre os profissionais de saúde (MALIK *et al*., 2019), podendo ser muitas vezes subdiagnosticada. Diante disso, atualmente sua epidemiologia é praticamente desconhecida. Sabe-se, contudo, com base em revisões sistemáticas dos relatos de casos esparsos na literatura, que inexiste diferença significativa em razão de gênero, idade ou nacionalidade, mesmo que a maioria dos primeiros casos tenham sido descritos no Japão, nos anos 1950, e que alguns estudos sugiram possível correlação com certos grupos da população nipônica (HAFEZ *et al*., 2017).

11 – CLÍNICA

11.1 – Diagnóstico

O diagnóstico diferencial dessa condição patológica ainda carece de um protocolo específico. Contudo, deve-se suspeitar da possibilidade diagnóstica quando verificada uma concentração elevada de álcool na corrente sanguínea combinada com sintomas consistentes com a intoxicação alcóolica e o paciente nega o consumo de álcool (AKHAVAN; OSTROSKY-ZEICHNER; THOMAS, 2019). O diagnóstico precoce da SFI pode evitar a evolução de quadros danosos ao organismo, especialmente hepáticos e cardiovasculares, causados pela intoxicação alcoólica prolongada.

Em um panorama bastante geral, foram identificadas diferenças entre o estado de saúde, bem como dos hábitos de vida, dos acometidos e dos não-acometidos (CORDELL *et al*., 2019), muito embora essas diferenças não sejam exclusivas para o diagnóstico da SFI. Atualmente, diante da banalização do uso de antibióticos, bem como de sua utilização de forma inadequada – duas situações que podem propiciar a ocorrência da expansão da flora bacteriana intestinal, mesmo sem a existência de outro quadro gastrintestinal –, conhecer o protocolo de detecção tem se tornado mais importante (CORDELL *et al*., 2019).

Na Figura 3 apresenta-se uma sugestão de protocolo para diagnóstico de Síndrome da Fermentação Intestinal, conforme Saverimuttu *et al.* (2019).

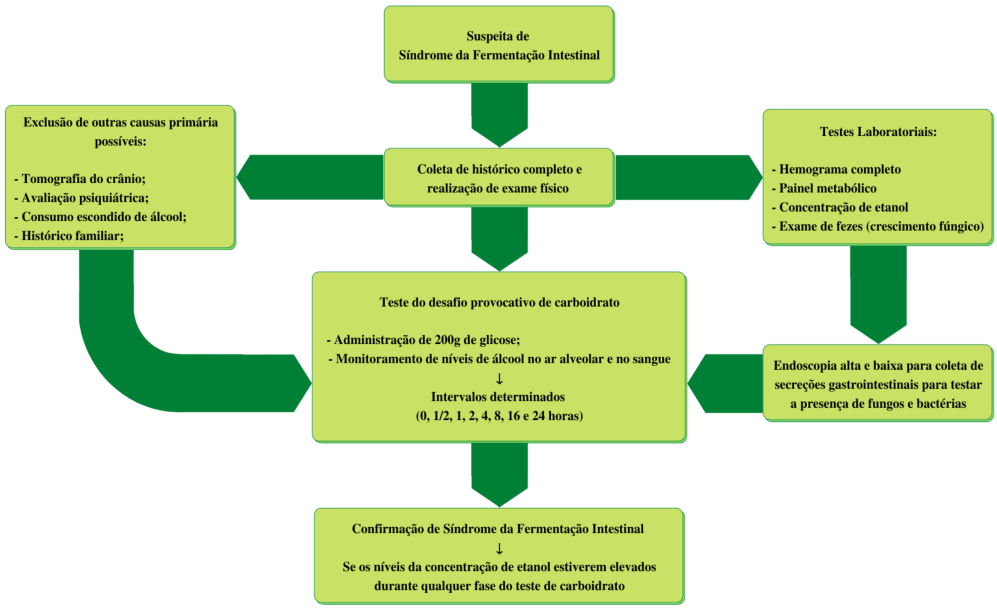


Figura 3: Sugestão de protocolo para diagnóstico de Síndrome da Fermentação Intestinal

Fonte: SAVERIMUTTU *et al.* (2019, adaptado).

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

AKHAVAN, B. J.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; THOMAS, E. J. Drunk without drinking: a case of auto-brewery syndrome. **ACG case reports journal**, v. 6, n. 9, p. e00208, 2019.

ARUMUGAM, S. *et al*. Thiamine deficiency in alcoholics with normal body mass index. **Journal of Dr. NTR University of Health Sciences**, v. 8, n. 3, p. 175, 2019.

BACHMANN, C. Mechanisms of Hyperammonemia. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 40, n. 7, p. 653-662, 2002.

BUTTERWORTH, R. F. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. **Metabolic brain disease**, v. 24, n. 1, p. 189-196, 2009.

CHANDRAKUMAR, A.; BHARDWAJ, A.; W'T JONG, G. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 30, n. 2, p. 153-162, 2018.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K. **Tratado de cardiologia SOCESP**. 4. ed. Barueri: Manole, 2019.

CORDELL, B. J.; KANODIA, A.; MILLER, G. K. **Case-Control Research Study of Auto-Brewery Syndrome**. 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2164956119837566>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

DASARATHY, S.; HATZOGLOU, M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 21, n. 1, p. 30, 2018.

EATON, K. K. *et al*. Abnormal gut fermentation: laboratory studies reveal deficiency of B vitamins, zinc, and magnesium. **Journal of Nutritional & Environmental Medicine**, v. 14, n. 2, p. 115-120, 2004.

FERNANDES, L. M. P. *et al*. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava–Bignami disease. **European journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 5, p. 580-586, 2017.

GEERTINGER, P. *et al*. Endogenous alcohol production by intestinal fermentation in sudden infant death. **Zeitschrift für Rechtsmedizin**, v. 89, n. 3, p. 167-172, 1982.

GONÇALVES, A. M. *et al*. Miocardiopatia alcoólica: significado clínico e prognóstico. **Rev Soc Port Med Int**, v. 12, n. 2, p. 89-101, 2005.

GUO, X. *et al*. Case report the case study of one patient with gut fermentation syndrome: case report and review of the literature. **Int J Clin Exp Med**, v. 11, n. 4, p. 4324-4329, 2018. Disponível em: <https://cdn.knowthecause.com/wp-content/uploads/2020/05/Guo2018GtFermentationSyndrome.pdf>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

HAFEZ, E. M. *et al*. Auto-brewery syndrome: Ethanol pseudo-toxicity in diabetic and hepatic patients. **Human & experimental toxicology**, v. 36, n. 5, p. 445-450, 2017.

JAYAKUMAR, A. R.; NORENBERG, Michael D. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy. **Journal of clinical and experimental hepatology**, v. 8, n. 3, p. 272-280, 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins –** bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MALIK, F.; WICKREMESINGHE, P.; SAVERIMUTTU, J. Case report and literature review of auto-brewery syndrome: probably an underdiagnosed medical condition. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 6, n. 1, 2019. Disponível em: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/6/1/e000325/>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

PAINTER, K.; STICCO, K. L. **Auto-brewery syndrome** (gut fermentation). 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513346/>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

SAVERIMUTTU, J. *et al*. A Case of Auto-brewery Syndrome Treated with Micafungin. **Cureus**, v. 11, n. 10, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853272/>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

TESCHKE, R. Alcoholic liver disease: current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance. **Biomedicines**, v. 7, n. 3, p. 68, 2019.

VOSKOBOINIK, A. *et al*. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 23, p. 2567-2576, 2016. Disponível em: <https://www.onlinejacc.org/content/68/23/2567?_ga=1.222345947.1931595933.1481310021&sso=1&sso_redirect_count=4&access_token=>. Acesso em: 1 de dez. 2020.

WILLIAMSON, P. R.; HUBER, M. A.; BENNETT, J. E. Role of maltase in the utilization of sucrose by Candida albicans. **Biochemical Journal**, v. 291, n. 3, p. 765-771, 1993.

YANG, A. *et al*. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 7, p. 2829-2841, 2017.

Tema Central: Carboidratos – Doenças Metabólicas

Caso 10

Glicogenose (Doença de McArdle)

Elaboração: Alisson Rafael de Oliveira Pereira

Revisão: Júlia Helena Carvalho de Lima

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

L.O.P., sexo masculino, 58 anos.

Apesar de seu histórico de hipertensão não controlada, L.O.P., um homem aposentado de 58 anos, decidiu iniciar atividade física por conta própria. Durante o começo do exercício sentia fortes dores e câimbras, porém as considerou normais devido ao seu sedentarismo e idade. Além disso, acreditava também que havia influência de um suposto diagnóstico prévio de Polimiosite, uma doença reumática que afeta os músculos através de alterações inflamatórias, causando dor, fraqueza e cansaço (NEVARES, 2018). Dessa forma, mesmo depois de quase duas semanas sem mudança nesse quadro, insistiu em fazer uma corrida mais longa com seu vizinho. Horas após a atividade, procurou o serviço de saúde local, pois sentia dores severas nos flancos e hipocôndrio direito e esquerdo. Além disso, sua urina apresentava cor de sangue.

Na realização da Anamnese foi relatado que o paciente não fazia uso de nenhuma medicação. Era sedentário até duas semanas atrás, quando começou a atividade física com certa intensidade. Disse que desde novo nunca foi muito bom em esportes e que se cansava com facilidade no começo, mas "como um carro velho, acabava pegando no tranco".

O paciente estava em bom estado geral (REG), bem hidratado, anictérico e acianótico. Entre os dados vitais, a pressão estava 140x90 mmHg (hipertenso), FR de 22 irpm, FC de 90 bpm, temperatura 37,5 ºC. Peso e altura dentro do esperado. No exame neurológico, o paciente não apresentou alterações de marcha; mostrou pares cranianos e reflexos bem conservados. Havia indícios de fraqueza muscular, embora não comprometesse o tônus e nem gerasse tremor essencial. Ainda no exame físico, L.O.P. apresentou dor à punho-percussão lombar (sinal de Giordano positivo).

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Aplicar o conhecimento de carboidratos para compreensão de doenças, principalmente as que se relacionam a falhas (deficiências quantitativas ou qualitativas) de enzimas que participam do metabolismo desses carboidratos;

• Reconhecer, com auxílio do mapa metabólico, as implicações clínico-metabólico-laboratoriais dessas alterações no metabolismo, identificando e entendendo a possibilidade de intervenção terapêutica em pontos específicos;
• Reconhecer na avaliação clínico-laboratorial características de distúrbios do metabolismo de carboidratos e, portanto, diferenciar as principais doenças.

2.2 – Objetivos específicos

• Entender como a ausência de uma enzima pode estar relacionada com os sinais e sintomas da apresentação clínica do paciente, particularmente na síndrome de McArdle;
• Ter uma visão macro sobre efeitos sistêmicos que podem decorrer de uma falha no metabolismo de carboidratos;
• Ser capaz de diferenciar diversos tipos de glicogenoses e como o processo patológico no armazenamento do glicogênio pode se manifestar de maneiras diferentes.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Diante de toda situação clínica apresentada, o médico plantonista reconheceu na anamnese a descrição de um fenômeno de *Second Wind* e, associando esse fato à queixa do paciente, passou a suspeitar que o diagnóstico prévio de polimiopatia imune pudesse estar incorreto e que, na verdade, a situação poderia estar relacionada a uma glicogenose de forma miopática. Portanto, para verificar, fez o pedido de prova isquêmica de lactato, uma biópsia de músculo e a dosagem de creatinofosfoquinase (CPK). Para monitorar a situação dos rins, foi solicitado o painel de função renal com mioglobina. Os resultados encontrados foram os seguintes:

Função Renal e CPK:	Valores de Referência
Ureia ..... 18 mmol/L	(15 – 45 mmol/L)
Creatinina ..... 350 µmol/L	(53 – 106 µmol/L)
CPK ..... 5600 UI/L	(32 – 294 UI/L)
Mioglobina ..... 2782 µg /dl	(0 – 0,15 µg /dl)
Sódio ..... 136 mmol/L	(128 – 145 mmol/L)
Cloro ..... 102 mmol/L	(98 – 108 mmol/L)
Potássio ..... 6,9 mmol/L	(3,6 – 5,1 mmol/L)
Bicarbonatos ..... 18 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)

Fonte: Loupy (Modificado, 2007).

Biópsia de Músculo (Figura 1):

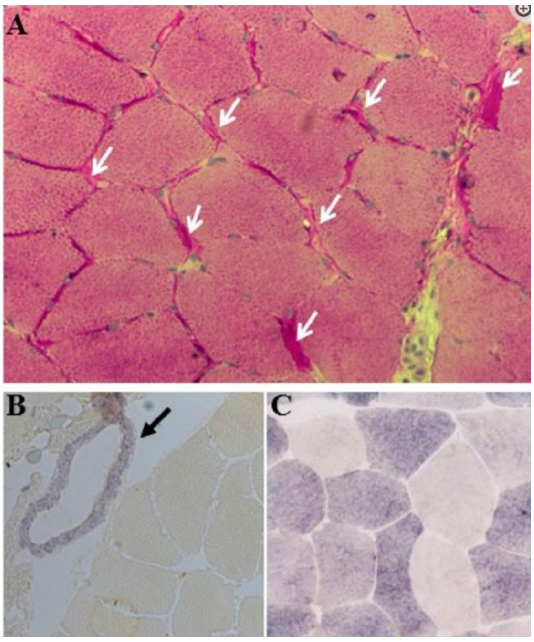


Figura 1: Características miohistológicas e histoquímicas da biópsia muscular (ampliação de 200x) de um paciente com mutação p.Arg50Ter em estado homozigoto, mostrando (A) acúmulo de glicogênio subsarcolemal (setas brancas), (B) perda completa da atividade da miofosforilase na biópsia muscular do paciente (embora fosforilase nas células musculares lisas do vaso sanguíneo seja corada, mostrada por uma seta) em comparação com (C) reação de miofosforilase positiva na biópsia muscular de controle saudável.

Fonte: JOSHI *et al*. (2020).

Prova isquêmica de Lactato:

Parâmetro	Valores Verificados	Valores de Referência
Em repouso	4,2 mg/dL	3,6 a 18,0 mg/dL
Após atividade física	4,4 mg/dL	2 a 3 vezes o nível basal

Fonte: BIOLÍDER (2021).

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

Diferentes mecanismos que se relacionam ao glicogênio estão envolvidos na homeostase da glicose. Sabemos que os níveis glicêmicos fisiológicos

são regulados por diversos órgãos e sistemas, particularmente com função hormonal. No período pós-prandial, células β-pancreáticas percebem a elevação de glicose através de sensores como o GLUT-2, que, através de mecanismos como a fosforilação de um subtipo da hexoquinase, favorecem a síntese da insulina. Esse hormônio, então, atua sobre *insulin receptors* (IRs) que, por meio da autofosforilação dos resíduos de tirosina e de processos intracelulares decorrentes, como a ativação da cascata do fosfoinositol-3- fosfato (PI3K), culminam com a translocação dos receptores GLUT-4 para as membranas, o que promove a entrada da glicose nas células e sua redução na corrente sanguínea (PAIVA, 2014).

No sentido que produz resposta contrarregulatória, destaca-se, entre outros mecanismos, como a supressão da produção de insulina e a produção endógena de glicose, o papel do glucagon pela sua relação direta com os estoques de glicogênio. Esse hormônio, produzido pelas células A-pancreáticas, é liberado quando os níveis de glicemia caem levemente abaixo da variação fisiológica, algo próximo de 68mg/dL (PAIVA, 2014). Esse hormônio age principalmente no fígado, onde ativa receptores acoplados à proteína G, via fosfolipase C, (PLC) e consequente formação de IP3 e DAG. Todo esse aparelho intracelular estimula a glicogenólise pela fosforilação e ativação da glicogênio fosforilase, além de inibir a glicogênio sintase e incentivar a expressão das enzimas chaves da gliconeogênese: glicose-6-fosfatase (G6P) e fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPCK). Dessa forma, todas as ações do glucagon convergem para um aumento da produção hepática de glicose, contrabalanceando crises hipoglicêmicas.

É importante destacar que esses açúcares derivados do glicogênio mobilizados nas células musculares são utilizados para gerar energia. No exercício vigoroso, a glicólise anaeróbica produz lactato, que vai para a corrente sanguínea e, eventualmente, para o fígado, onde, por gliconeogênese, há formação de glicose. Esta retorna ao sangue e é reestocada na forma de glicogênio. Todo esse processo de reciclagem de carbono é denominado Ciclo de Cori (LEHNINGER, 2000). Outra forma de obter energia rapidamente que não pela produção anaeróbia de lactato reside na conversão da fosfocreatina em creatina. A energia alocada na ligação do grupo fosfato na molécula de creatina pode ser transferida para a formação ATP através da enzima creatina-cinase, que quebra a primeira molécula.

Na Figura 2 estão representados os processos metabólicos de gliconeogênese a partir do lactato (Ciclo de Cori) e sua relação com a glicogenólise.

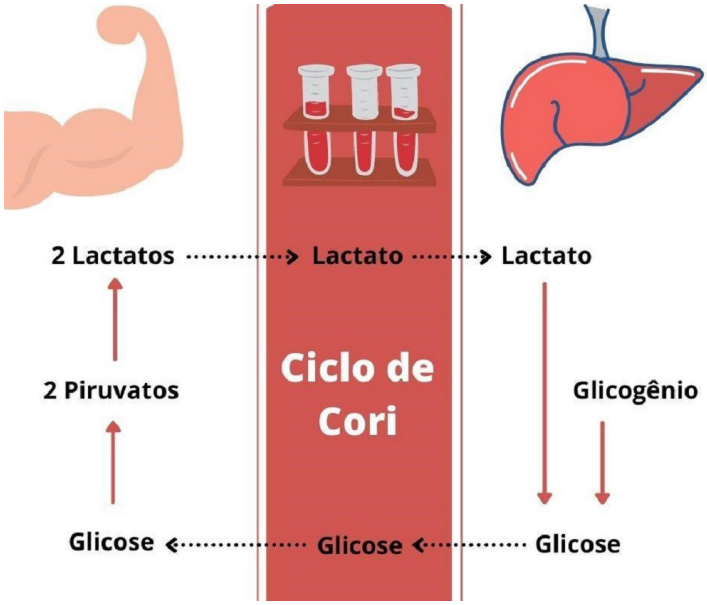


Figura 2: Ciclo de Cori e Glicogenólise

Fonte: elaboração própria (2023).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

A doença de McArdle faz parte de um grupo maior de glicogenoses. Essa doença do armazenamento de glicogênio (tipo V) se manifesta pela deficiência, ou ausência total, da enzima glicogênio-fosforilase. Motivado pelos possíveis impactos da falta dessa enzima no organismo, é importante rever algumas informações bioquímico-metabólicas. Sabe-se que a glicose ocupa, em geral, posição central no metabolismo e possui quatro principais destinos: síntese de polissacarídeos complexos direcionados ao espaço extracelular, oxidação pela via da pentose-fosfato, oxidação por glicólise e armazenamento (LEHNINGER, 2000). Nas células animais, o principal polissacarídeo de armazenamento é o glicogênio. Esse polímero de unidades de glicose é altamente ramificado e os resíduos de glicose estão unidos por ligações α-1,4-glicosídicas (Figura 3). O glicogênio está presente principalmente no fígado, mas também nas fibras musculares, sendo usado como reserva energética.

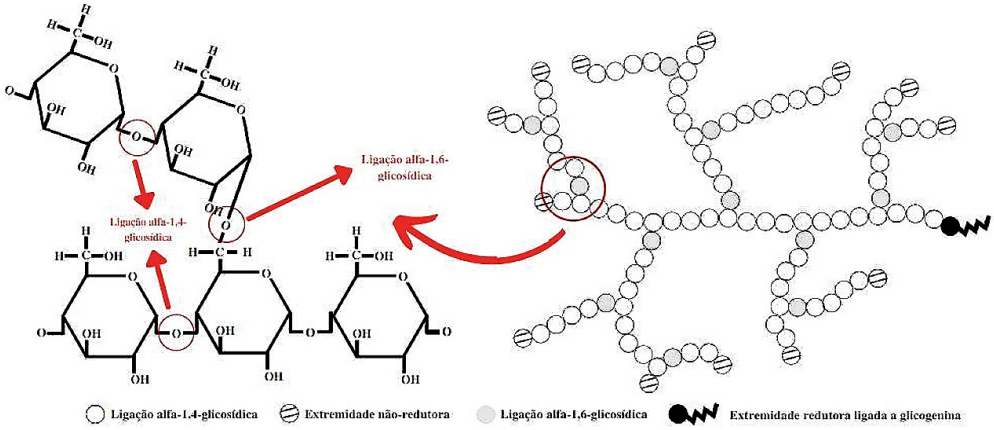


Figura 3: Estrutura química do glicogênio
Fonte: elaboração própria (2023).

A gênese desse polipeptídeo se inicia com a mudança de posição do radical fosfato pela enzima fosfoglicomutase, transformando a glicose-6-fosfato em glicose-1-fosfato (Figura 4). Como a adição desse isômero da glicose fosfatada à extremidade do glicogênio não é termodinamicamente favorecida, essa molécula sofre ativação pela reação com UTP (uridina trifosfatada, uma molécula semelhante ao ATP, mas com uridina no local da adenina), que forma um pirofosfato (PPi) e UDP-glicose, sendo que o primeiro composto ainda é hidrolisado para que o equilíbrio se desloque no sentido de formação da UDP-glicose. Essa última molécula doa facilmente a glicose a uma adição na extremidade 4' da cadeia de glicogênio, numa reação catalisada pela glicogênio-sintase.

É importante destacar que essa enzima não consegue iniciar uma nova molécula de glicogênio, dependendo, portanto, de polímeros pré-existentes de pelo menos 4 monômeros. Esse papel de iniciação depende da adição de glicose ao resíduo de tirosina da proteína glicogenina (VOET, 2011). Por fim, quando as sequências lineares de glicose se tornam muito grandes, as ramificações são feitas pela "enzima ramificadora" (amilo(1,4-->1,6)-transglicosilase), que transfere partes do segmento terminal (em geral, até 7 resíduos de glicose) para o grupo OH do carbono 6 de outra glicose da sequência (a pelo menos 4 resíduos de glicose de distância de outra ramificação).



Figura 4: Síntese de glicogênio (glicogênese)

Fonte: elaboração Própria (2023).

Sabe-se que o estoque de glicogênio muscular é utilizado no exercício. A via, nesse sentido, da glicogenólise (Figura 5),segue o caminho inverso da glicogênese. Um grupo de enzimas chamadas glicogênio-fosforilase promovem a remoção de um resíduo de glicose da extremidade não redutora ao adicionar um fosfato, o que gera uma molécula separada de glicose-1-fosfato. Esse grupo funcional fosfato é, então, mudado de posição através de outra enzima, a fosfoglicomutase. Assim, acontece a conversão para glicose-6-fosfato, capaz de entrar na glicólise ou em outra via, como a da pentose-fosfato. Uma glicose-6-fosfatase ainda pode fazer a remoção desse fosfato inorgânico, gerando apenas uma glicose. Como o glicogênio é uma molécula muito ramificada, várias enzimas fosforilase podem atuar ao mesmo tempo em diferentes extremidades não redutoras (LEHNINGER, 2000).

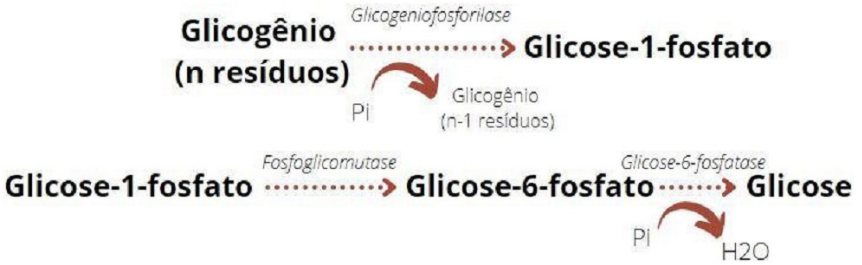


Figura 5: Glicogenólise

Fonte: elaboração própria (2023).

Em condições fisiológicas, o glicogênio hepático pode ser quebrado via glicogênio-fosfatase no período de jejum. Essa reposição para a hipoglicemia não ocorre com a glicose estocada no glicogênio muscular, pois nessas células não há a enzima glicose-6-fosfatase, responsável pela desfosforilação da glicose (AUTRAN, 2007). Nesse sentido, o estoque muscular não é mobilizado para

reposição sanguínea, mas sim para consumo próprio. Isso se deve ao fato de que a glicose-6-fosfato não consegue sair pela membrana plasmática, mas possui acesso direto à glicólise ou à via das pentose-fosfato, visando a cumprir o papel de geração energética ao longo da atividade física.

6 – PERGUNTAS

a) De que forma se comporta o metabolismo no sentido de produzir ATP para a atividade física no paciente com McArdle?
b) De que forma a Rabdomiólise induzida pela McArdle explica os valores encontrados no exame de função renal?
c) Como fica a condição respiratória do paciente com McArdle em atividade física?
d) Desenvolva um raciocínio que correlacione a origem da Glicogenose com os aspectos clínicos apresentados.
e) Quando suspeitar de uma glicogenose?

7 – FISIOPATOLOGIA

A doença de McArdle (também conhecida como doença do armazenamento do glicogênio tipo V) é uma miopatia metabólica causada pela deficiência ou ausência total da enzima glicogênio fosforilase nos músculos (PALLO, 2018). Sem essa miosforilase, que remove resíduos de glicose do glicogênio, há uma dificuldade de produzir energia a partir dos açúcares estocados, de modo que o glicogênio não metabolizado passa a se acumular nos músculos na forma de vacúolos subsarcolemais, detectáveis em biópsia, principalmente com coloração de ácido periódico de Schiff (PALLO, 2018). Segundo Pomarino (2018), após breves minutos de exercício há uma mudança nas rotas metabólicas, que passam a usar energia derivada do uso de ácidos graxos. Isso permite, após algum tempo, a continuidade do exercício, fenômeno denominado "*Second Wind*". De qualquer forma, tal alteração gera uma relativa fraqueza muscular, com frequentes cãibras e intolerância à atividade física. Em até 50% dos casos, a carência aguda de ATP pelo esforço realizado nessa condição pode levar a falha nas bombas iônicas de membrana, culminando na morte da fibra muscular, com rabdomiólise, mioglobinúria e outras complicações renais (LOUPY, 2007).

Outras alterações em diferentes pontos do metabolismo podem culminar também no armazenamento patológico do glicogênio, com diferentes apresentações clínicas (Figura 6). Tradicionalmente, podemos separar grupos maiores de glicogenoses conforme a fisiopatologia: Formas Hepáticas, Sistêmicas e Miopáticas (a doença de McArdle, já explicada, é um dos representantes desse grupo). Nas glicogenoses de forma hepática, as enzimas afetadas são aquelas produzidas no fígado, que tanto sintetizam quanto quebram o glicogênio. Assim, predomina um aumento no armazenamento por esse órgão, embora a quantidade circulante de glicose também possa diminuir (KUMAR, 2005). Os tipos específicos mais estudados nessa classe são a Doença de Von Gierke (Glicogenose tipo I) e a Doença de Andersen (Glicogenose tipo IV). Na primeira, há deficiência na glicose-6-fosfatase (que promove a remoção de um fosfato inorgânico da glicose-6-fosfato). Existem subtipos dessa síndrome conforme a subunidade da enzima afetada, mas, em geral, pode-se afirmar que o perfil clínico desse paciente é daquele que apresenta hepatomegalia, "fácies de boneca", baixa estatura, acidose lática e fadiga crônica (SANTOS, 2014). Já na segunda doença, a deficiência está na enzima ramificadora do glicogênio (que, como o nome indica, faz a ramificação da molécula através da transferência de porções de sequências de glicose). Em geral, a apresentação clínica desse paciente envolve desenvolvimento de cirrose na infância, hepatomegalia, varizes esofágicas e ascite, além de algum retardo no desenvolvimento (VILLARDI, 2016).

Já no grupo das glicogenoses sistêmicas, podemos citar como representante a doença de Pompe (Glicogenose tipo II). Essa síndrome é uma doença lisossômica de depósito, que decorre da deficiência da alfa-glicosidase ácida (GAA). Essa enzima, com ação semelhante a glicogênio-fosforilase (embora com mecanismo diferente), é responsável por catalisar a clivagem de ligações glicosídicas na molécula de glicogênio, e sua ausência gera acúmulo intralisossomal de glicogênio em diversos tecidos (MEZZALIRA, 2014). Esses lisossomos, então, expandem-se e começam a se romper, liberando o glicogênio no citoplasma. O perfil clínico desse paciente apresenta miocardiopatia com insuficiência cardíaca, hipotonia grave e macroglossia, além de miopatia esquelética com fraqueza muscular respiratória e periférica (DEMCZO, 2018).

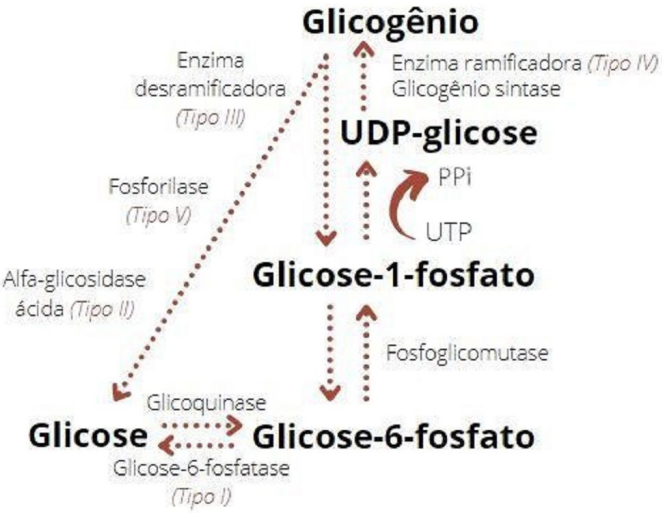


Figura 6: Defeitos enzimáticos nas glicogenoses

Fonte: elaboração própria (2023).

Na Tabela 1 estão resumidas as características clínicas das principais glicogenoses em função da deficiência enzimática.

Tabela 1: Tipos de glicogenoses e suas apresentações clínicas.

Tipo Específico	Deficiência Enzimática	Apresentação Clínica
Tipo I (Doença de Von Gierke)	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia, "fácies de boneca", baixa estatura, acidose lática e fadiga crônica.
Tipo II (Doença de Pompe)	Alfa-glicosidase ácida	Miocardiopatia com insuficiência cardíaca, hipotonia grave e macroglossia além de miopatia esquelética com fraqueza muscular.
Tipo IV (Doença de Andersen)	Enzima de ramificação do glicogênio	Hepatomegalia, hipoglicemia, cirrose progressiva, varizes esofágicas, ascite; esplenomegalia e retardo do desenvolvimento.
Tipo V (Doença de McArdle)	Glicogênio fosforilase muscular	Intolerância a exercícios físicos devido a dores e cãibras musculares, com a morte da fibra pode haver rabdomiólise e complicações renais.

Fonte: Elaboração própria (2021).

8 – RESPOSTAS

a) De que forma se comporta o metabolismo no sentido de produzir ATP para a atividade física no paciente com McArdle?

Em geral, as fontes de energia para o músculo em exercício são a glicose (removida do glicogênio) e os ácidos graxos. No paciente de McArdle, a ausência da miofosforilase impossibilita o uso dos derivados de glicogênio. Nesse sentido, no primeiro momento é usada a glicose presente no sangue. A partir disso, entre dores e forte intolerância ao exercício físico, após alguns minutos de atividade há uma mudança das vias metabólicas, que passa a se adaptar no sentido de usar exclusivamente a energia derivada da ß-oxidação dos ácidos graxos e do ciclo do ácido tricarboxílico, como o acetilCoA derivado dos lipídeos (POMARINO, 2018). Esse fenômeno é denominado "*Second Wind*" e é marcado por uma súbita diminuição dos batimentos cardíacos e melhora temporária de tolerância ao exercício. Isso parece sofrer a influência de um reflexo simpático-adrenal para mudança da rota, sendo um fenômeno considerado patognomônico para a síndrome de McArdle (VISSING; HALLER 2008 *apud* PORCELLI, 2014).

b) De que forma a Rabdomiólise induzida pela McArdle explica os valores encontrados no exame de função renal?

O valor mais alterado no exame de função renal foi a creatinofosfoquinase (CPK), uma enzima que catalisa a fosforilação da creatinina em tecidos que mobilizam ATP rapidamente a partir da fosfocreatina, em abundância no tecido muscular (ALVES *et al*., 2019). Segundo Possante *et al.* (2003), sob condição de rabdomiólise (lesão do músculo esquelético com liberação de componentes na circulação), essa enzima, junto à mioglobina (proteína de transporte de O2 no músculo), leva à lesão renal aguda, o que ocorre via dois mecanismos: citotoxidade de tubo proximal (uma vez que a mioglobina tem peso molecular menor que a hemoglobina, ela passa mais facilmente pela filtração glomerular, gerando mioglobinúria e afetando diretamente as células dos tubos) e obstrução intratubular, ocasionando isquemia e lesão tubular (POSSANTE *et al*., 2003). Os outros eletrólitos seguem a mesma lógica de liberação na corrente sanguínea, ocasionando outras complicações metabólicas.

c) Como fica a condição respiratória do paciente com McArdle em atividade física?

Segundo Hill *et al*. (1924) apud Riley (1993), em condições normais, devido ao esforço físico acentuado, a ocorrência de fermentação com os resíduos de glicose da glicogenólise gera ácido lático, que pode ser tamponado pelo bicarbonato circulante. Na intenção de reequilibrar essa acidose metabólica através da diminuição do componente ácido pCO_2, é favorecida a hiperventilação. No entanto, no paciente com Síndrome de McArdle, no exercício isquêmico não há elevação dos níveis de ácido lático, tipo de prova que, apesar de não específica, pode ser utilizada no diagnóstico. Dessa forma, seria de se esperar que a ausência de lactato implicaria na ausência de hiperventilação. No entanto, embora o ácido lático exerça fundamental importância nessa via, o estudo de Riley (1993) demonstra que esse tipo de paciente ainda apresenta hiperventilação (apesar de apresentar muitas irregularidades quando comparada graficamente com parâmetros de pacientes do grupo controle), provavelmente por outros mecanismos.

d) Desenvolva um raciocínio que correlacione a origem da Glicogenose com os aspectos clínicos apresentados.

Na Síndrome de McArdle, a ausência de ação da miofosforilase faz com que os resíduos de glicose não possam ser retirados do glicogênio, de forma que esse se acumule nos vacúolos subsarcolemais, como observado no exame laboratorial da biópsia. Dessa forma, há um déficit energético que pode resultar na mudança de via metabólica, caracterizando o fenômeno de "*Second Wind*" e tornando possível alguma continuidade na atividade física (POMARINO, 2018). De qualquer forma, com o exercício sustentado, é comum que a carência aguda de ATP leve a falhas nas bombas iônicas de membrana, culminando na morte da fibra muscular e extravasamento de seus conteúdos (rabdomiólise), processo esse que ocorre em até 50% dos casos (LOUPY, 2007). Esse fato provavelmente foi o responsável pela mioglobinúria, uma vez que o conteúdo das células musculares (no caso a mioglobina) vazou para o sangue e eventualmente para os rins, onde causou obstrução dos túbulos renais, levando à isquemia e à lesão tubular. Tudo isso culmina com uma insuficiência renal aguda (LAURINO, 2018).

Outras substâncias que são liberadas no sangue e podem ser encontradas elevadas no exame de sangue são os eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, fosfatos, uratos) e proteínas, principalmente a creatinoquinase (LAURINO, 2018).

e) Quando suspeitar de uma glicogenose?

A doença de McArdle possui como uma manifestação patognomônica o fenômeno de *Second Wind*. Portanto, é importante se atentar para, ao longo da anamnese, a descrição de uma fraqueza muscular que melhora após algum tempo de exercício intenso. Assim, embora a fraqueza muscular em um paciente neurologicamente saudável possa ser uma forma de apresentação, a maior parte dos indivíduos apresenta os sintomas da McArdle no início da atividade física, sendo estes: câimbras, tremores e dor muscular. Comparativamente, defeitos na oxidação e miopatias mitocondriais mostram sintomas ao longo de maiores durações do exercício (KHATTAK, 2021). Outra forma de manifestação que pode ser importante é um nível sérico cronicamente elevado de creatinofosfoquinase (CPK). Porém, como essa elevação pode ou não ocorrer em outros tipos de glicogenoses, miopatias mitocondriais e defeitos oxidativos, uma biópsia muscular e testes genéticos ajudam a delinear melhor as diferenças entre as desordens listadas. Alguns casos podem apresentar mioglobinúria e rabdomiólise como uma complicação a partir do exercício severo, que é mal tolerado por esses pacientes.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 7 são apresentadas de maneira resumida as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes na Doença de McArdle.

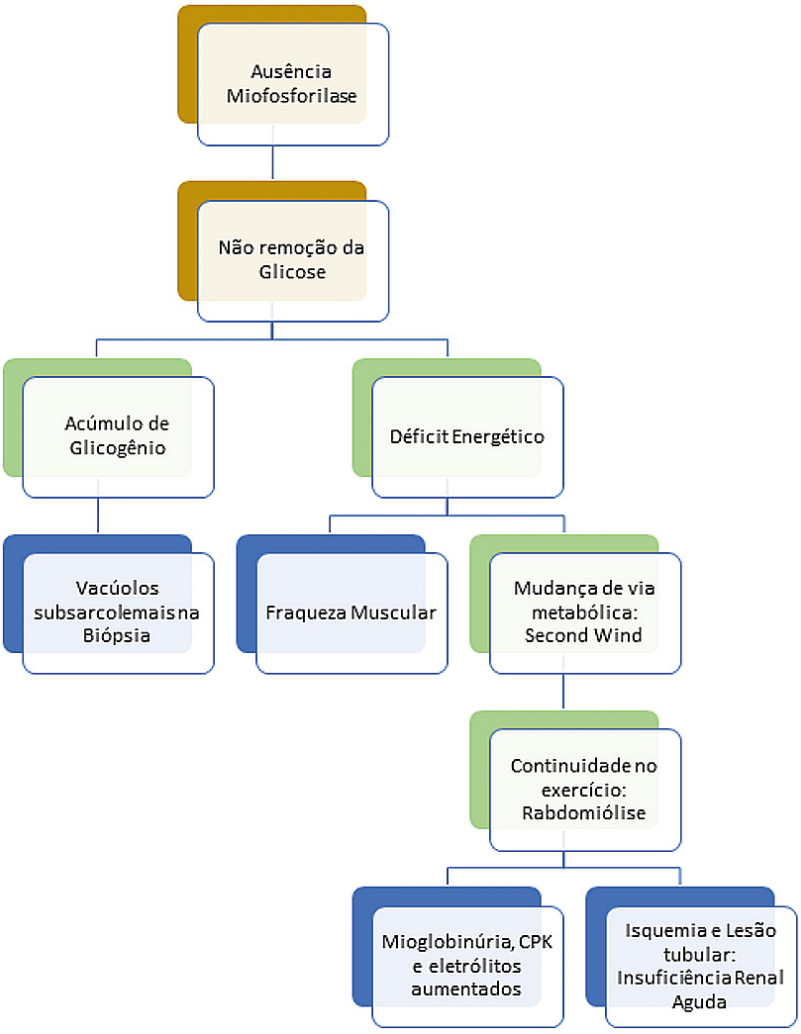


Figura 7: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes na Doença de McArdle

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

As glicogenoses são doenças genéticas autossômicas recessivas (exceto os tipos VIII/IX, ligados ao cromossomo X) que possuem expressão relativamente rara. Nesse contexto, dados epidemiológicos podem ser escassos devido, entre

outros motivos, à gravidade de algumas formas na infância, que podem ser subdiagnosticadas, e ao grande número de subtipos e formas subclínicas leves (DEMCZKO, 2018). Desse modo, mesmo o Tabnet DATASUS não traz dados detalhados sobre as doenças de armazenamento do glicogênio. A partir de outras fontes internacionais, estima-se que, de forma geral, há uma incidência para glicogenoses independente da forma e subtipo de 1:25.000 (DEMCZKO, 2018). Dados mais específicos sobre a prevalência e a incidência das principais glicogenoses podem ser encontrados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Prevalência e incidência das principais glicogenoses.

Glicogenose	Prevalência	Incidência
Von Gierke (Tipo I)	Desconhecida	1: 100.000
Pompe (Tipo II)	1-9: 100.000	Adultos:1:57.000 Crianças: 1:148.000
Andersen (Tipo IV)	Desconhecida	Desconhecida
McArdle (Tipo V)	1:42.355	Desconhecida

Fonte: ORPHANET (2021).

10.2 – Avanços: Tratamento

O primeiro cuidado mais imediato no tratamento do caso clínico abordado é voltado para evitar a evolução da rabdomiólise. Nesse sentido, em situações semelhantes ao caso, é importante uma hidratação intravenosa intensa para remover a mioglobina do soro e buscar corrigir as anomalias nos eletrólitos (LANGE, 2016). No sentido de melhor lidar com a doença de McArdle, é indicado um tratamento convencional, de manter prática de atividade física leve sob orientação de um fisioterapeuta, mas principalmente com a ingestão oral de sacarose antes do exercício (QUINLIVAN, 2014), aliada à manutenção de uma dieta rica em proteínas (DEMCZKO, 2018).

Uma nova hipótese de suporte para a doença de McArdle utiliza inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECAs). Embora não se conheça exatamente como esse medicamento produz os efeitos descritos a seguir, algumas metanálises e estudos randomizados, como o de Martinuzzi *et al.* (2008), demonstram que pacientes com esse tipo de glicogenose em uso de iECA podem apresentar melhora no desempenho do exercício e força muscular. Embora ela não trate diretamente a doença, esses estudos trazem desfechos

clinicamente relevantes, pois houve uma redução significativa da dificuldade de realizar algumas atividades, como caminhar por longas distâncias, subir longas escadarias, entre outras, durante o tratamento com este medicamento. De qualquer forma, o mecanismo de ação em termos de regulação de pressão arterial é bem conhecido e descrito a seguir:

O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é um importante componente na regulação da pressão arterial (AIRES, 2019). O medicamento prescrito age nessa sequência de reações descrita na Figura 8. Ao se inibir a dipeptidilcarboxipeptidase I (enzima conversora da angiotensina), impede-se a formação da angiotensina II, uma importante substância vasodilatadora que gera aumento da pressão arterial. Como os níveis de angiotensina são fator de feedback para a aldosterona, os iECAs também podem reduzir a secreção desse hormônio (NAPRIX, 2021). É importante destacar que no caso clínico apresentado o paciente também apresentava algum indício de hipertensão arterial, e, portanto, um iECA (o Ramipril) foi utilizado com a intenção de regulação arterial, mas visando também a dar algum suporte para a McArdle. Em termos de farmacocinética, há um importante metabolismo hepático pré-sistêmico desse medicamento, de forma que a primeira passagem é essencial para formação do metabólito ativo, o ramiprilato.



Figura 8: Inibição da ECA

Fonte: elaboração própria (2023).

11 – CLÍNICA

São apresentados abaixo o tratamento (Figura 9) e diagnóstico clínico-laboratorial (Figura 10) da Doença de McArdle.

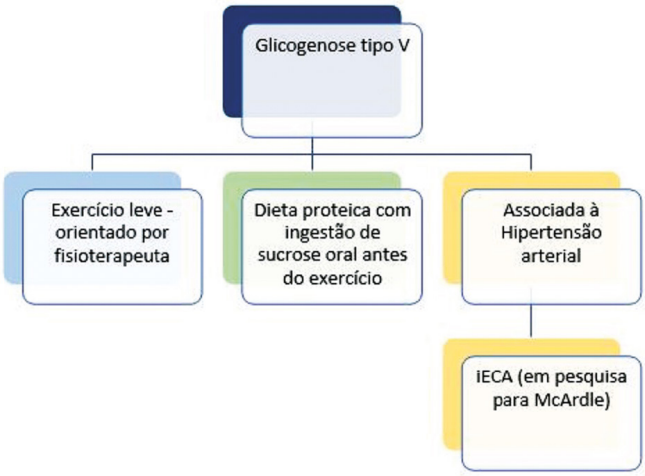


Figura 9: Tratamento da Doença de McArdle

Fonte: elaboração própria (2023).

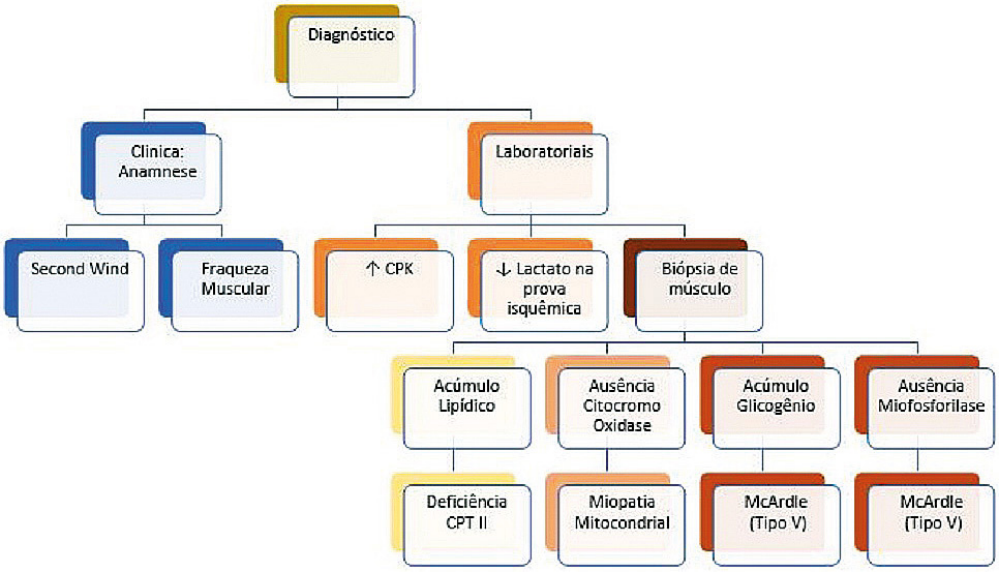


Figura 10: Diagnóstico clínico-laboratorial da Doença de McArdle

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

ALVES, M. M. S. R. *et al*. Análise crítica da dosagem de creatinofosfoquinase no

Pronto-Socorro Central do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 64, n. 1, p. 1-7, 2019.

ANGELINI, C. Glycogenosis Type 5, McArdle Disease. *In*: ANGELINI, C. (Ed.). Genetic Neuromuscular Disorders. **Cham**: Springer International Publishing, p. 255-257, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-56454-8_66>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

BIOLÍDER. Ácido Lático – Prova Isquêmica. Disponível em: <https://biolider.com.br/exame-de-acido-lactico-prova-isquemica-em-sao-paulo/>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

BRUNTON, L. L; CHABNER, BA; KNOLLMAN,BC. **Goodman & Gilman**: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CASTRO, M. de; JOHNSTON, J.; BIESECKER, L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next generation sequencing data. **Genetics in medicine**: official journal of the American College of Medical Genetics, v. 17, n. 12, p. 1002-1006, 2015.

DEMCKZO, M. **Doenças do armazenamento de glicogênio**. Manual MSD. Versão para Profissionais de Saúde. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/disfunções-metabólicas-hereditárias/doenças-do-armazenamento-de-glicogênio>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

HCPA – Hospital das Clínicas de Porto Alegre. **Glicogenoses hepáticas** – Orientações para pacientes cuidadores e familiares. Disponível em: <https://www.hcpa.edu.br/area-do-paciente-apresentacao/area-do-paciente-sua-saude/educacao-em-saude/send/2-educacao-em-saude/106-glicogenoses-hepaticas-orientacoes-para-pacientes-cuidadores-e-familiares>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

JOSHI, P. R.; DESCHAUER, M.; ZIERZ, S. McArdle Disease: Clinical, Biochemical, Histological and Molecular Genetic Analysis of 60 Patients. **Biomedicines**, v. 8, n. 2, p. 33, fev. 2020.

SILVA JÚNIOR, A. J.; PAIVA NETO, A. Bioquímica Aplicada ao Exercício. **Revista Expressão**, Guaxupé, v. 10, n. 1, p. 207-19, jun., 2009.

KHATTAK, Z. E.; ASHRAF, **Muddasir, McArdle Disease**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560785/>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins**. Bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LAURINO, C. F. S. **Rabdomiólise**. Sociedade Brasileira de Artroscopia e traumatologia do esporte. 2018. Disponível em: <https://sbrate.com.br/esporte--saude/rabdomiolise/>. Acesso em: 9 de jun. 2018

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2000.

LORENZONI, P. J. *et al*. McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report. **Arq. Neuro-Psiquiatr**., São Paulo , v. 65, n. 3b, p. 834-837, set. 2007.

LOUPY, A. *et al*. Rhabdomyolyse massive révélant une maladie de McArdle. **La Revue de Médecine Interne**, v. 28, n. 7, p. 501-503, 2007.

MARTINUZZI, A. *et al*. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. **Muscle & Nerve**, v. 37, n. 3, p. 350-357, 2008.

AMARAL, V. F. M.; MARTINS, A. A. S. Quando a preguiça é sinônimo de doença – um caso de doença de McArdle. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1-6, 2016.

MITEFF, F.; POTTER, H. C.; ALLEN, J.; TEOH, H.; ROXBURGH, R.; HUTCHINSON, D. O. Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). **Journal of clinical neuroscience**: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, v. 18, n. 8, p. 1055-1058, 2011.

NAPRIX. **Ramipril**. Bula de remédio. São Paulo: Libbs, 2021.

PAIVA, M. C. O papel fisiológico da insulina e dos hormônios contrarregulatórios na homeostase glicêmica. **Revista brasileira de Nutrição clínica funcional,** ano 14, n. 61, p. 34-42, 2014.

PALLO, P. A. O. *et al*. McArdle's disease: an underestimated or underdiagnosed myopathy in rheumatologic practice? Cases series and literature review. **MedicalExpress**, São Paulo, v. 5, n. 0, p. 01-06, 2018.

POMARINO, D. *et al*. McArdle's disease: A differential diagnosis of idiopathic toe walking. **Journal of Orthopaedics**, v. 15, n. 2, p. 685-689, 2018.

POSSANTE, M. *et al*. Insuficiência renal e rabdomiólise induzidas por exercício físico. **Rev Port Nefrol Hipert**, v. 17, n. 4, p. 189-197, 2003.

QUINLIVAN, R.; MARTINUZZI, A.; SCHOSER, B. **Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease** (Glycogen Storage Disease type V). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003458.pub5>. Acesso em: 27 de mai. 2021.

RILEY, M. *et al*. Respiratory gas Exchange and metabolic responses during exercise in McArdle'sdisease. **Journal of Applied Physiology**, v. 75, n. 2, p. 745-754, 1993.

SANTOS, B. L. *et al.* Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. **J Pediatr**, v. 90, p. 572-579, 2014.

TOY, E. C.; SEIFERT JUNIOR, W. E.; STROBEL, H. W.; HARMS, K. P. **Casos Clínicos em Bioquímica**: Lange. 3. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2016.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

Tema Central: Nucleotídeos – Doenças Metabólicas

Caso 11

Artrite Gotosa Aguda

Elaboração: Lucas Abreu Dias

Revisão: Rodrigo Braga Lopes

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

- Anamnese

L.A.D., masculino, 49 anos, branco, natural do município de Cana Verde (Minas Gerais, Brasil).

Paciente chega ao setor de emergência da Santa Casa de Lavras com fortes dores no dedão (hálux) do pé direito. Afirmou não apresentar queixas até a manhã daquele dia, quando acordou com fortes dores na articulação do dedão direito (primeira articulação metatarsofalangeana do hálux direito), associado a um aumento de volume, calor local e dificuldade de movimentação. Além disso, negou a existência de qualquer trauma no pé por batida e não apresentava histórico prévio desse tipo de dor articular por outras regiões do corpo. Relatou, também, que além de ser hipertenso, ter obesidade e dislipidemia, recentemente tem ingerido mais álcool do que o normal, como forma de amenizar a tristeza e angústia por ter perdido o emprego. Juntamente disso, alegou que tem se alimentado de forma inapropriada, que não pratica atividades físicas há um bom tempo e que não é tabagista.

- Ectoscopia/Exame Físico

• Paciente encontrava-se em BEG (bom estado geral), com fácies de dor, pouco sudoreico, corado (3+/4+), hidratado, acianótico, anictérico e reperfusão capilar adequada;
• Pressão arterial sistêmica (PAS): 160 mmHg X 100 mmHg;
• Frequência cardíaca (FC): 102 bpm (batimentos por minuto);
• Frequência respiratória (FR): 19 irpm (incursões respiratórias por minuto);
• Não apresentava distúrbios de marcha (atípica);
• Temperatura corporal: 37,5ºC;
• Saturação de oxigênio: 95% $SpO_{2;}$
• Glicemia capilar em jejum: 98 mg/dL;
• Índice de massa corpórea (IMC): 32 kg/m^2;
• Relação cintura-quadril (RCQ): 1,2;
• Ausência de quaisquer particularidades nas avaliações dos aparelhos respiratório e cardiovascular;

• Abdome globoso, normotenso à palpação, com ausência de visceromegalias e ruídos hidroaéreos normais. Ausência de dor na palpação superficial e profunda. Fígado e baço normais;
• Hipersensibilidade ao toque e à mobilização na região da 1ª articulação metatarsofalangeana direita, associado a edema, hiperemia e elevação da temperatura local (quadro de podagra).

Foram realizados exame de sangue (hemograma completo), coleta do líquido sinovial da articulação suspeita para análise microscópica, como também coleta de urina (exame de urina tipo 1 – rotina), além de radiografia e ultrassonografia da região acometida. Achados dos exames laboratoriais, físicos e a própria anamnese indicam quadro clínico de gota, mais especificamente de artrite gotosa aguda. Como tratamento medicamentoso, o paciente recebeu anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e Colchicina, na tentativa de diminuir o quadro inflamatório. O tratamento não medicamentoso consistiu na elaboração de uma dieta adequada, visando a redução do consumo de alimentos ricos em purina e frutose, juntamente da diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas, sobretudo de cerveja. As intervenções foram traçadas, também, em função das outras comorbidades que o paciente já apresentava previamente, na tentativa de restabelecimento de sua homeostasia corporal.

Considerando toda a situação clínica previamente apresentada, o paciente, após chegar ao setor de emergência da Santa Casa de Lavras, foi submetido a certos exames laboratoriais e de imagem, com o intuito de fornecer um correto diagnóstico de seu quadro clínico, além de uma análise mais precisa das situações advindas dessa condição de gota, como também de alguns de seus parâmetros vitais. Dentre os exames laboratoriais, foram realizados o hemograma completo, exame de urina tipo 1 e coleta do líquido sinovial da articulação comprometida para a análise microscópica. Vale destacar que o padrão-ouro para o diagnóstico da condição de gota consiste na análise do líquido sinovial, através da microscopia óptica de luz polarizada compensada (AZEVEDO *et al*., 2017). Ademais, dentre os exames de imagem, foram realizadas tanto a radiografia (RX), como ultrassonografia (US) da região da 1ª articulação metatarsofalangeana do hálux direito, com o intuito de auxiliar na confirmação diagnóstica.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender as vias metabólicas e as enzimas envolvidas na biossíntese e degradação de nucleotídeos, correlacionando-as com o quadro clínico de gota;
• Compreender os principais tópicos da gota, especificamente da artrite gotosa aguda;
• Compreender o metabolismo no mapa;
• Analisar as principais correlações entre sinais e sintomas da condição, juntamente dos reflexos da alteração metabólica nos exames laboratoriais e de imagem.

2.2 – Objetivos específicos

• Trabalhar as vias metabólicas do ácido úrico, no que tange, principalmente, ao seu mecanismo de excreção;
• Compreender as vias de "Síntese de Novo" e "de Salvação";
• Compreender importantes nuances da síndrome metabólica (SM) e sua influência para o desenvolvimento da gota.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemoglobina ..... 15,7 g/dL	(13 – 18 g/dL) *
Hematócrito 49%	(38 – 52%) *
Plaquetas 439.000/mm³	(140.000 - 450.000/mm³)*
Leucócitos 13.000/mm³	(4.000 – 11.000/mm³)

* Valores de referência para o sexo masculino.

DEMAIS EXAMES	Valores de referência:
Na^+ ..... 92 mEq/L	(125 – 145 mEq/L)
Cl^- ..... 102 mEq/L	(98 – 110 mEq/L)
K^+ ..... 5,3 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Ureia ..... 32 mg/dL	(15 – 38 mg/dL)
Creatinina ..... 1,0 mg/dL	(0,6 – 1,2 mg/dL)
Glicose ..... 98 mg/dL	(70 – 99 mg/dL)
Ácido Úrico ..... 8 mg/dL	(3,4 – 7,0 mg/dL)

* Valores de referência para o sexo masculino.

URINA 24H	Valores de referência:
Ácido Úrico ..... 810 mg/dL	(250 – 750 mg/dL)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Fisiologia

• Interpretação de hemograma;
• Conhecimento a respeito do manejo renal do ácido úrico, no que tange ao sistema urinário;
• Conhecimento a respeito do manejo intestinal do ácido úrico, no que tange ao sistema digestório.

4.2 – Anatomia e Histologia

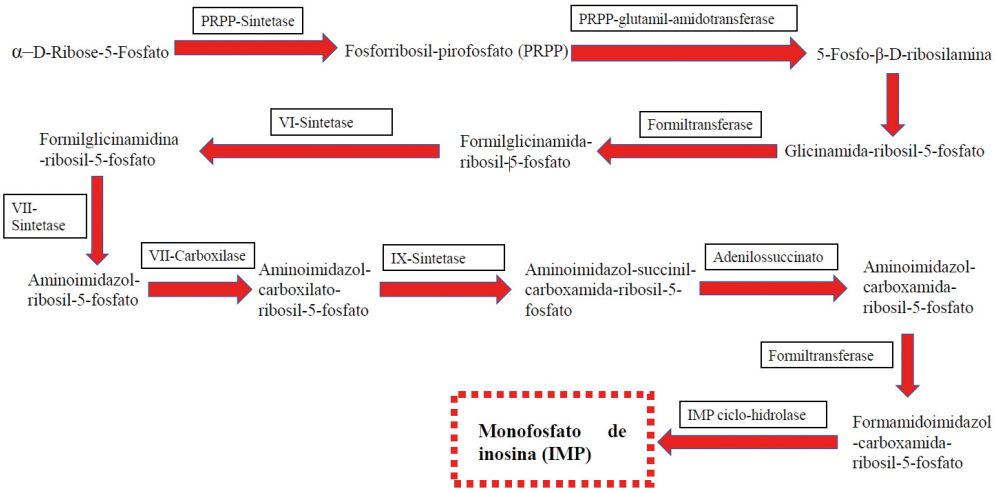
• Conhecimento a respeito dos tipos de articulações, seus componentes, formas de movimentação e localização no organismo;
• Conhecimento a respeito da organização histológica das articulações, sobretudo os tipos celulares e tecidos constituintes, juntamente da função de cada célula na promoção de uma adequada movimentação.

4.3 – Bases Metabólicas e Bioquímicas

• Conhecimento a respeito dos nucleotídeos, suas classificações, componentes e terminologias atribuídas;
• Conhecimento a respeito das vias metabólicas envolvidas na síntese, na recuperação e na degradação dos nucleotídeos de purina;
• Conhecimento a respeito da regulação (mecanismo de feedback) envolvida na síntese de purinas;
• Conhecimento a respeito das funções fisiológicas das purinas;
• Conhecimento a respeito da gota, sobretudo da artrite gotosa aguda, na temática das doenças atreladas aos nucleotídeos.

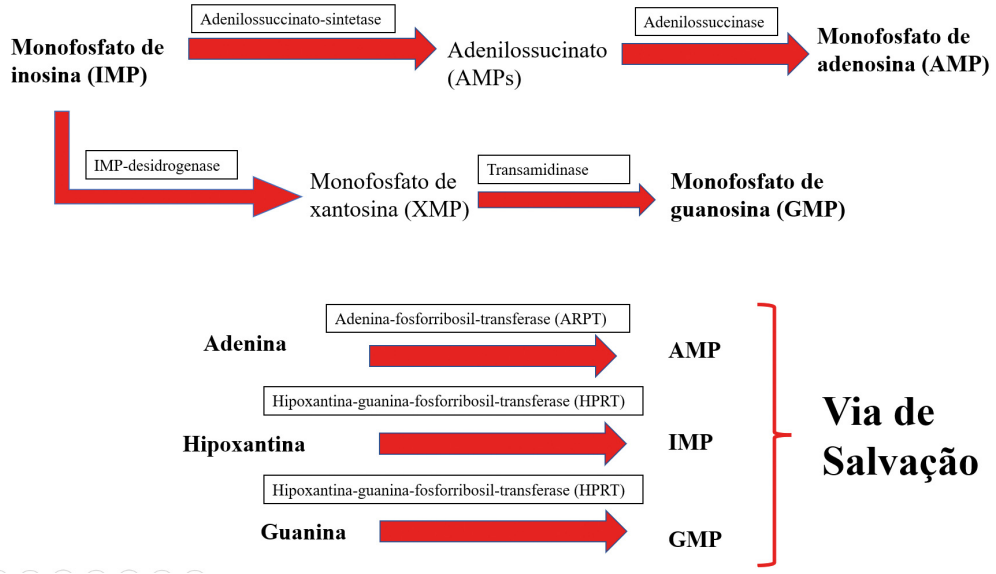
5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 1 abaixo estão representadas a via de síntese de novo (a) e a via de salvação (b) dos purino nucleotídeos.



a) Síntese de Novo

Fonte: elaboração própria (2023).



b) Via de Salvação

Fonte: elaboração própria (2023).

Figura 1: Vias de Síntese de Purino Nucleotídeos: a) Síntese de Novo e b) Via de Salvação

Fonte: elaboração própria (2023).

Por outro lado, as vias de catabolismo dos purino nucleotídeos estão representadas na Figura 2.

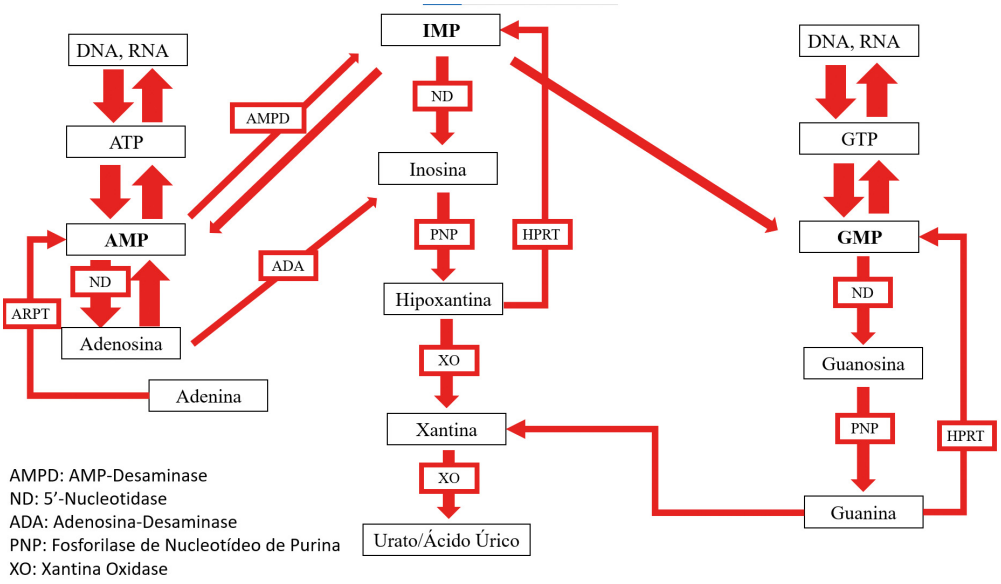
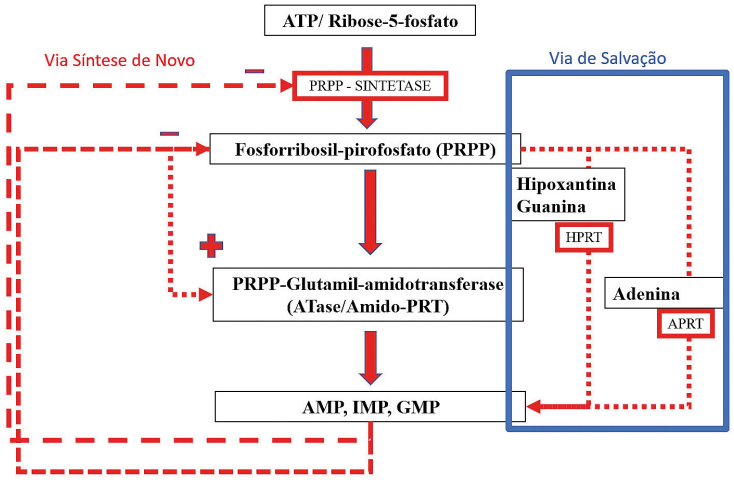


Figura 2: Catabolismo dos Purino Nucleotídeos

Fonte: elaboração própria (2023).

Finalmente, a Figura 3 esquematiza a regulação do metabolismo de purino nucleotídeos.



O processo de síntese e degradação de purinas é regulado por mecanismo de feedback (retroalimentação). As etapas que ocorrem a regulação são: síntese de PRPP pela enzima PRPP-Sintetase e uso do PRPP na primeira etapa da via de "Novo", na reação catalisada pela ATase. A ATase é inibida alostericamente por produtos de nucleotídeos de purina da via, sendo ativada pelo PRPP. Quando o controle antagonista (feedback negativo) encontra-se desregulado, os valores elevados de PRPP resultam em maior produção de nucleotídeos de purina e, por consequência, em urato. Isso ocorre devido a distúrbios genéticos raros, como a deficiência da enzima HPRT e superatividade da PRPP-Sintetase, como também da depleção de ATP (hipóxia tecidual e intoxicação aguda por álcool) que pode resultar em baixas concentrações de nucleotídeo inibidor, acarretando superprodução de urato.

Figura 3: Mecanismo de Feedback do Metabolismo de Purino Nucleotídeos

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Qual a influência do estado de saúde do paciente (sobrepeso, dislipidemia e hipertensão arterial) no quadro clínico de gota?
b) Qual a relação entre o estilo de vida do paciente (recorrente ingestão de álcool e má alimentação) com o quadro de gota?
c) Como ocorre o metabolismo do ácido úrico no organismo humano?

7 – FISIOPATOLOGIA

O quadro clínico de Gota pode ser subdividido em cinco estágios (Figura 4), os quais estão descritos na tabela abaixo: hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda, período intercrítico, gota tofácea crônica e gota renal (nefropatia úrica) e urolitíase (CECIN, 2015).

Estágios da Gota	Características
Hiperuricemia Assintomática	Níveis de ácido úrico sérico elevado, porém não há o desenvolvimento de quaisquer manifestações, mesmo havendo maior propensão de desenvolver gota em relação a normouricêmicos (indivíduos com níveis séricos normais de ácido úrico).
Artrite Gotosa Aguda	Acometimento súbito, sendo mono ou oligoarticular, ocorrendo principalmente nas articulações do hálux, pododáctilos, tarsometatarsianas, tibiotársicas, joelhos, punhos, mãos e cotovelos. Presença de dor de forte intensidade de duração variável (maior parte tem ocorrência curta).
Período Intercrítico	Ocorre entre uma crise e outra. É caracterizado pela ausência de sintomas por meses ou até anos.
Gota Tofácea Crônica	Presença de tofos (depósitos de urato) em alguns tecidos, como subcutâneo periarticular e articular em pessoas com doença de longa evolução ou após sucessivos quadros de artrite. Vale lembrar que o intervalo entre a primeira crise e o surgimento dos tofos é variável (média de 11 anos). As estruturas mais acometidas são: bursa olecraniana do cotovelo, tendão de Aquiles, mãos e pés (região dorsal), joelhos, tornozelos, superfície ulnar do antebraço, punhos e pavilhões auriculares.
Gota Renal (Nefropatia Úrica) e Urolitíase	Fase de acometimento renal. Na nefropatia úrica tem-se o acúmulo de cristais de ácido úrico no interstício renal. Esse podem precipitar nos túbulos renais, principalmente nos ductos coletores, levando à obstrução dos néfrons e ao desenvolvimento de insuficiência renal. Na urolitíase, há a formação de cálculos de ácido úrico no trato urinário (ocorrendo em cerca de 33% dos portadores da condição).

Figura 4: Subdivisão Clínica da Gota
Fonte: elaboração própria (2023).

A gota é caracterizada por ataques transitórios de artrite aguda, que se iniciam pela cristalização do urato monossódico (UMS) dentro e no entorno de articulações, estimulando a produção de citocinas e recrutando leucócitos. Vale destacar que tanto a gota primária como a secundária compartilham a característica de hiperuricemia (ROBBINS, 2016), conforme apresentado na Figura 5. Na primária, a gota é a principal manifestação da doença e a causa é, no geral, não conhecida. Na secundária, o ácido úrico está elevado por uma causa desconhecida, que tende a dominar o quadro clínico. A hiperuricemia (nível de urato plasmático ≥ 6,8 mg/dL) é necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento da gota, visto que diversos fatores agem na transformação de hiperuricemia em gota primária (HOCHBERG, 2016).

Categoria Clínica da Gota	Condição	Produção de Ácido Úrico	Excreção de Ácido Úrico
Gota Primária	Defeitos Enzimáticos Desconhecidos (85% a 90% dos Casos)	↑ (Maioria) ↑↑ (Minoria) Normal	Normal ↑ ↓
Gota Primária	Defeitos Enzimáticos Conhecidos	↑	Normal
Gota Secundária	Aumento da Rotatividade de Ácido Nucleico	↑↑	↑
Gota Secundária	Doença Renal Crônica	Normal	↓
Gota Secundária	Congênita (Síndrome de Lesch-Nyhan e Outras)	↑↑	↑

Figura 5: Categorias Clínicas da Gota
Fonte: elaboração própria (2023).

Níveis elevados de ácido úrico podem resultar de uma superprodução e/ou hipoexcreção. A solubilidade do UMS em uma articulação é influenciada pela temperatura e composição do fluido sinovial articular. Ademais, as temperaturas mais reduzidas de articulações periféricas favorecem a precipitação e o fenômeno de cristalização, o qual é dependente de fatores de nucleação. Ataques sucessivos de artrite gotosa aguda provocam gota tofácea crônica, levando à formação de tofos (achados patognomônicos) nas membranas sinoviais inflamadas e tecidos periarticulares, gerando danos graves à cartilagem e comprometendo a articulação.

A formação do cristal no interior da articulação é influenciado por diversos fatores, dentre os quais se têm: presença de núcleos de semente particulados (resíduos de cartilagem); colágeno; condroitina e hialurato; concentração local de íons; pH, temperatura e desidratação, além do próprio balanço entre promotores e inibidores da formação de cristais (HOCHBERG, 2016). Sabe-se, também, que a presença de IgM e IgG pode favorecer a formação e desenvolvimento dos cristais.

Na Figura 6 apresenta-se de forma esquematizada a fisiopatologia da gota.

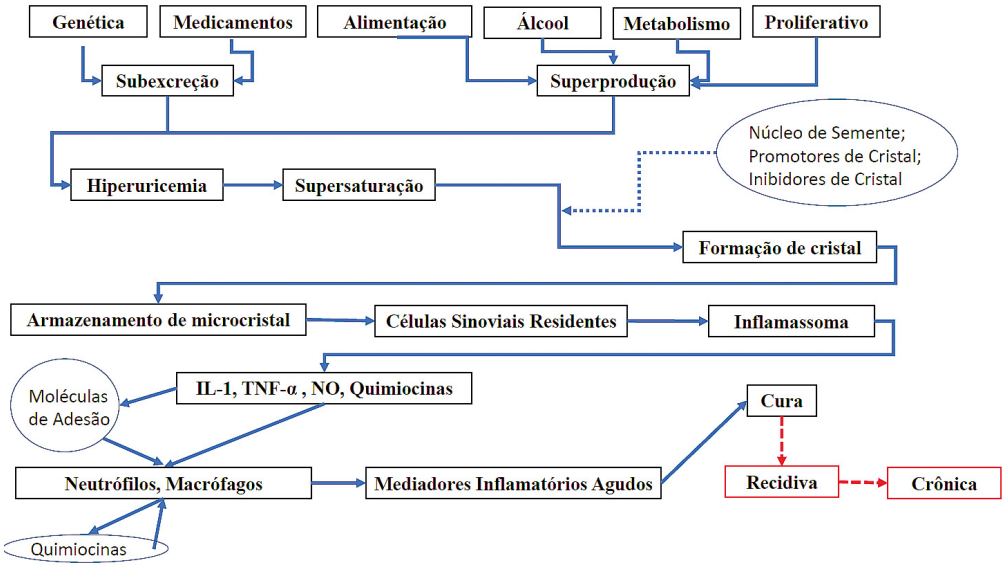


Figura 6: Resumo da Fisiopatologia da Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

O ataque agudo ocorre no momento em que os microcristais de urato interagem com células do hospedeiro, o que acarreta uma resposta inflamatória (HOCHBERG, 2016). Esse processo inflamatório depende de vários fatores para adquirir relevância clínica: tamanho do cristal formado, presença de proteínas e outras substâncias de revestimento e o tipo de célula que teve o primeiro contato. Na artrite gotosa aguda, a célula predominante no líquido sinovial é o neutrófilo, o qual, normalmente, não tende a estar presente em uma articulação saudável. Nesse tipo articular, por sua vez, o tipo celular fagocítico mais abundante será o macrófago (HOCHBERG, 2016). Contudo, outras células, como macrófagos residentes, fibroblastos sinoviais, células dendríticas, eosinófilos e mastócitos podem atuar na deflagração da inflamação. Para ocorrer a fagocitose pelos

neutrófilos, por exemplo, é preciso que os microcristais sejam liberados dos cristais maiores ou dos tofos.

A superfície dos cristais pode sofrer ligação a uma grande variedade de compostos, tais como lipídios, lipoproteínas e proteínas (IgG, por exemplo) e outros compostos por meio de ligações de hidrogênio e interações entre cargas elétricas (HOCHBERG, 2016). Por outro lado, pode haver a atuação do sistema complemento, tanto pela via clássica quanto pela via alternativa. Porém, a cobertura dos cristais por apolipoproteínas (apo), tais como a apo-B e apo-E, pode atuar de forma inversa aos efeitos pró-fagocíticos (via imunoglobulinas e sistema complemento), reduzindo-os, pois pode inibir a ativação de neutrófilos. Assim sendo, a deflagração da resposta inflamatória dependerá da resultante entre constituintes anti e pró-inflamatórios presentes na superfície dos cristais.

A interação entre fagócitos e os cristais é dependente da concentração do cristal e da reatividade de sua superfície, podendo ocorrer através de dois mecanismos. No primeiro, os cristais opsonizados sofrem fagocitose, com posterior fusão lisossômica e liberação de mediadores pró-inflamatórios. No segundo, provavelmente o mais usual, propriedades elétricas da superfície negativa do cristal permitem o estabelecimento de uma ligação cruzada entre proteínas de membrana dos fagócitos, ativando vias pró-inflamatórias, ou seja, o cristal interage com proteínas sinalizadoras da membrana (HOCHBERG, 2016).

No interior da célula de defesa, os cristais causam lesões na parede do fagossomo, causando a ruptura dessa estrutura, liberando seus conteúdos no interior celular. Esses induzem a ativação do inflamassoma NLRP. Esse será responsável pela conversão da prócaspase-1 em sua forma ativa, a caspase 1, a qual irá clivar a pró-IL-1b e a pró-IL-18 em suas formas ativas, promotoras de inflamação (HOCHBERG, 2016). Ademais, há uma sensibilização externa, iniciada a partir da transdução de sinais oriundos dos receptores de membrana do fagócitos e integrada por uma coordenada cascata envolvendo a fosforilação da tirosina-quinase e interconexão com segundos mensageiros. Por meio dessa via, há a ação sobre regiões gênicas promotoras de certos componentes, tais como citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, iNOS e metaloproteinases. Ademais, os cristais podem ativar vias de síntese da COX^{-}_{2} e da fosfolipase A_2, gerando prostaglandina E_2 e tromboxano A_2 nos fagócitos.

Em função da liberação de citocinas, há maior expressão de selectina-P e endotelina-1 (peptídeo modulador da migração de neutrófilos) pelas células endoteliais. Resumindo, os mediadores pró-inflamatórios contribuem para a

maciça migração de neutrófilos em direção aos cristais (HOCHBERG, 2016). Desse modo, os neutrófilos ligam-se ao endotélio vascular e realizam a diapedese, percorrendo os capilares sinoviais, passando pela matriz sinovial para, então, adentrarem na cavidade articular. No decorrer desse processo, contudo, é válido ressaltar que o deslocamento ocorre via gradiente quimiotático e que há a formação de uma resposta oxidativa e de degranulação contra os cristais.

Os neutrófilos englobam de forma ávida os cristais de MSU, os quais podem lesar sua membrana, permitindo que tanto os cristais como os conteúdos tóxicos do fagossomo (proteases, espécies reativas de oxigênio) sejam dispersos no citoplasma. Essa lise, por sua vez, pode permitir a interação dos cristais com o inflamassoma ou mesmo ocasionar a morte do neutrófilo, liberando conteúdos inflamatórios e lisossômicos no interior da articulação. Tal quadro é característico de pacientes com artrite gotosa aguda, em função dos quadros de febre e leucocitose, juntamente de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (HOCHBERG, 2016).

Mesmo em casos de não realização de intervenção clínica sobre a artrite gotosa aguda, na maioria dos casos, há curso de infecção autolimitada. O ataque clássico, após algumas semanas, pode curar-se de modo espontâneo. Isso é possível devido ao aumento da permeabilidade vascular, que permite a passagem de moléculas anti-inflamatórias do plasma (melanocortinas, apo-B, apo-E, TGF-ß e outros) para cavidade articular, cobrindo os cristais, reduzindo-se, assim, a ativação de células imunes. Em estágios mais tardios, os ninhos persistentes de cristais podem ser envelopados por uma resposta inflamatória crônica, gerando a formação de uma espécie de granuloma. Nele tem-se uma área de coroa de macrófagos diferenciados e células gigantes multinucleadas, circundadas por uma camada de tecido fibroso, junto de células imunes e citocinas pró-inflamatórias. Tal processo é responsável pela formação dos tofos, característicos da gota crônica (HOCHBERG, 2016).

8 – RESPOSTAS

a) Qual a influência do estado de saúde do paciente (sobrepeso, dislipidemia e hipertensão arterial) no quadro clínico de gota?

A síndrome metabólica (SM) representa um conjunto de fatores de predisposição, estando diretamente relacionada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes. Dentre os fatores têm-se: obesidade

abdominal ou central; dislipidemia (hipertrigliceridemia e/ou lipoproteína de alta densidade-colesterol [HDL] reduzida); hiperglicemia ou diabetes e pré-hipertensão ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) (SILVA *et al*., 2015). Vale evidenciar que o paciente em questão apresenta muitos dos fatores associados à síndrome metabólica, como evidenciado tanto na história clínica como no exame físico. Assim sendo, existem tentativas de se estabelecer critérios de diagnóstico para a SM, baseando-se no princípio de que seus componentes podem atuar de modo sinérgico ou aditivo, amplificando o risco cardiometabólico (SILVA *et al*., 2015). Alguns estudos apontam que, pelo fato do ácido úrico (AU) ser o principal antioxidante hidrofílico do organismo, uma vez que inibe a ação dos radicais livres sobre as moléculas orgânicas, o aumento desse biomarcador nos portadores de SM indicaria um mecanismo compensatório ao aumento do estresse oxidativo associado à síndrome metabólica (SILVA *et al*., 2015). A relação existente entre o excesso de triglicérides e ácido úrico reside no fato de que, para a síntese dos triglicerídeos existe grande necessidade de NADPH, e que a síntese de ácidos graxos no fígado estaria associada ao aumento da via da "Síntese de Novo" de purinas, acelerando, dessa forma, a síntese de AU. Além disso, existe relação entre o quadro de hipertensão arterial e ácido úrico, sobretudo pela atuação do AU em inibir a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), que por sua vez é um importante vasodilatador. Por fim, indicadores de adiposidade total (IMC e gordura corporal total) e em relação à adiposidade central (perímetro de cintura) apresentam, também, associação com concentrações de AU. Estudos indicam que indivíduos com IMC ≥ 25 kg/m² e menor índice de massa muscular possuíam maiores concentrações de ácido úrico. Nesse sentido, a leptina estaria atuando na indução de células endoteliais ao estresse oxidativo, acarretando o aumento de AU, por consequência (SILVA *et al*., 2015).

b) Qual a relação entre o estilo de vida do paciente (recorrente ingestão de álcool e má alimentação) com o quadro de gota?

Alimentos ricos em purinas, notadamente de AMP e GMP, como sardinhas, anchovas e outros frutos do mar; aves domésticas e carnes em miúdos (rim, fígado e moela); molhos e leguminosas (feijão, soja e ervilha) podem elevar os níveis de urato, uma vez que esse será o produto do metabolismo desses substratos (FEREIRA, 2017; NELSON, 2019). O paciente, na consulta, afirmou estar se alimentando de forma inadequada, o que pode estar associado ao maior consumo de alimentos ricos em purinas, que favorecem o quadro clínico apresentado. Também existem

evidências da associação entre a maior ingestão de alimentos ricos em frutose com o aumento das concentrações séricas de ácido úrico (MARTINS, 2013). Durante o metabolismo hepático da frutose, ela é fosforilada à frutose-1-fosfato por ação da enzima frutoquinase. Essa reação estimula a hidrólise do ATP, com subsequente aumento de AMP. Com a grande ingestão de frutose, há acúmulo de frutose-1-fosfato e uma diminuição da concentração de fosfato inorgânico. A baixa concentração de fosfato limita a formação de ATP, desse modo, o ADP ou o AMP resultantes desse metabolismo são catabolizados, levando à hiperuricemia. O excesso de etanol, via maior ingestão de bebidas alcoólicas, pode induzir a hiperuricemia por meio da diminuição da excreção e aumento da produção de ácido úrico. No metabolismo hepático, o etanol é primeiramente oxidado em acetaldeído, que será oxidado em acetato. O acetato será metabolizado em acetil-CoA e, durante essa conversão, o ATP é desfosforilado em AMP. Uma parte desse AMP pode entrar na via da degradação do nucleotídeo de adenina, levando à produção de urato (MARTINS, 2013). Além disso, no decorrer do metabolismo do etanol, há aumento dos níveis de lactato, que, a nível renal, condiciona uma redução da uricosúria. No caso da cerveja, além do álcool, há ainda grande concentração de purinas, em especial a guanosina, que favorece a hiperuricemia e o risco de gota.

c) Como ocorre o metabolismo do ácido úrico no organismo humano?

A excreção do ácido úrico ocorre através da urina e das fezes. Ele é classificado como um ácido fraco, sendo largamente encontrado como sua forma ionizada no pH fisiológico, o urato (PINHEIRO, 2008). Devido à elevada concentração de íons sódio no líquido extracelular, o urato acaba se ligando a ele, formando assim o urato monossódico (UMS) (HOCHBERG, 2016). Dessa forma, a elevada solubilidade do íon urato livre (cerca de 120 mg/dL) é substituída pela solubilidade mais reduzida do UMS (6,8 mg/dL) (HOCHBERG, 2016). O balanço da quantidade de íons urato no organismo (Figura 7) depende de três fatores: ingestão dietética, síntese endógena de purino nucleotídeos e taxa de excreção (PINHEIRO, 2008). O balanço inadequado do ácido úrico (AU) está atrelado aos quadros de hiperuricemia. Tais quadros clínicos podem ser ocasionados como consequência da redução da excreção de AU (hipoexcreção) ou do aumento da produção de AU (hiperprodução) (PINHEIRO, 2008). A ocorrência de anormalidades nas enzimas envolvidas na síntese de purino nucleotídeos é observada em uma pequena parcela dos hiperprodutores de AU (10%). As demais causas conhecidas de

hiperprodução são: *turnover* aumentado dos nucleotídeos, degradação acelerada de ATP, além da ingestão excessiva de purinas pela dieta (PINHEIRO, 2008). Nos líquidos corporais de caráter ácido, como na urina, há predomínio do ácido úrico (HOCHBERG, 2016). A solubilidade do AU é de cerca de 10 a 15 mg/dL no pH de 5, como encontrado na urina. Tal propriedade explica a formação de cristais e cálculos de AU no trato urinário, em contraste com os cristais de UMS depositados nas articulações, tofos, interstício renal e demais tecidos (HOCHBERG, 2016). Em condições fisiológicas, a produção de urato é equilibrada pela disponibilidade de AU através da excreção renal (equivalente a 2/3), junto da secreção de urato no intestino delgado, por meio da degradação do urato por bactérias intestinais (equivalente a 1/3) (HOCHBERG, 2016). Apesar de existir uma filtração glomerular quase completa do urato nos glomérulos renais, cerca de 90% do urato sofre reabsorção tubular renal final, o que reflete uma baixa depuração/Clearence (6% a 12% de plasma). No que tange ao manejo renal do AU, sua troca por outros íons é mediada por canais especializados e proteínas transportadoras localizadas na membrana luminal das células epiteliais do túbulo proximal, dentre as quais podem-se citar: URAT1 e GLUT9 para a absorção do ácido úrico; ABCG2, NPT1e NPT4 na excreção final de AU. O transporte de ácido úrico é dirigido pelo gradiente produzido pela troca de íon sódio-hidrogênio. Ademais, outros transportadores, como o OAT, têm sido considerados para o transporte de AU (HOCHBERG, 2016).

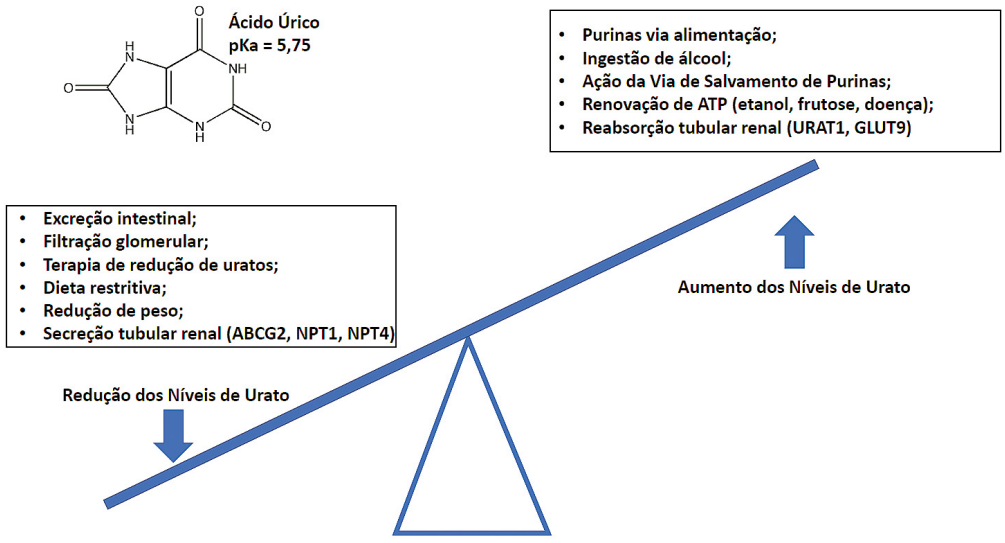


Figura 7: Balanço dos Níveis de Urato

Fonte: elaboração própria (2023).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

O padrão-ouro para o diagnóstico da gota é a observação de cristais de UMS na microscopia óptica de luz polarizada compensada, na qual os cristais apresentam birrefringência negativa (AZEVEDO *et al*., 2017). Tal fato pôde ser notado no exame realizado pelo paciente, no qual observam-se os cristais na forma de agulha, a partir da análise do líquido sinovial, o que confirma o diagnóstico. Além desse fator, nota-se no exame de radiografia anteroposterior dos pés do paciente um aumento do volume e da densidade de partes moles junto à 1ª articulação metatarsofalangeana, e na imagem da ultrassonografia em corte longitudinal do pé (ao nível da articulação metatarsofalangeana do 1º pododáctilo) evidencia-se o sinal do duplo contorno, característico, também, para o diagnóstico de gota (FERNANDES, 2017).

Na análise do hemograma, por sua vez, observa-se o número de leucócitos mais elevado, acima do normal (13.000/mm³), indicativo para o quadro de resposta inflamatória por parte das células de defesa. Isso, junto da deposição dos cristais de urato monossódico, acarreta lesão e inflamação tecidual, resultando nas dores intensas, inchaço (edema), vermelhidão (rubor) na articulação do pé e febre (37,5ºC), quadro característico de podagra. Além disso, é possível analisar o quadro de hiperuricemia, indicado pelo nível plasmático de ácido úrico acima de 7 mg/dL, pois níveis de urato no soro superiores a 6,8 mg/dL podem levar à precipitação, favorecendo a deposição dos cristais nas articulações e tecidos moles (AZEVEDO *et al*., 2017).

Pode-se dizer também que a própria história clínica do paciente direciona para o quadro clínico de artrite gotosa aguda, visto que o quadro clínico típico dessa condição inclui monoartrite aguda dolorosa no 1º metatarso, ou no joelho, o que confirma-se com o fato do paciente não ter apresentado histórico prévio desse tipo de dor articular, como também o fato do quadro estar localizado somente em uma articulação em especial. Por outro lado, as características do paciente como idade (49 anos), sobrepeso, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), grande ingestão de bebidas alcóolicas e má alimentação (possível ingestão de alimentos ricos em purina e/ou frutose) corroboram com o correto diagnóstico.

Vale destacar que o paciente possuía um IMC de 32 (kg/m²) e uma relação cintura-quadril (RCQ) de 1,2. Tal valor de IMC possibilita a classificação do paciente

no estado de obesidade (IMC ≥ 30) (BRASIL, 2004), mais especificamente de obesidade de classe 1 (OMS). Essa condição, por sua vez, está atrelada ao aumento de risco para o surgimento de complicações como pressão alta, diabetes, colesterol elevado, complicações cardiovasculares e outras (BRASIL, 2004). A RCQ ≥ 1 para homens está relacionada com um maior risco para doenças cardiovasculares, uma vez que reflete a aferição da localização da gordura corporal, sobretudo na região abdominal, sendo que nos adultos a forma de distribuição desse tecido adiposo tem relação direta com o risco de morbimortalidade (BRASIL, 2004).

Os níveis elevados de ácido úrico na urina (810 mg/dL) confirmam o quadro de hiperuricemia do paciente. Da análise dos níveis de creatinina e ureia, nota-se que os níveis estão nos intervalos de referência, o que indica que não houve prejuízo renal e, portanto, ainda não ocorreu, por exemplo, o quadro de nefropatia gotosa, no qual há deposição de cristais de UMS ou tofos no interstício medular renal, ocasionando complicações renais e consequentemente alteração dos marcadores de funcionalidade do órgão. Tal achado também confirma o quadro de artrite gotosa aguda, visto que lesões renais ocorrem após o estabelecimento do quadro de gota tofácea/crônica. Nesse sentido, o paciente encontra-se em um estágio anterior ao surgimento dos tofos, mais fácil de ser controlado.

Entretanto, é válido considerar que, caso o paciente não realizasse a terapia de redução de uratos (ULT) de forma adequada, seja através da utilização de drogas que atuam como inibidoras de enzimas envolvidas na via das purinas, seja pelo seguimento de uma dieta adequada (baseada em uma restrição alimentar quanto a purinas e frutose) e prática de exercícios físicos, seu quadro poderia se complicar. Esperar-se-ia uma evolução, por exemplo, para o quadro clínico de gota tofácea, ou mesmo para uma recorrência de episódios de crise dolorosa, em função da recidiva de reações inflamatórias frente à presença dos cristais de urato monossódico em outras articulações.

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

No que tange aos aspectos epidemiológicos, há sugestão de que a gota é uma doença prevalente, a qual vem aumentando sua incidência desde os anos 1970 (SANTOS, 2016). De forma geral, a epidemiologia varia de acordo com

fatores como idade e sexo, sendo mais frequente em homens (>90% dos casos) do que em mulheres (Figura 8), e tendo pico de incidência ao redor dos 40 anos, principalmente em indivíduos com sobrepeso/obesos, sedentários e etilistas crônicos. Nas mulheres, a gota tende geralmente a ocorrer após a menopausa. Nos adultos, a concentração de ácido úrico (AU) é, relativamente, maior nos homens em comparação às mulheres de mesma idade, sendo cerca de 1 a 1,5 mg/dL. Isso ocorre devido à ação dos hormônios estrogênicos, responsáveis por impulsionarem a excreção de urato, o que explica o aumento da incidência de gota no sexo feminino na fase pós-menopausa.

Na população em geral, a ocorrência de casos é de 0,2 a 0,35/1000 habitantes, com distribuição universal. Pode-se dizer que a incidência é diretamente proporcional aos níveis séricos de monourato de sódio (UMS), havendo uma incidência anual de 5% em indivíduos com mais de 9 mg/dL. Ademais, no Brasil, há certa carência de estudos epidemiológicos nessas áreas (AZEVEDO *et al*., 2017). A prevalência da gota nos EUA, entre 2007 e 2008, foi estimada em 3,9%, o que representaria cerca de 8,3 milhões pessoas, atingindo na grande maioria os homens (5,9% dessa população), enquanto nas mulheres a incidência foi de cerca de 2% (SANTOS, 2016).

Idade	Homens: 25 a 50 anos
	Mulheres > 60 anos
Sexo	M / F - 2 a 7 / 1
Raça	Maior em Brancos
	Menor em Negros e Outras
Geografia	No Brasil: Maior Parte no Sudeste e Sul; Menor parte no Norte e Nordeste.
	No Mundo: Maior Parte na Europa e América do Norte; Menor Parte África e Ásia.

Figura 8: Epidemiologia da Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

A razão para o aumento no número de casos de gota, apesar de não se encontrar totalmente esclarecida, pode estar associada a alguns fatores como: o estado de hiperuricemia, ingestão de álcool, IMC elevado e elevada pressão arterial (AZEVEDO *et al*., 2017).

O aumento dos níveis plasmáticos de ácido úrico (hiperuricemia) está diretamente atrelado ao desenvolvimento do quadro clínico de gota, uma vez que 10% dos pacientes com hiperuricemia desenvolvem gota e 90% dos pacientes com gota têm elevadas concentrações de AU (AZEVEDO *et al*., 2017),

como pôde ser compreendido no estudo Framingham. Sabe-se também que estados de sobrepeso e obesidade podem acarretar uma maior produção endógena de AU, além de apresentarem menor excreção renal de ácido úrico (MIRANDA, 2015).

O risco relativo da incidência de gota é de cerca de 1,95 em homens com IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2, comparado com o risco relativo de 1,0 quando o IMC encontra-se no intervalo entre 21 e 22,9 kg/m^2. Situação análoga pode ser observada quando o IMC é superior a 35 kg/m^2, na qual se encontra risco relativo de 2,97 (AZEVEDO *et al*., 2017). Por outro lado, o aumento do consumo de alimentos ricos em frutose (refrigerantes e doces) e purina (carnes vermelhas, frutos do mar e peixes) também é responsável pelo aumento dos níveis de AU, sendo um fator de predisposição para o desenvolvimento do quadro clínico (SANTOS, 2016; AZEVEDO *et al*., 2017). Contrariamente, indivíduos que apresentam maior ingestão de derivados do leite (laticínios), café e vitamina C têm menor risco de adquirir gota (SANTOS, 2016; AZEVEDO *et al*., 2017).

10.2 – Avanços

No que tange aos avanços no tratamento da gota, é importante avaliar que muitos medicamentos ainda não foram aprovados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), estando restritos ao mercado estrangeiro, o que dificulta sua utilização no âmbito nacional. Além disso, certos fármacos apresentam valores superiores em comparação a outros, o que atua como fator limitador para sua utilização, em função da necessidade de importação. No contexto do desenvolvimento de novos fármacos nos últimos anos, destaca-se tanto o Febuxostate como a Pegloticase (SANTOS, 2016). O primeiro é um forte inibidor da xantina oxidase, que não é análogo à purina. A Pegloticase, por sua vez, é uma uricase recombinante de mamíferos, responsável pela conversão do urato em alantoína. Vale destacar que o aprimoramento dos dispositivos tecnológicos utilizados nos exames de imagem e ultrassonografia tende a auxiliar no diagnóstico do quadro clínico de gota. Por fim, acredita-se que, futuramente, exista uma grande oportunidade para o mercado brasileiro no que tange ao tratamento para gota, em especial para os usuários do SUS (Sistema Único de Saúde) e sistemas privados de saúde, tendo em vista a possível aprovação pela Anvisa, fornecendo maiores possibilidades de tratamento.

10.3 – Quando Suspeitar?

• História clínica favorável: monoartrites sucessivas; acometimento da podagra; sexo masculino; idade superior aos 40 anos; histórico familiar de gota e urolitíase (CECIN, 2015);
• Hiperuricemia (≥ 6,8 mg/dL) (HOCHBERG, 2016);
• Presença de cristais de monourato de sódio no líquido sinovial ou mesmo em agregados, formando tofos, identificados via coleta de sinóvia (CECIN, 2015; HOCHBERG, 2016);
• Quadro radiográfico sugestivo, principalmente cistos e erosões em saca-bocado (CECIN, 2015);
• Pacientes portadores de quadros atrelados à síndrome metabólica (diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade) (CECIN, 2015);
• Não realização de uma dieta alimentar balanceada, atrelada à maior ingestão de bebidas alcoólicas (sobretudo cervejas), alimentos ricos em frutose e em purinas (carnes e frutos do mar) (CECIN, 2015);
• Não realização de atividades físicas regulares;
• Uso de medicamentos que influenciam no balanço de ácido úrico.

11 – CLÍNICA

Abaixo estão representados o diagnóstico (Figura 9), o mecanismo de ação de medicamentos utilizados no tratamento (Figura 10), os objetivos do tratamento (Figura 11) e o diagnóstico diferencial (Figura 12) da gota.

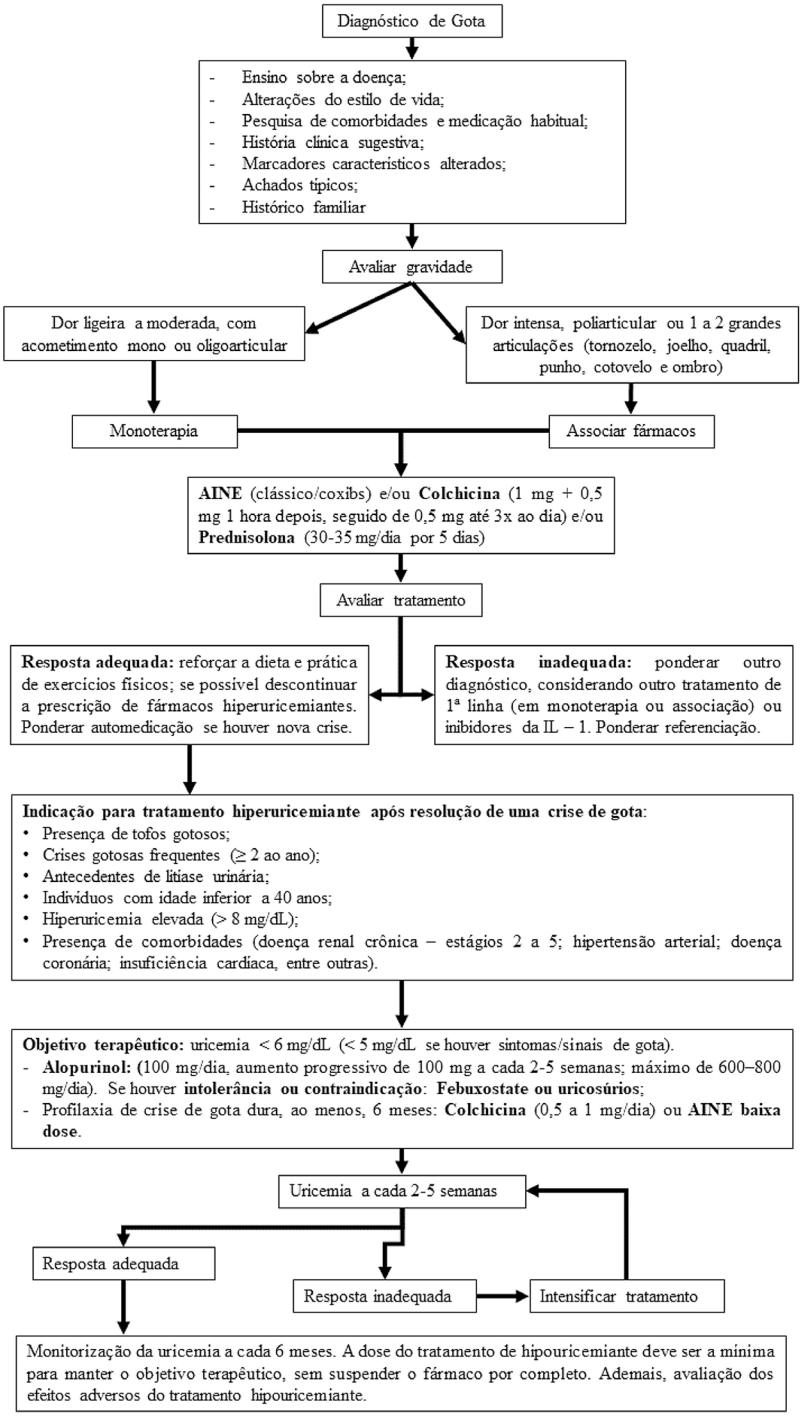


Figura 9: Diagnóstico e Monitoramento de Pacientes com Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

Fármaco	Mecanismo de Ação
AINEs	Atuam por inibição da enzima cicloxigenase (COX), responsável por catalisar a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. Em função da intensidade das crises dolorosas, podem ser administrados nas dosagens máximas. Vale lembrar que, em razão da toxicidade renal e cardiovascular desses medicamentos, sua utilização deve ser cuidadosamente avaliada e individualizada.
Colchicina	Interfere diretamente na atividade dos neutrófilos, visto que impede a diapedese, a mobilização e a degranulação lissosomal, não liberando substâncias pró inflamatórias e agentes quimiotáxicos. Além disso, a Colchicina inibe a formação do inflamassoma NLRP3, evitando a liberação de citocinas inflamatórias (IL-1 e IL 18) induzidas por cristais de ácido úrico.
Alopurinol/Oxipurinol (Metabólito Ativo)	Alopurinol, quanto seu principal metabólito ativo, o Oxipurinol, são inibidores não específicos da hipoxantina oxidase, e da xantina oxidase, respectivamente.
AIEs (Anti-inflmatórios Esteroides)	Têm diversos efeitos na supressão da resposta inflamatória, como supressão de resposta imune; inibição de prostaglandinas e leucotrienos; inibição direta de fatores de transcrição pró-inflamatórios e inibição de citocinas (IL- 1, IL- 6, IL- 8 e TNF-α). Também agem positivamente sobre genes para fatores anti-inflamatórios, envolvendo bloqueadores da fosfolipase A2.
Febuxostate	Inibidor da XO derivado de ácido tiazolocarboxílico altamente específico. Inibe seletivamente tanto a forma oxidada, como reduzida da xantina oxidase, por mecanismos competitivos e não competitivos.
Agentes Uricosúricos (Probenecida, Benzobromarona, Sulfinpirazona)	Ácidos orgânicos fracos, cujo principal efeito é aumentar a excreção renal de ácido úrico, por meio da inibição de transportadores de ânions no túbulo contorcido proximal, os transportadores URAT1, responsáveis pela reabsorção de urato. Tais drogas aumentam consideravelmente a concentração de ácido úrico nos ductos coletores, levando a uma predisposição a formação de cálculos.

Figura 10: Mecanismo de Ação dos Medicamentos Contra a Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

Manejo	Objetivo	Conduta
Crise (Aguda)	Alívio da dor; Redução da inflamação; Restaurar a capacidade da articulação.	Anti-inflamatórios não hormonais; Corticosteroides; Colchicina; Considerar associação de fármacos se dor persistente ou acometimento poliarticular.
Crônica	Prevenção de novas crises;	**Terapia de redução de uratos (ULT)** - Alopurinol, Febuxostate, Agentes Uricosúricos, Uricases recombinantes;
	Diminuição dos níveis de ácido úrico;	**Orientar sobre fatores de risco não modificáveis** (idade, etnia, gênero) e **modificáveis** (hiperuricemia, obesidade, HAS, dislipidemia);
	Redução da concentração de cristais de ácido úrico.	**Mudança de estilo de vida** (redução de massa corpórea, do consumo de bebidas alcoólicas, de alimentos ricos em purina e frutose).

Figura 11: Objetivos do Tratamento na Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

Aspectos	Gota Articular Aguda	Pseudogota	Artrite Reumatoide
Incidência por Sexo (M/F)	15 para 1	2 para 1	1 para 2 ou 3
Idade do Início da Moléstia	25 a 60	Acima de 50	25 a 50
Início do Ataque	Abrupto	Abrupto ou gradual	Geralmente insidioso
Articulações Envolvidas	Metatarsofalangeana do grande dedo, tornozelo, joelho e punho	Articulações grandes	Principalmente joelhos, coluna vertebral e articulação interfalangeana dos dedos
Número de Articulações Envolvidas	Geralmente monoarticular no 1º ataque, mas depois pode ser múltipla e migratória	Geralmente monoarticular	Múltipla e migratória
Aparência das Articulações	Edema periarticular, eritema da pele e efusão da articulação	Edema periarticular marcante, eritema da pele e efusão da articulação	Edema periarticular com efusão articular
Sinais Especiais	Tofos em 30%, sendo mais comum na borda externa do pavilhão da orelha e bolsa olecraniana, contendo cristais de urato	Pseudotofos em pequena porcentagem	Articulações fusiformes dos dedos, nódulos subcutâneos em 10 a 15%
Atrofia Muscular	Ausente	Ausente	Geralmente presente, pode ser marcante
Sintomas	Febre moderadamente alta	Febre em baixo grau	Ausente
Curso	Progressivo, no geral	Geralmente progressivo	Geralmente progressivo, anquiloso e deformidades como últimos sintomas

Continua...

Figura 12: Continuação.

Aspectos	Gota Articular Aguda	Pseudogota	Artrite Reumatoide
Curso	Progressivo, no geral	Geralmente progressivo	Geralmente progressivo, anquiloso e deformidades como últimos sintomas
Caráter da Dor	Severa, durando poucos dias	Severa, durando poucos dias, seguido de período de completa remissão	Geralmente suave, aliviada por repouso, contínua por meses, sem remissão marcante
Resposta à Colchicina	Geralmente dramática	Geralmente sem defeito	Sem resposta
Ácido Úrico (Sangue)	Geralmente elevado	Elevado em 25% dos casos	Geralmente normal
Hemograma	Leucocitose	Leucocitose	Leucócitos com anemia secundária
Taxa de Sedimentação	No geral elevada	Normal	Acelerada consideravelmente
Reação Sorológica	Negativa	Negativa	Teste positivo de aglutinação
Líquido Sinovial	Turvo, células aumentadas, cristais de urato	Cristais de pirofosfato de cálcio	Turvo, células aumentadas e proteínas
Radiologia Óssea	Inicialmente normal, estreitamento do espaço articular, áreas císticas na epífise posteriormente	Calcificação das estruturas fibrocartilaginosas	Estreitamento sombreado do espaço articular, rarefação de epífises

Figura 12: Diagnóstico Diferencial da Gota

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AZEVEDO, V. F. *et al*. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **Rev. Bras. Reumatol**., São Paulo, v. 57, n. 4, p. 346-355, agosto de 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000400346&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 de jan. 2021.

BRASIL. **Vigilância alimentar e nutricional –** Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

CECIN; H. A.; XIMENES, A. C. **Tratado Brasileiro de Reumatologia**. São Paulo: Atheneu, 2015.

CHALÈS, G.; COIFFIER, G.; ALBERT, J. D. Gota. **EMC** - Aparato Locomotor, v. 50, Issue 4, p. 1-21, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286935X17872245>. Acesso em: 4 de fev. 2021.

COBRALT – Comitê Brasileiro das Ligas do Trauma. **O Que é Trauma?** Disponível em: <https://cobralt.com.br/o-que-e-trauma/>. Acesso em: 30 de abr. 2021.

DRAKE, R. L.; VOGL, A. W.; MITCHELL, A. W. M. **Gray's Anatomia para Estudantes**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

FERNANDES, E. A. *et al*. Aspectos relevantes do diagnóstico e seguimento por imagem na gota. **Rev. Bras. Reumatol**., São Paulo, v. 57, n. 1, p. 64-72, fev. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000100064&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 3 de fev. 2021.

FERREIRA, L. T. R. **Tratamento farmacológico e não farmacológico da gota: uma revisão**. 2017. 38p. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité/PB, 2017. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/7130:. Acesso em 31 de jan. 2021.

FULLER, R. **Manual de reumatologia para graduação em medicina**. 2007. 1. ed. Campinas: Editora Pontes.

GUIMARÃES, F. M. G. Tratamento da gota na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade**, v. 12, n. 39, p. 1-8, 2017. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1445>. Acesso em 1 de mai. 2021.

HECKLER, A. M.; WUST, B. U.; BONA, L.; KS, O. T. B. Gota: uma revisão da literatura. **Rev Interd Ciên Saude Biol**., v. 1, n. 1, p. 52-64, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/326964346_Gota_uma_revisao_da_literatura>. Acesso em 31 de jan. 2021.

HOCHBERG, M. C. **Reumatologia**. SALLES, A. D. (Trad.). Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO J. **Histologia básica, texto e atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2013.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular**: uma introdução à patologia. NASCIMENTO, A. P. do. *et al.* (Trad.). Rio de Janeiro: EIsevier, 2008.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran **– Patologia**: Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MALLAT, S. G.; AL KATTAR, S.; TANIOS, B. Y.; JURJUS, A. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. **Current hypertension reports**, v. 18, n. 10, p. 1-6, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-016-0684-z>. Acesso em: 06 de fev. 2021.

MARTINS, J. *et al*. Estratégias para Intervenção Nutricional na Hiperuricémia e Gota. **Nutrícias**, Porto, n. 19, p. 28-31, dez. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182723020130004000006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 5 de fev. 2021.

MURRAY, R. K. *et al*. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PINHEIRO, G. R. C. Revendo a orientação dietética na gota. **Rev. Bras. Reumatol**., São Paulo, v. 48, n. 3, p. 157-161, junho 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042008000300005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 6 de fev. 2021.

SANTOS, F. D. Gota: uma revisão. **Revista Médica da UFPR**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/46382/pdf>. Acesso em: 27 de jan. 2021.

SILVA, H. A. da. *et al*. Relação entre ácido úrico e síndrome metabólica em uma população com risco cardiometabólico. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 202-

208, junho 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000200006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 de fev. 2021.

TOY, E. C.; SEIFERT JUNIOR, W. E.; STROBEL, H. W.; HARMS, K. P. **Casos clínicos em** bioquímica: Lange. 3. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2016.

Tema Central: Lipídeos

Caso 12

Rabdomiólise

Elaboração: Brenda Araujo Salvador Vidal

Revisão: Rafael Faria de Souza

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

A.O.B., feminino, 61 anos.

Anamnese

A.O.B foi levada pelo filho ao pronto-socorro do HUFLA apresentando dispneia grave, relatando dor muscular, principalmente nas pernas e no quadril, sem conseguir andar e com urina escura.

História Clínica Pregressa

A.O.B, feminino, 61 anos, dona de casa e diarista, diabética tipo 2 há 11 anos, HAS há 14 anos e possui dislipidemia mista.

Há um mês e meio foi ao PSF para o retorno de uma consulta de rotina com os resultados dos seus exames, como os níveis de colesterol ainda estavam altos, o médico aumentou a dose de sinvastatina de 40mg para 80mg.

Os familiares relataram que há nove dias sofreu queda do mesmo nível, piorando uma dor muscular já pré-existente há mais dias nas pernas e no quadril. No entanto, ocorreu piora progressiva levando a uma dificuldade de deambulação.

Medicamentos utilizados

Hipertensão:

Losartana 50 mg 12/12h

Diabetes:

Insulina NPH: Manhã 24UI/ Noite 12 UI
Glibenclamida 5mg: 1xdia pela manhã
Metformina 850mg 3x/dia

Hipercolestolemia:

Sinvastatina: 80mg/d à noite

Hipertrigliceridemia:

Fenofibrato: 200mg/d à noite

Exame físico:

- Mau estado geral e torporosa;
- Pressão arterial (PA): 158 x 108mmHg;
- Frequência cardíaca (FC): 39 batimentos por minuto;
- Frequência respiratória (FR): 35 incursões por minuto;
- Edema de membros inferiores ++/4+;
- Peso: 69,2 kg;
- Altura: 1,62;
- Índice de massa corporal: 26,4 kg/cm^2.

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

- Compreender a estrutura geral e metabolismo dos lipídeos;
- Identificar o metabolismo lipídico no mapa metabólico.

2.2 – Objetivos específicos

- Reconhecer os principais pontos de intervenção terapêutica farmacológica nas doenças decorrentes de alterações metabólicas;
- Entender de que forma a estatina se relaciona com o metabolismo lipídico;
- Compreender a fisiopatogênese da rabdomiólise.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

- Logo na admissão no pronto-socorro alguns exames laboratoriais foram solicitados:
- Hemograma: Hematócrito: 32,5%; Hb: 11,1 g/dL; Leucócitos: 24.500mm^3; Bastões: 10%; Plaquetas: 286.000mm^3.

• Ureia: 406 mg/dL; Creatinina: 8,98 mg/dL; AST: 372 U/L; ALT: 38 U/L; Glicose: 174 mg/dL; CPK: 16.000U/L; Potássio: 8,1 mEq/L; Ácido úrico: 9,25 mg/dL; Mioglobina: 110mcg/L.
• Fita urinária: pH= 8; Glicose= negativo; Bilirrubinas= negativo; Proteínas= +; hemácias= 4+.

Após análise dos exames laboratoriais e solicitação de ECG devido ao alto potássio, a paciente foi encaminhada para o hospital da cidade, onde foi imediatamente internada para tratamento.

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e metabolismo

• Metabolismo de proteínas e lipídeos;
• Lipoproteínas Plasmáticas.

4.2 – Histologia

• Célula muscular;
• Tecido muscular;
• Tipos de fibras musculares.

4.3 – Fisiopatologia

• Função renal.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 1 é representada a síntese do colesterol.

6 – PERGUNTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica?
b) Quais as principais manifestações clínicas comumente presentes no quadro?
c) Há alterações nos resultados dos exames? Justifique-as.

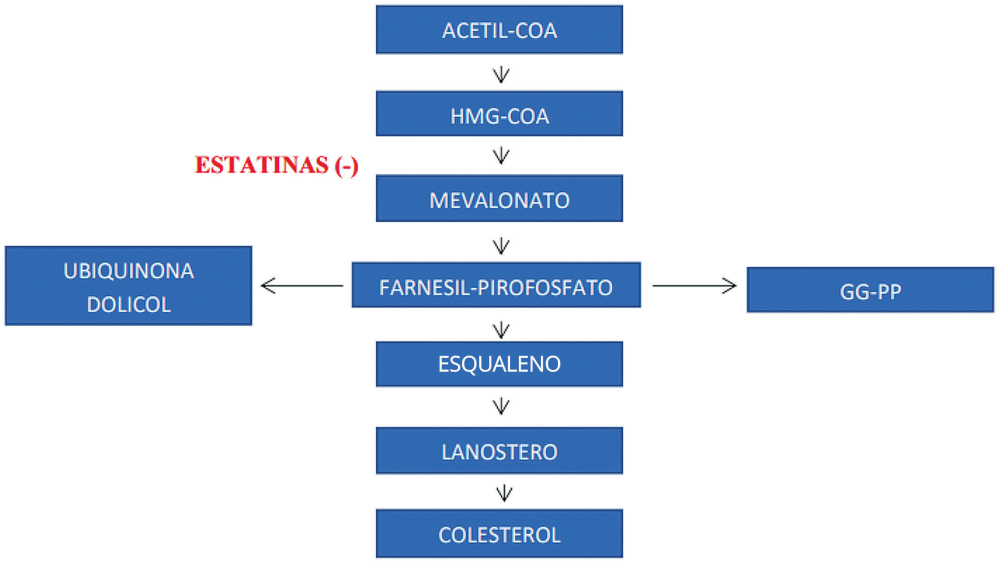


Figura 1: Síntese do colesterol

Fonte: elaboração própria (2023).

7 – FISIOPATOLOGIA

Nas últimas décadas, com o surgimento revolucionário das estatinas, seguido de sua prescrição em massa ao redor do globo, foi registrado um número crescente de casos de rabdomiólise associados à mesma, os quais muitos levaram ao óbito. Desse modo, cabe entender de que forma a estatina causa a rabdomiólise. Porém, antes disso, devemos compreender o mecanismo de ação das próprias estatinas.

As estatinas são agentes hipolipemiantes, que reduzem os níveis de colesterol plasmáticos, sendo assim, associados a uma expressiva diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular para pacientes em prevenção primária ou secundária de doença coronariana (CAMPO, 2007).

As estatinas agem por meio da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutarilCoA-redutase (HMG-CoA redutase), através da afinidade desses fármacos com o sítio ativo da enzima, configurando assim uma inibição reversível e competitiva com o substrato HMGCoA (CAMPO, 2007).

Essa propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico inibe os primeiros passos da biossíntese de colesterol. Assim, há uma brusca redução da síntese e, consequentemente, da concentração de colesterol

intracelular, o que estimula o aumento dos receptores dessas lipoproteínas na membrana plasmática celular por um processo de *up-regulation*. Dessa forma, há aumento na captação de tais moléculas pelas células, reduzindo seus valores plasmáticos (CAMPO, 2007).

A partir desse prisma inicial acerca da ação das estatinas no organismo, e tendo em vista os casos de rabdomiólise associados ao uso do medicamento e os estudos feitos sobre a questão, constata-se que a rabdomiólise é um possível efeito colateral do uso de estatinas.

Um posicionamento conjunto entre American College of Cardiology/ American Heart Association definiu quatro formas sindrômicas de acometimento muscular causado pelas estatinas: a miopatia, definida como qualquer desconforto muscular; a mialgia, quando a dor muscular não se acompanha de elevação da enzima creatinofosfoquinase (CPK); a miosite, quando os sintomas musculares se associam com aumento da CPK e a rabdomiólise, quando há importante elevação da CPK (usualmente mais que 10 vezes o limite superior da normalidade) associada com aumento da creatinina sérica, mioglobinúria (urina marrom) e insuficiência renal aguda (MAGALHÃES, 2005; PASTERNAK *et al*., 2002). A rabdomiólise é a condição mais grave e mais estudada.

A rabdomiólise consiste em necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação. A severidade dos casos varia desde elevações enzimáticas leves sem mialgia, assim como dores musculares sem elevações enzimáticas, até casos severos de insuficiência renal aguda e óbito. Além da estatina, a rabdomiólise pode ser causada por politrauma, exercícios físicos extenuantes, doenças metabólicas, viroses, toxinas ou induzidas por outras drogas (GAMA *et al*, 2005).

O diagnóstico de rabdomiólise baseia-se no aumento das enzimas musculares. A CPK pode estar bastante elevada, acima de 100.000 IU/L. A elevação sérica das aminotransferases devido ao dano muscular é frequente e pode ocorrer em 0,5 a 2% dos casos, sendo dose dependente. O diagnóstico de rabdomiólise também pode ser confirmado por biópsia muscular. O aspecto histopatológico se caracteriza por perda do núcleo e das estrias musculares do miócito sem a presença de infiltração de células inflamatórias (GAMA *et al*, 2005).

O mecanismo exato para explicar a relação causal entre estatinas e rabdomiólise não se encontra ainda completamente elucidado na literatura, mas estudos trouxeram à tona várias hipóteses, dentre quais algumas se destacam.

Porém, todas partem pelo mesmo princípio de que os efeitos adversos do uso da droga é, justamente, o seu mecanismo de ação, ou seja, a inibição da síntese de moléculas dependentes de HMG-CoA redutase.

Assim, tendo em vista esse caráter de toxicidade muscular das estatinas, que leva a rabdomiólise e miopatia, os mecanismos que afetam a função mitocondrial e a homeostasia do cálcio são as hipóteses que ganharam mais embasamento e notoriedade.

Como dito anteriormente, o uso de estatina impede a formação de mevalonato, que além de ser precursor do colesterol, é também de todos os isoprenoides e esteroides do corpo humano. Essa via, então, produz intermediários isoprenoides, especialmente o farnesilpirofosfato (F-PP) e o geranilgeranilpirofosfato (GG-PP), que estão envolvidos na sinalização celular e nos processos de proliferação. Além disso, o F-PP é precursor de uma molécula muito importante, a ubiquinona, que é um transportador de elétrons da mitocôndria. Dessa forma, percebe-se que com o uso de estatinas pode haver impedimento da proliferação celular pela falta dos isoprenoides e problemas na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (SANTOS, 2010).

A ubiquinona age na mitocôndria como um carreador de elétrons na fosforilação oxidativa (Figura 2), assim, sua deficiência pode levar a mudança na cadeia respiratória mitocondrial, que pode causar alterações de funções cardíacas e musculares por dano, já que há diminuição do aporte energético. Entretanto, a associação da diminuição dos níveis de ubiquinona intracelular com a toxicidade muscular causada por estatinas não está clara. Por outro lado, os vários estudos deixam explícita a diminuição de produtos da via do mevalonato (F–PP, GG– PP, mevalonato) como responsáveis pelas miopatias associadas ao tratamento com esses fármacos (SANTOS, 2010).

Em relação ao cálcio, foi constatado que as estatinas induzem oxidação de grupos tiol de proteína (Figura 3). Tais fatores levam a uma descarga mitocondrial de cálcio e despolarização da respectiva membrana. Além disso, a alteração na homeostasia do cálcio pode ser causadora de dano muscular independentemente da função mitocondrial, haja vista a função chave do cálcio nos processos de contração muscular, em que ele é o responsável pela ativação do citoesqueleto, além de funcionar como um sinal elétrico para sua própria liberação (SANTOS, 2010).



Figura 2: Possível relação da ação da estatina com a função da ubiquinona

Fonte: elaboração própria (2023).



Figura 3: Estatinas e efeito no cálcio intracelular

Fonte: elaboração própria (2023).

Outro importante fenômeno de lesão celular causado pelas estatinas é a indução de apoptose pela liberação do Citocromo C da mitocôndria (Figura 4). A família Rho é formada por 12 pequenas proteínas G que desempenham função dinâmica na célula. A Rho A regula positivamente a expressão de Bcl-2, enquanto as estatinas lipofílicas a regulam negativamente, pela inibição da isoprenilação de Rho A. A família Bcl-2 inclui proteínas como a Bcl-XL e a Bcl-2, que impedem a liberação do citocromo C, e assim são fatores antiapoptóticos. Outras proteínas que favorecem a liberação deste citocromo, como a Bax, a Bak, a Bid e a Bad são fatores pró-apoptóticos. Dessa forma, fica claro que, com a ação do medicamento, há redução de Bcl-2, com consequente aumento da relação dos fatores pró-apoptóticos sobre os antiapoptóticos, que liberam o Citocromo C, induzindo a formação do apoptossomo, gerando a apoptose (SANTOS, 2010).

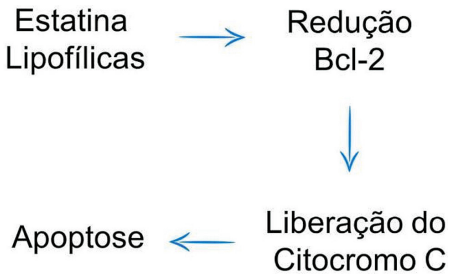


Figura 4: Estatinas e indução de apoptose

Fonte: elaboração própria (2023).

Tendo em vista que a reposição de alguns produtos da via do colesterol evita os efeitos tóxicos das estatinas às células musculares, percebe-se, mais uma vez, que o efeito tóxico das estatinas ocorre devido à própria inibição da HMG-CoA redutase, a qual suprime outros mecanismos celulares indiretamente, e não por um mecanismo não relacionado com a via do mevalonato. O fato de estatinas muito diferentes estruturalmente causarem efeitos similares no músculo esquelético fundamenta mais ainda a hipótese.

Cabe ressaltar, no entanto, que o mecanismo da ubiquinona é o mais bem configurado e estudado, e que as implicações musculares são as mais bem conhecidas, porém não únicas. As estatinas também apresentaram efeitos indesejados no fígado e no tecido nervoso.

O efeito adverso mais observado no fígado é a elevação das transaminases hepáticas por dano nos hepatócitos. Teoriza-se que esse dano seja devido a apoptose induzida pelas estatinas lipofílicas. O processo de apoptose ocorre pelos mecanismos já explicados nos miócitos e também pelo estímulo de caspase-3, caspase-9 e caspase-8, feito, sobretudo, pela sinvastatina. A suplementação de ubiquinona e mevalonato garantiu um efeito citoprotetor às células hepáticas, mas podendo também reverter o efeito farmacológico das estatinas (SANTOS, 2010).

8 – RESPOSTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica?

Rabdomiólise induzida por uso de estatina.

b) Quando suspeitar da doença? Quais suas principais manifestações clínicas?

Inicialmente, é válido destacar que os quadros de rabdomiólise induzida por uso de estatina são majoritariamente dose-dependentes, dentre os quais a maioria dos casos reportados em artigos ocorrem com doses acima de 40 mg/dia de estatinas como a sinvastatina. Os sintomas mais apresentados incluem fraqueza e dor muscular, principalmente na musculatura proximal. Outras manifestações são incapacidade de deambulação, urina escura, fadiga, náuseas, mal-estar geral, dispneia, hipersensibilidade muscular e flacidez nos músculos. Já a urina escura descrita popularmente como "cor de chá", de cor castanho-avermelhada, decorre da mioglobinúria, isto é, excreção da mioglobina que é liberada devido à lesão muscular.

A rabdomiólise pode ser desencadeada por uma lesão renal prévia. Nos pacientes com excreção renal prejudicada, há acúmulo da estatina e seus metabólitos, aumentando o risco de lesão muscular.

Ainda, a rabdomiólise pode, também, causar um quadro de Injúria Renal Aguda (IRA). A mioglobina liberada com o dano muscular na rabdomiólise lesa as células dos túbulos proximais e o filtrado glomerular pode atravessar as paredes tubulares no nível das lesões, provocando edema intersticial no parênquima renal. O edema pode causar colabamento de outros túbulos, prejudicando o fluxo normal do filtrado glomerular.

A necrose e a inflamação muscular levam ao acúmulo de volumes nos compartimentos musculares alterados, causando uma hipovolemia. Pode-se desencadear assim uma isquemia renal e obstrução tubular pelos cilindros pigmentados e ferro livre, e como consequência há uma Insuficiência Renal Aguda.

O principal achado clínico característico da rabdomiólise decorre do aumento das enzimas musculares no plasma liberados pelo dano muscular, caracterizando o diagnóstico. A CPK (Creatinofosfoquinase) pode estar muito elevada, acima de 100.000 UI/L. E, ainda, as aminotransferases presentes normalmente nas células musculares, AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase, também conhecido por TGP), podem apresentar uma elevação sérica em 0,5 a 2% dos casos de rabdomiólise decorrente das estatinas (GAMA, *et al*., 2005).

Evidencia-se ainda a presença de cilindros pigmentados no parcial de urina, que são formados pela adesão da mioglobina liberada pela lesão muscular.

As manifestações da paciente A.O.B. do caso clínico apresentado, como dor muscular, incapacidade de caminhar e dispneia grave, confirmam a suspeita de rabdomiólise.

c) Há alterações nos resultados dos exames? Justifique-as. Outros exames laboratoriais poderiam ser solicitados?

• Ureia: 406 mg/dL. (8 a 20 mg/dL): Déficit da função renal (MARSHALL *et al*, 2016);
• Creatinina: 8,98 mg/dL. (0,7 a 1,3 mg/dL): Pela lesão muscular que libera creatina, que é convertida em creatinina no meio extracelular (MARSHALL *et al*, 2016). Na rabdomiólise os níveis de creatinina aumentam cerca de 2,5 mg/dia (GAMA *et al*., 2005);
• AST: 372U/L. (0 a 35 U/L) /ALT: 38 U/L. (0 a 35 U/L): Lesão de células musculares (MARSHALL *et al*, 2016);
• Glicose: 174 mg/dL: Pela Diabetes Mellitus e estado de estresse metabólico da paciente (MARSHALL *et al*, 2016);
• CPK: 16.000U/L, (30 a 170 U/L): Necrose ou regeneração muscular (MARSHALL *et al*, 2016);
• Ácido úrico: 9,25 mg/dL (2,5 a 8 mg/dL): Pela liberação de nucleosídeos pelos músculos lesados e da sua posterior metabolização hepática em purinas (RAPOSO, 2002);
• Potássio: 8,1 mEq/L. (3,5 a 5 mEq/L): É liberado pelas células musculares lesadas e potenciada pela diminuição de eliminação renal e pela acidose metabólica. (RAPOSO, 2002);
• Hemograma com Leucocitose: Pelo trauma e/ou possível infecção. (MARSHALL *et al*, 2016);
• Mioglobina: 110 mcg/L: Liberado pela lesão dos miócitos. A mioglobina também prejudica o funcionamento renal por obstrução tubular direta, mecanismos oxidativos e efeitos vasoconstritores;
• Fita Urinária:

Coloração amarronzada: Presença de mioglobina devido à rabdomiólise;
Glicose= negativo: Glicemia menor que 174 mg/dL;
Bilirrubinas= negativo;
Proteínas= + e Hemácias= 4+: Possíveis indicadores de lesão glomerular (MARSHALL *et al*, 2016).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 são apresentadas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de rabdomiólise.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na rabdomiólise.

Sinal Clínico	Resultado Laboratorial	Alteração Metabólica
Mialgia	Elevação de CPK, Creatinina, AST	Necrose muscular
Urina Escura	Cilindros pigmentados no parcial de urina	Excreção de mioglobinas na urina pela lesão muscular

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA

Uso de Estatina

No Brasil, não se encontram muitos trabalhos e pesquisas que evidenciam o número de prescrições de estatinas. Porém, de acordo com o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2017, a Sinvastatina foi o 16º princípio ativo mais comercializado e teve entre 25 e 50 milhões de apresentações comercializadas. Já a Rosuvastatina Cálcica apresentou uma quantia entre 10 e 25 milhões de apresentações comercializadas (ANVISA, 2018).

Incidência dos efeitos colaterais

Durante a pesquisa, em um artigo referente ao departamento de Fisioterapia da Universidade de Toronto, publicado no PUBMED em 2014, cita-se que a incidência de rabdomiólise por todas as causas seja de 1,6 por 100.000 pessoas por ano. Já os casos de rabdomiólise induzidas por estatinas, cita-se cerca de 0,3 – 13,5 casos a cada 1.000.000 de prescrições de estatinas (MENDES, *et al*, 2014).

Conforme analisado na bula da Sinvastatina do laboratório Medley (Figura 5), em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % versus 0,02 %, respectivamente).

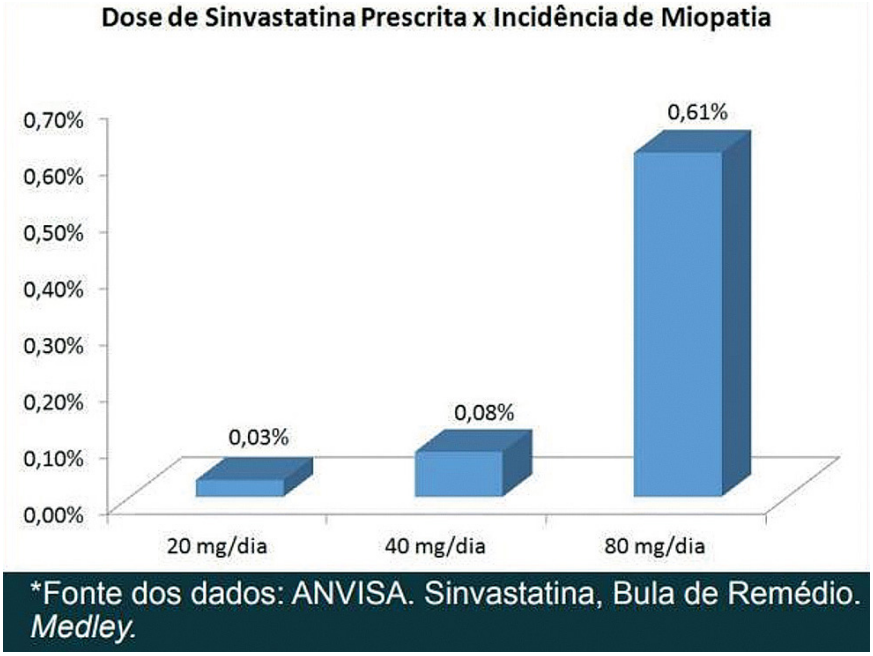


Figura 5: Relação dose de sinvastatina e incidência de miopatia

Fonte: ANVISA (2018).

Mortalidade

Nos Estados Unidos, mortes por rabdomiólise induzidas por estatina perfazem cerca de 0,15 por milhão de prescrições da droga. O maior risco foi com o uso da cerivastatina, que foi retirada do mercado em 2001 após relatos de 31 mortes por rabdomiólise em pacientes idosos que a usavam em associação com o genfibrozil (GAMA *et al*., 2005).

Rabdomiólise e Insuficiência Renal Aguda

Nos EUA são descritos cerca de 26.000 casos anuais de rabdomiólise. A IRA mioglobinúrica ocorre em cerca de 30% dos casos de rabdomiólise. Estima-se que 10%-15% das IRA são provocadas por rabdomiólise (GUIMARÃES *et al*., 2005).

11 – CLÍNICA

Na Figura 6 está apresentado um esquema com as principais informações para diagnóstico e monitoramento de pacientes com suspeita de rabdomiólise.

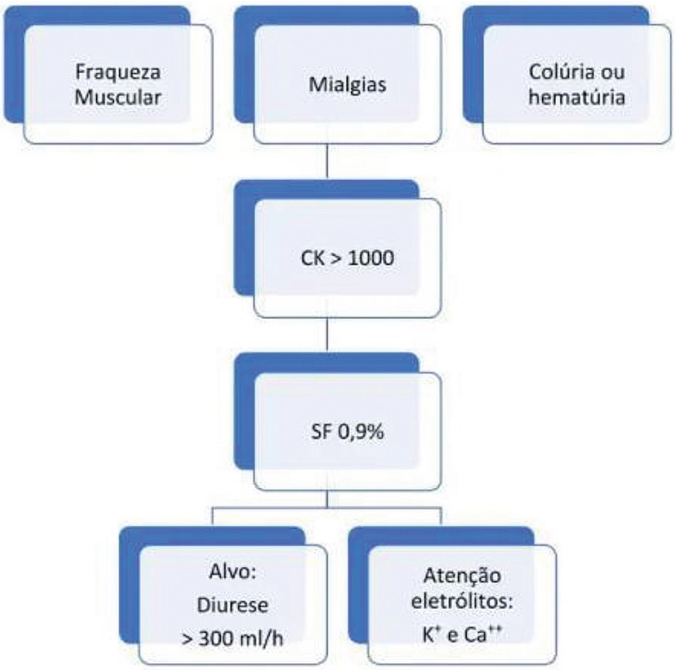


Figura 6: Diagnóstico e monitoramento na suspeita de rabdomiólise

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância sanitária. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2017**. Brasília: 2018.

BETTER, O. S.; STEIN, J. H. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **N Engl J Med**; v. 322, p. 825-829, 1990.

BOTTON, B.; SCHMITT, E. U.; BASTOS, K. S.; GODOY, D. M.; CAMPOS, B. T. Relato de caso de rabdomiólise em um praticante de esportes radicais rapel e trekking, uma emergência a ser reconhecida. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v. 40, n. 3, p. 94-98, 2011. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/#>. Acesso em: 14 de mar. 2021.

CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007.

EZAD, S. *et al*. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. **Oxford medical case reports**, v. 2018, n. 3, mar. 2018.

FALUDI, A. A. *et al*. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FERREIRA, S. R. C; ROCHA, A. M.; SARAIVA, J. F. K. Estatinas na doença renal crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. 5, p. 45-9, 2005.

FORCADELL-PERIS, M. J.; CABANES, D. Rhabdomyolysis secondary to simvastatin and phenofibrate. **Semergen**, v. 40, n. 4, p. 91-94, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.01.007>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

GAMA, M. P. R. *et al*. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 604-609, ago. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302005000400021>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

GUNAL, A. I. *et al*. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. **J Am Soc Nephro**, v. 15, p. 1862-1867, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000129336.09976.73>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

LANE, R.; PHILLIPS, M. Rhabdomyolysis. **BMJ**, v. 327, n. 7413, p. 115-116, 2003.

LIMA, R. A.; SILVA JUNIOR, G. B. da; LIBORIO, A. B.; DAHER, E. D. Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 19, p. 721-729, 2008. Disponível em: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2008/19/5/721/42439>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

MAGALHÃES, M. E. C. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 85, supl. 5, p. 42-44, out. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400011>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

MARSHALL, W. J.; LAPSLEY, M.; DAY, A. P.; RUTH, M. **Bioquímica clínica**: aspectos clínicos e metabólicos. GRANDI, F. *et al*. (Trad.). 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MENDES, P.; ROBLES, P. G.; MATHUR, S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. **Physiother Can**. v. 66, n. 2, p.124-32, 2014.

PASTERNAK, R. C.; SMITH, S. C.; BAIREY-MERZ, C. N. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, p. 567-572, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02030-2>. Acesso em: 24 de jun. 2019.

RAPOSO, J. N.; JOÃO, A.; NAMORA, J.; CARVALHO, A. Rabdomiólise – breve revisão, a propósito de um caso. **Medicina Interna**. v. 9, n. 2, p. 94-98, 2002.

ROCHA, P. N. Uso de bicarbonato de sódio na acidose metabólica do paciente gravemente enfermo. **J. Bras. Nefrol**., São Paulo, v. 31, n. 4, p. 297-306, dez. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002009000400008>. Acesso em: 26 de jun. 2019.

ROSA, N. G. *et al.* Rhabdomyolysis. **Acta Médica Portuguesa**, v. 18, n. 4, p. 271-81, ago. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.1032>. Acesso em: 26 de jun. 2019.

SANTIAGO, M. A. M. C. **Estatinas** – Efeito tóxico e novas aplicações. 2011. 86p. Tese (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

SANTOS, L. N.; SILVA, F.V. Reações adversas às estatinas: mecanismo de ação e evidências clínicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, p. 79-86, 2010.

SIQUEIRA, M. E. M.; FRANCALACCI, L. C.: PEREIRA, C. G. Insuficiência renal aguda e rabdomiólise induzida por estatina: relato de caso. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 6, n. 6, p. 273-275, nov.-dez. 2008.

XAVIER, H. T. Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, n. Suplemento V, p. 34-5, 2005.

ZERATI FILHO, M.; NARDOZZA JÚNIOR, A.; REIS, R. B. dos. **Urologia fundamental**. São Paulo: Planmark, 2010.

Tema Central: Lipoproteínas Plasmáticas

Caso 13

Aterosclerose

Elaboração: Brenda Araujo Salvador Vidal

Revisão: Rafael Faria de Souza

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

R.B.J., feminino, 74 anos.

Anamnese

Paciente chega à UPA de sua cidade queixando-se de forte dor no peito. A paciente descreve que a dor começou de forma súbita enquanto estava deitada, se preparando para dormir, e que durou cerca de 20 minutos. A dor tinha localização retroesternal, descrita como aperto, que se irradiava para o membro superior esquerdo, sendo acompanhada de sudorese e dispneia. Devido à distância de sua casa, diz que só conseguiu chegar à UPA três horas após o final do quadro. Quando questionada, relata que já havia sentido um desconforto semelhante, mas de menor intensidade, há cerca de oito meses, principalmente quando realizava faxinas na casa.

R.B.J. foi diagnosticada com Hipertensão Arterial aos 58 anos, fazendo uso de Captopril desde então. É tabagista desde os 30 anos e nega a realização de exercícios físicos regulares.

A paciente relata que ambos os seus pais também eram hipertensos, e que o pai faleceu aos 45 anos por um problema no coração que ela não soube especificar.

Exame Físico

Paciente em regular estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço. Hidratada, corada, anictérica e acianótica;

PA: 140/95 FC: 116 bpm; FR: 24 irpm; afebril; IMC 35,5 (obesidade grau 1);

No exame cardiovascular foi observado ritmo cardíaco regular em 2 tempos, com presença de quarta bulha. Sem outros achados dignos de nota;

O médico de plantão solicitou então a realização de um eletrocardiograma e coleta de sangue para exames laboratoriais.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

Analisar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial;

Compreender aspectos estruturais/funcionais e metabolismo das lipoproteínas plasmáticas.

2.2 – Objetivos específicos

- Entender a relação entre as lipoproteínas e a aterosclerose;
- Reconhecer as interações entre a aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

O ECG revelou um supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V4, compatível com parede anterior.

Marcadores de necrose do miocárdio: CK-MB dentro dos valores de normalidade, e Troponinas levemente elevadas.

Outros exames laboratoriais: Glicemia: 92 mg/dL; Hemoglobina: 13,8g/dL; Hemácias: 4,1 milhões/µL; Hematócrito: 38%; Leucócitos totais: 10000/mm³; HDL: 18 mg/dL; LDL: 385 mg/dL; Colesterol total: 421 mg/dL.

Em seguida, a paciente foi internada para tratamento.

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Anatomia

- Anatomia Cardíaca;
- Anatomia das Coronárias.

4.2 – Patologia

- Formação da placa de ateroma;
- Infarto Agudo do Miocárdio;
- Morte celular.

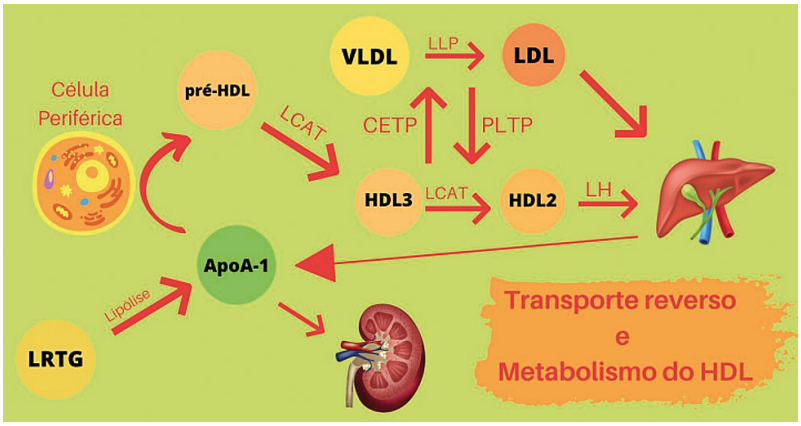
4.3 – Bioquímica e Metabolismo

- Metabolismo dos lipídeos;
- Lipoproteínas plasmáticas;
- Respiração celular.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

O principal componente da placa de ateroma é o LDL, uma lipoproteína, estrutura esférica de alto peso molecular composta por uma monocamada de fosfolipídeos no qual estão inseridos apoproteínas. Em seu interior há triglicerídeos e ésteres de colesterol.

O metabolismo das lipoproteínas plasmáticas (Figura 1) pode ser dividido em três etapas a saber: metabolismo exógeno, metabolismo endógeno e transporte reverso do colesterol.



Legenda: LLP, lipase lipoproteica; LCAT, lecitina colesterol acil transferase; CETP, proteína de transferência de colesterol esterificado; PLTP, proteína de transferência de fosfolipídeo ; LH, lipase hepática; LRTG: lipoproteínas ricas em triglicerídeos.

Figura 1: Metabolismo de lipoproteínas plasmáticas

Fonte: elaboração própria (2023).

No metabolismo exógeno, os lipídios que provêm da dieta são absorvidos pelo intestino. Dentro do enterócito é sintetizado o quilomícron nascente, que possui duas proteínas, a APO-B-48 e a APO-A. Esse passa para o sangue onde recebe as proteínas APO-C e APO-E, doadas pelo HDL, formando o quilomícron maduro. Por fim, a lipoproteína lipase capilar, presente nos tecidos periféricos, reconhece a APO-A e a APO-C e estimula a perda do conteúdo de triglicerídeo, gerando o quilomícron remanescente. Esse quilomícron devolve a APO-A e APO-C para o HDL, mantendo a APO-E e APO-B-48, que são reconhecidas pelo fígado, induzindo a captação dessa lipoproteína e liberação de seu conteúdo (NELSON, 2018).

No metabolismo endógeno, por sua vez, o fígado exporta uma lipoproteína que contém a APO-B-100, APO-E e APO-C, o VLDL nascente. No plasma o HDL

fornece mais APO-C e APO-E, formando o VLDL maduro. Esse VLDL chega nos tecidos extra-hepáticos, onde a Lipase lipoproteica reconhece a APO-C, estimulando a perda de triglicerídeo do VLDL. O processo é seguido com a devolução de APO-C e APO-E para o HDL, sendo formando o IDL. Parte do IDL é diretamente captada pelo fígado, e parte perde mais triglicerídeo e também perde a APO-E, resultando, assim, na lipoproteína LDL, que é captada pelos tecidos extra-hepáticos e fígado (NELSON, 2018).

Por fim, o último passo para compreender o metabolismo das lipoproteínas é entender o transporte reverso do colesterol, que é realizado em sua maior parte pelo HDL. O HDL é uma estrutura antiaterogênica, responsável por remover o colesterol livre do plasma e da membrana dos tecidos extra-hepáticos, transportando-o para o fígado. Ele pode ser de síntese hepática, intestinal ou plasmática: o fígado libera a APO-A-1, que vai para o plasma, se associa a fosfolipídeos, transformando-se em Pré-beta-HDL. Essa proteína começa a receber colesterol de membrana de outras células, expandindo de tamanho, virando o HDL-3. Dentro dessa lipoproteína existe a enzima Lecitina colesterol Acil transferase (L-CAT), que doa grupos Acil para o colesterol, formando colesterol esterificado. Assim, com o aumento de conteúdo de colesterol esterificado, há a formação do HDL-2, que é captado pelo fígado. Esse HDL-2 pode trocar colesterol esterificado por triglicerídeo com o IDL e com o quilomícron remanescente, evitando a sobrecarga de HDL. Ainda, a redução de triglicerídeos do HDL aumenta sua densidade, facilitando sua eliminação pelos rins, contribuindo com a aterogênese (NELSON, 2018).

6 – PERGUNTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica?
b) Quando suspeitar da doença? Quais suas principais manifestações clínicas?
c) Há alterações nos resultados dos exames? Justifique-as.

7 – FISIOPATOLOGIA

A aterosclerose é uma patologia de origem multifatorial, em que há associação de fatores genéticos predisponentes e estilo de vida inadequado. A gênese da doença pode ser sintetizada pela tríade: Reação Inflamatória + Disfunção/Lesão endotelial + Hiperlipidemia.

A placa de ateroma é formada a partir da agressão ao endotélio vascular, gerando disfunção ou lesão endotelial. Essa disfunção aumenta a permeabilidade da íntima, facilitando a penetração e acúmulo de lipídio no espaço subintimal do vaso sanguíneo. A lesão endotelial em conjunto com a presença de LDL estimula a expressão de moléculas de adesão, que recruta monócitos e plaquetas ao endotélio. Esses monócitos se diferenciam em macrófagos subendoteliais que fagocitam lipídeos, formando as células espumosas. Há acúmulo dessas estruturas na camada subendotelial ao longo do tempo, formando as estrias gordurosas. Esses macrófagos continuam fagocitando, até que chegam a seu limite e morrem, desencadeando ainda mais a resposta inflamatória, com liberação de citocinas e recrutamento de leucócitos. Há liberação de fatores de crescimento e migração de células musculares lisas vindas da média, que se proliferam na íntima. Por fim, há síntese e deposição de matriz extracelular (colágeno e proteoglicanos) na formação da placa, com fibroblastos reparando a área lesada, gerando fibrose.

Entre os processos essenciais para a formação da placa está a hiperlipidemia. O excesso de LDL no sangue é oxidado, produzindo espécies reativas de oxigênio, citotóxicas para as células endoteliais, facilitando a penetração de LDL na íntima, induzindo a síntese de moléculas de adesão e de fatores de crescimento para as células musculares lisas.

Outro fator de risco para a doença que a paciente possui é a hipertensão arterial (HAS). Na HAS, há fluxo turbilhonado de sangue, com descolamento de células endoteliais, gerando disfunção endotelial pelas grandes forças de cisalhamento. Ainda, essa disfunção endotelial reduz a síntese de óxido nítrico (NO), além do estresse mecânico induzir a liberação de radicais livres e a proliferação de células musculares.

A placa de ateroma pode ter dois desfechos negativos, que desencadearão em eventos cardiovasculares. Pode se formar uma placa instável, que culminará com a agregação plaquetária, formando um trombo que obstrui, total ou parcialmente, a luz vascular. Pode-se, ainda, ocorrer a formação de uma placa estável que irá calcificar e, aos poucos, obstruir a luz vascular.

Nos casos de obstrução parcial, o fluxo residual impede a privação completa de oxigênio para as células, evitando a necrose celular. Porém, quando há obstrução total do fluxo sanguíneo, ocorre uma isquemia severa e prolongada, que caso não resolvida em tempo hábil resultará na morte tecidual.

Caso essa obstrução ocorra nas artérias coronárias, no coração, poderá ocorrer infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável, nos casos de obstrução parcial. Quando há obstrução total do fluxo sanguíneo em uma coronária, o quadro resultante será o de Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST).

8 – RESPOSTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica?

Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

b) Quando suspeitar da doença? Quais suas principais manifestações clínicas?

O sintoma mais relatado pelos pacientes com IAMCESST é a dor torácica em região precordial ou retroesternal, de intensidade variável, mas geralmente forte. Essa dor pode ser descrita como queimação, aperto, peso, constrição, na qual o paciente não consegue determinar, com precisão, o local exato do tórax em que dói, sendo uma dor mais difusa. Ela pode começar com o paciente em repouso ou pode também ser desencadeada por esforço físico e estresse (CONSOLIM-COLOMBO, 2019).

Essa dor retroesternal costuma, de forma clássica, irradiar para membros superiores, geralmente o esquerdo, além de mandíbula, pescoço e região dorsal. A irradiação para o braço esquerdo se caracteriza por dor ou formigamento na mão ou restrita à região ulnar e ao quinto dedo. Ela pode também se localizar na região do epigástrio, em queimação, irradiando-se para a face anterior do tórax, podendo ser confundida com manifestações clínicas de doenças do trato digestivo alto (CONSOLIM-COLOMBO, 2019).

Podem ocorrer, ainda, manifestações clínicas atípicas, como ausência de sintomas ou presença de desconforto, peso ou mal-estar torácico indefinido, sudorese e fraqueza sem causa aparente. Tal padrão é mais comum em idosos, diabéticos, mulheres e em portadores de insuficiência cardíaca. Outros sintomas que podem acompanhar a dor são as náuseas, vômitos, sudorese ou palidez (CONSOLIM-COLOMBO, 2019).

c) Há alterações nos resultados dos exames? Justifique-as.

O resultado do eletrocardiograma evidencia morte tecidual da parede anterior do coração. O ECG revelou um supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V4, compatível com parede anterior.

As troponinas constituem uma família de proteínas globulares encontradas nas fibras musculares esqueléticas e cardíacas, responsáveis pela contração muscular. Duas troponinas apresentam uma forma encontrada apenas nas fibras musculares cardíacas e, assim, são utilizadas como marcadores de injúria miocárdica: troponina I cardíaca (cTnI) e Troponina t cardíaca (cTnT). A troponina é considerada como marcador de necrose do miocárdio mais específico, porém, após um infarto, ela só começa a se elevar após 3 horas, tendo seu pico entre 18 e 24 horas. Dessa forma, mesmo em um quadro real de IAM, caso a coleta de sangue seja feita muito cedo, a troponina pode estar dentro dos valores de normalidade. Por isso, recomenda-se a realização da dosagem seriada de troponina, em que são colhidas diversas amostras de sangue do paciente, com intervalo de 2 horas entre cada uma, para análise da troponina. Elevação de mais de 20% em relação ao valor da primeira coleta é altamente sugestivo de infarto.

Uma nova técnica de dosagem de troponina é a Troponina Ultrassensível, capaz de detectar quantidades ainda menores de troponina no plasma, mostrando lesão miocárdica mais precocemente, em menos de três horas. Esse método, entretanto, além de não estar amplamente disponível nos serviços, também apresenta uma redução de especificidade, ou seja, detecta aumento de troponina por outras causas, além das cardíacas.

São marcadores de necrose do miocárdio: CK-MB e troponinas dentro dos valores de normalidade, e Troponinas levemente elevadas.

De forma semelhante, outro marcador de lesão miocárdica muito utilizado, a CK-MB, uma isoenzima de alta concentração no miocárdio, só começa se elevar após 4 a 6 horas do evento, com pico em torno de 18 horas, podendo muitas vezes se encontrar dentro dos valores de normalidade. Por isso, atualmente, na disponibilidade da dosagem de troponina, não se deve solicitar o CM-MB.

Por isso, apenas a alteração do ECG junto da clínica compatível é necessária para o diagnóstico de um IAM, não sendo necessária a positivação de exames laboratoriais para início de tratamento.

Outras alterações apresentadas pela paciente foram os níveis abaixo do normal de HDL, e bem acima da faixa de normalidade do LDL e colesterol total, cursando com o quadro de dislipidemia.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 estão resumidas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de aterosclerose.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na aterosclerose

Sinal Clínico	Resultado Laboratorial	Alteração Metabólica
Angina	Elevação de troponinas e CK-MB	Necrose miocárdica
Placas de Ateroma	Elevação de LDL e colesterol total	Redução da captação de colesteróis + dieta hipercalórica

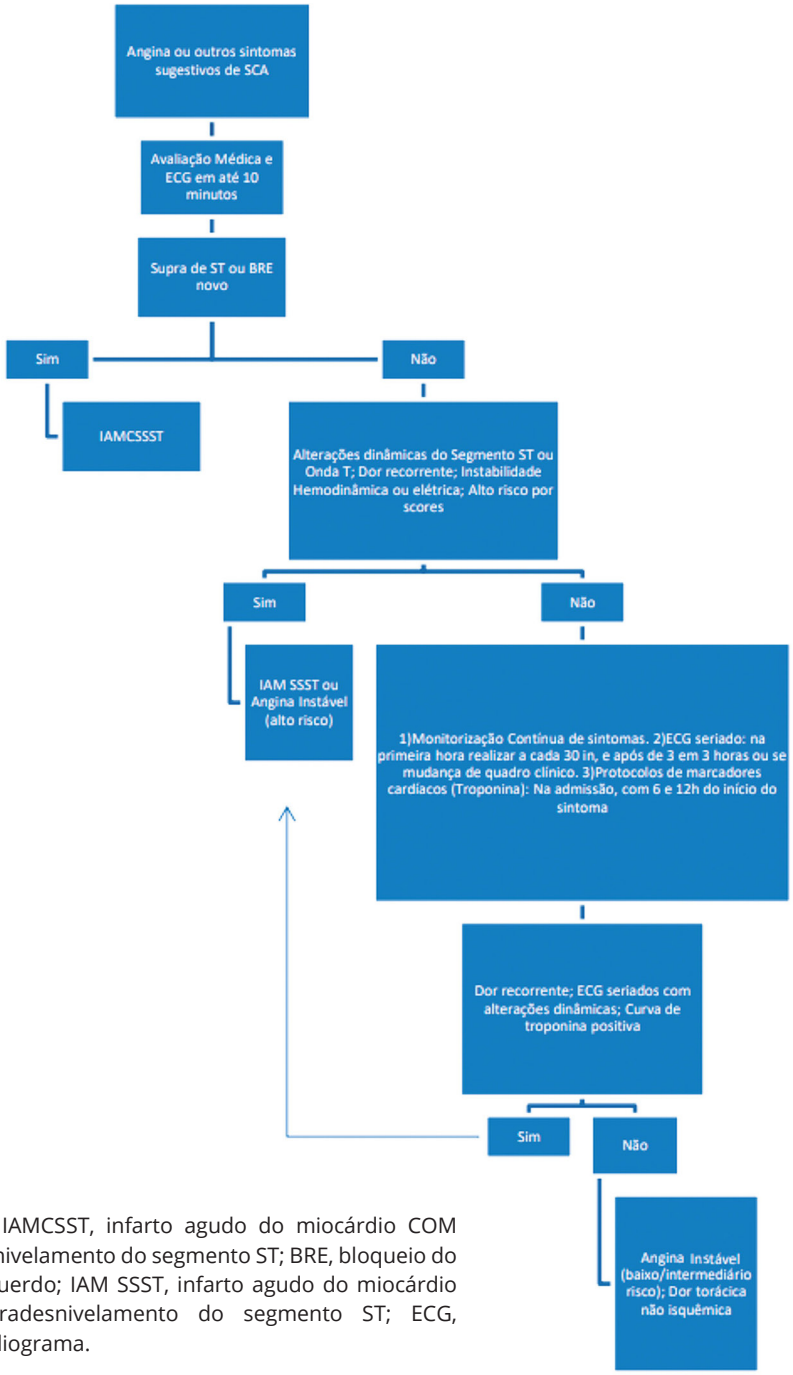
Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA

O infarto agudo do miocárdio é a principal causa de morte no país, sendo registrados cerca de 100 mil óbitos por ano pela doença (DATASUS, 2022). A incidência da doença aumenta conforme a idade do paciente, e homens são mais propensos a desenvolverem a doença mais precocemente. O risco também aumenta com casos em familiares de primeiro grau. Outros importantes fatores de risco são a dislipidemia, hipertensão, diabetes mellitus, síndrome metabólica, tabagismo, obesidade, sedentarismo e etilismo.

11 – CLÍNICA

Na Figura 2 está representado um fluxograma de diagnóstico clínico-laboratorial em quadros suspeitos de síndrome coronariana aguda (SCA).



Legenda: IAMCSST, infarto agudo do miocárdio COM supradesnivelamento do segmento ST; BRE, bloqueio do ramo esquerdo; IAM SSST, infarto agudo do miocárdio SEM supradesnivelamento do segmento ST; ECG, eletrocardiograma.

Figura 2: Diagnóstico clínico-laboratorial em quadros suspeitos de síndrome coronariana aguda (SCA)

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

BURTIS, C. A. **Tietz Fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K. **Tratado de cardiologia SOCESP**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Manole, 2019.

MOREIRA, M. D. C. V.; MONTENEGRO, S. T.; PAOLA, A. A. V. D. **Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Rio de Janeiro: Editora Manole, 2015.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Rio de Janeiro: Grupo A, 2018.

NICOLAU, J. C.; TIMERMAN, A.; MARIN-NETO, J. A.; PIEGAS, L. S.; BARBOSA, C. J. D. G.; FRANCI, A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**., v. 102, 3Supl.1, p. 1-61, 2014.

PIEGAS, L. S. *et al*. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**., v. 105, n. 2, p. 1-105, 2015.

KUMAR, V. V. **Robbins e Cotran**: bases patológicas das doenças. FERNANDES, P. (Trad.). Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

Tema Central: Metabolismo de Aminoácidos

Caso 14

Encefalopatia Hepática

Elaboração: Ana Karen Alves

Revisão: Gabriel Augusto Nava Taveira

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO

J.S.A., sexo masculino, 67 anos, aposentado. Acompanhado por sua esposa H.S.A., 60 anos.

QP: Paciente apresenta confusão leve, irritabilidade e incoordenação motora há uma semana. O paciente queixa ainda hipersonia diurna há um mês.

HMA: Ausência de apresentações dos mesmos sintomas anteriormente. Paciente refere episódios de constipação que duram uma semana há cerca de um mês, sem fatores de melhora ou piora, nenhum medicamento foi usado para auxiliar na constipação.

História patológica pregressa e hábitos de vida: Paciente apresenta cirrose hepática. Alcoolismo crônico por cerca de 25 anos, cessou há um ano. Há um mês tem adotado dieta rica em proteínas. Nega tabagismo. Nega outras patologias.

Ectoscopia e exames físicos

Paciente LOTE (paciente não identifica o dia do mês, tampouco o mês ou ano REG, mas identifica o dia da semana) hidratado, corado, levemente ictérico +/++++, acianótico, afebril, marcha anormal, fáscies atípica, tempo de reperfusão capilar < 2 segundos.

RCR2T, som claro pulmonar. Lobo esquerdo hepático palpável até abaixo do gradil costal. Presença de circulação colateral no abdômen. Presença de ascite.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender o metabolismo dos aminoácidos e proteínas, assim como as correlações clínicas e laboratoriais no que tange a algumas proteínas plasmáticas.

2.2 – Objetivos específicos

• Elucidar a fisiopatologia da encefalopatia hepática;
• Relacionar a principal via bioquímica afetada associada à encefalopatia hepática;
• Reconhecer, de modo geral, os mecanismos de desenvolvimento da cirrose por alcoolismo crônico.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

• AST: 80 U/L (12 - 30 U/L);
• ALT: 40 U/L (7 - 30 U/L). Relação ALT/AST < 1. AST: ALT relação 2:1. Ambas elevadas;
• Bilirrubina total: 3,2 mg/dL (0,2 - 1,0 mg/dL);
• Bilirrubina indireta: 0,7 mg/dL (0,2 - 0,8 mg/dL);
• Bilirrubina direta: 2,5 mg/dL (0,0 - 0,2 mg/dL). Aumento de BD;
• Uremia: 13 mg/dL (15 - 38 mg/dL);
• Amônia sérica: 180 mg/dL (10 - 47 micromol/L);
• Albumina 3,2 g/dL (3,4 - 4,7 g/dL). Diminuição da albumina sérica (ocorre por insuficiência crônica da síntese hepática de proteínas associada também à desnutrição proteicocalórica comum em etilistas crônicos);
• INR 2,1 e TP 25 segundos. Aumento do tempo de protrombina (comprometimento da função hepática de síntese das proteínas plasmáticas);
• Aumento da fração IgA (Na cirrose há translocação intestinal bacteriana, há bacteremia pela menor retirada de bactérias do sangue portal pelo fígado + bactérias passam direto pelos shunts portossistêmicos. Há maior estimulação dos linfócitos B, aumento da gamaglobulinemia);
• Sódio: 125 mEq/L (125 - 145 mEq/L);
• Potássio: 4,0 mEq/L (3,5 - 5,3 mmol/L);
• PCR: 6,9 mg/L (> 1,0 mg/dL);
• pH: 7,39 (7,35 - 7,45);
• PaO_2: 90 mmHg (80 - 108 mmHg);
• $PaCO_2$: 40 mmHg (35 - 45 mmHg);
• HCO_3^-: 25 mEq/L (22 - 26 mEq/L);
• Gama GT: 81 U/L (0 - 30 U/L);
• Fosfatase alcalina: 118 U/L (3,5 - 13 U/dL);
• Plaquetas: normal;
• Sorologia para hepatite C negativa;
• Eletroencefalograma: ondas agudas e fusos de baixa amplitude, sem lentificações difusas ou ondas trifásicas, sem sugerir nem excluir encefalopatia;
• Ultrassom abdominal revelou hepatopatia crônica;
• RM: ausência de alterações;

Diagnóstico: Encefalopatia hepática grau II episódica com presença de fatores precipitantes devido à presença de cirrose (tipo C).

4 – CONTEÚDOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Histologia, anatomia e fisiologia do fígado

O fígado é formado por várias unidades funcionais e pode ser dividido de diversas formas. Para o presente capítulo a divisão em X é a mais conveniente, essa adota a forma de um hexágono, tendo em cada vértice uma tríade portal (ramos da veia porta, da artéria hepática e do ducto biliar), ao centro há uma veia chamada de veia centrolobular (associada ao sistema cava). Os sinusoides hepáticos são vasos sanguíneos fenestrados e sem membrana basal, que conduzem o sangue da artéria hepática e da veia porta à veia centrolobular. Ao redor dos sinusoides estão dispostos os cordões de hepatócitos. Entre os sinusoides e os hepatócitos há o espaço de Disse.

Além das estruturas já descritas, o parênquima hepático é formado ainda por células de kupffer, que são macrófagos residentes no órgão; células de Ito ou estreladas estão localizadas no espaço de Disse, armazenam vitamina A, são normalmente quiescentes, entretanto, quando há lesão hepática, as células de kupffer estimulam a ativação das células estreladas e essas passam a produzir colágeno I e III.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO METABÓLICAS

- Visão geral da degradação de aminoácidos e proteínas

Os aminoácidos são formados por um grupamento funcional ácido carboxílico (–COOH), um grupamento amino (NH_2), um hidrogênio (–H), ligados a um átomo de carbono. Além disso, existe uma cadeia lateral também ligada ao carbono, esse composto varia dentre os diferentes aminoácidos. Os aminoácidos são divididos entre essenciais, os quais não são sintetizados pelo corpo, sendo assim precisam ser ingeridos na dieta, e não essenciais, os quais são sintetizados pelo corpo. As proteínas são polipeptídeos formadas por ligações peptídicas entre aminoácidos. Essa ligação ocorre entre um grupamento amino de um aminoácido e um grupamento ácido carboxílico de outro aminoácido.

Existem vários aminoácidos, mas apenas os vinte seguintes formam as proteínas corporais: alanina, arginina, aspartato, asparagina, cisteína, fenilalanina, glicina, glutamato, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metinonina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptofano e valina.

A degradação das proteínas nos humanos, sejam consumidas na dieta ou provenientes de tecidos corporais, resulta na formação de compostos nitrogenados tóxicos para o corpo (como a amônia), os quais são metabolizados pelo fígado em um processo conhecido como ciclo da ureia. A ureia é então, essencialmente, um modo de eliminação da amônia em um formato menos tóxico para o organismo. Entretanto, na vigência de cirrose hepática há comprometimento das funções do fígado, inclusive do ciclo da ureia, desse modo há acúmulo dos precursores do ciclo no sangue e diminuição da ureia sérica.

Ao longo da degradação dos aminoácidos, o esqueleto de carbono é direcionado a outras vias metabólicas, como o ciclo de Krebs, e o grupamento amina segue em direção ao ciclo da ureia. Os aminoácidos mais relacionados ao metabolismo do nitrogênio são glutamato, glutamina, alanina e aspartato. Isso ocorre porque o glutamato e a glutamina são convertidos em alfa-cetoglutarato; já a alanina em piruvato e o aspartato em oxaloacetato. Esses três componentes (alfa-cetoglutarato, piruvato e oxaloacetato) estão relacionados ao ciclo de Krebs.

A degradação dos grupamentos amina ocorre por reações de transaminação, as enzimas envolvidas são ditas aminotransferase ou transaminases.

1) Reação de transaminação nos diversos tecidos:

Aminoácido X + alfa-ceto ácido 1 → aminoácido 2 + alfa-ceto ácido X

Aminoácido X + alfa-cetoácido 1 → Alanina ou glutamato + alfa-ceto ácido X

O aminoácido X pode ser alanina ou aspartato e, portanto, as enzimas envolvidas na reação são ditas alanina-aminotransferase (ALT ou TGP), aspartato-aminotransferase (AST ou TGO) ou glutamato-aminotransferase. A ALT catalisa a transferência do grupo amina para o piruvato, formando alanina, já a glutamato-aminotransferase catalisa a transferência de grupos amino para o alfa-cetoglutarato e forma o glutamato. O glutamato + NH4 → glutamina, reação catalisada pela glutamina-sintase.

O grupamento amina do aminoácido é transferido para o alfa-cetoglutarato, liberando um alfa-cetoácido correspondente e alanina ou glutamina. O alfa-cetoglutarato é então o aceptor do grupamento amina.

Os diversos processos dos tecidos corporais levam à síntese de amônia, a qual é combinada com o glutamato, formando glutamina (reação catalisada pela glutamina-sintetase). Especificamente nos músculos esqueléticos e em alguns outros poucos tecidos corporais ocorre um processo denominado ciclo da glicose alanina, nesse glutamato + piruvato → alanina + alfa-cetoácido correspondente, que nesse caso é o alfa-cetoglutarato, a enzima da reação é a alanina-aminotransferase. O piruvato é proveniente da glicólise.

O "aminoácido 2" é então um modo de transporte para a amônia na corrente sanguínea sem toxicidade. A glutamina (a partir do glutamato) transporta o excesso de amônia, proveniente da maioria dos tecidos, para o fígado. Nos músculos esqueléticos a alanina é o aminoácido que faz essa função.

2) Reação no fígado:

Aminoácido 2 + alfa cetoácido 2 → aminoácido 1 + ácido 1
A glutamina sofre ação da glutaminase → glutamato + NH_4.
Alanina + alfa cetoácido 2 → piruvato + alfa cetoglutarato.

O grupamento amina do aminoácido é transferido ao alfa-cetoácido → glutamato + ácido 1. Caso o aminoácido 2 seja a glutamina, a enzima é a glutaminase (presente nas mitocôndrias). Caso o aminoácido 2 seja a alanina, a enzima é a ALT. As reações da ALT, AST ou glutaminase ocorrem no citosol dos hepatócitos. O piruvato é usado no Ciclo de Cori, um processo de gliconeogênese.

O glutamato, que é nosso produto de maior interesse no momento, é direcionado para as mitocôndrias (mais especificamente para a matriz mitocondrial), onde seu grupamento amina é usado para formar NH4 (íon amônio).

As reações de transaminação, dentro do contexto do ciclo da ureia, funcionam então para direcionar o nitrogênio dos diversos aminoácidos para o glutamato.

3) Glutamato → NH_4 + alfa-cetoglutarato

A reação 3 é conhecida como desaminação oxidativa e a enzima responsável é a L-glutamato desidrogenase.

É importante lembrar que as reações 1 e 2 são reversíveis, apesar do sentido mostrado nos exemplos acima. Além disso, as aminotransferases

necessitam da piridoxina (vitamina B6) como coenzima para executarem suas funções. As reações de transaminação também estão envolvidas na biossíntese de aminoácidos e outros processos.

Além disso, a amônia é produzida também no trato gastrointestinal pela ação da microbiota a partir de aminas, aminoácidos, purinas e ureia.

- Ciclo da ureia

Os grupamentos amina em excesso são direcionados para a excreção, que nos humanos se faz via ureia. O ciclo da ureia ocorre na matriz mitocondrial e no citosol dos hepatócitos. A ureia vai para o sangue e é excretada na urina pelos rins. No ciclo da ureia há consumo do íon amônio, CO_2, ATP e aspartato; não há perda nem ganho real de ornitina, citrulina, argininossucinato ou arginina. A ornitina é reposta ao final do ciclo, podendo reiniciar o processo (Figura 1).

A maior parte da amônia (no formato íon amônio) que é direcionada ao ciclo da ureia chega aos rins por meio das reações de transaminação, a outra parte é proveniente da síntese bacteriana intestinal (por meio da oxidação de aminoácidos), chegando ao fígado pela veia porta.

Uma vez na matriz mitocondrial a amônia se liga ao CO_2 (na forma de HCO_3^-) + 2 ATP → carbamoil-fosfato, enzima carbamoil-fosfato- sintetase I. O carbamoil-fosfato entra no ciclo da ureia, doa seu grupo carbamoila, + ornitina → citrulina + ortofosfato, enzima ornitina-transcarbamoilase. A citrulina é transportada ao citosol.

O segundo grupamento amina é proveniente do aspartato, produzido na mitocôndria por transaminação, e é transportado ao citosol. Grupo amina do aspartato + citrulina → arginino-succinato, enzima arginino-succinato-sintetase. O arginino-succinato → arginina e fumarato, enzima arginino-succinase. O fumarato é convertido em malato e retorna a mitocôndria para participar do ciclo de Krebs. A arginina → ureia + ornitina, a enzima é a arginase hepática. A ornitina retorna à matriz mitocondrial.

6 – PERGUNTAS

a) Cite a principal via bioquímica alterada na encefalopatia hepática.
b) Qual a utilidade de antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática?

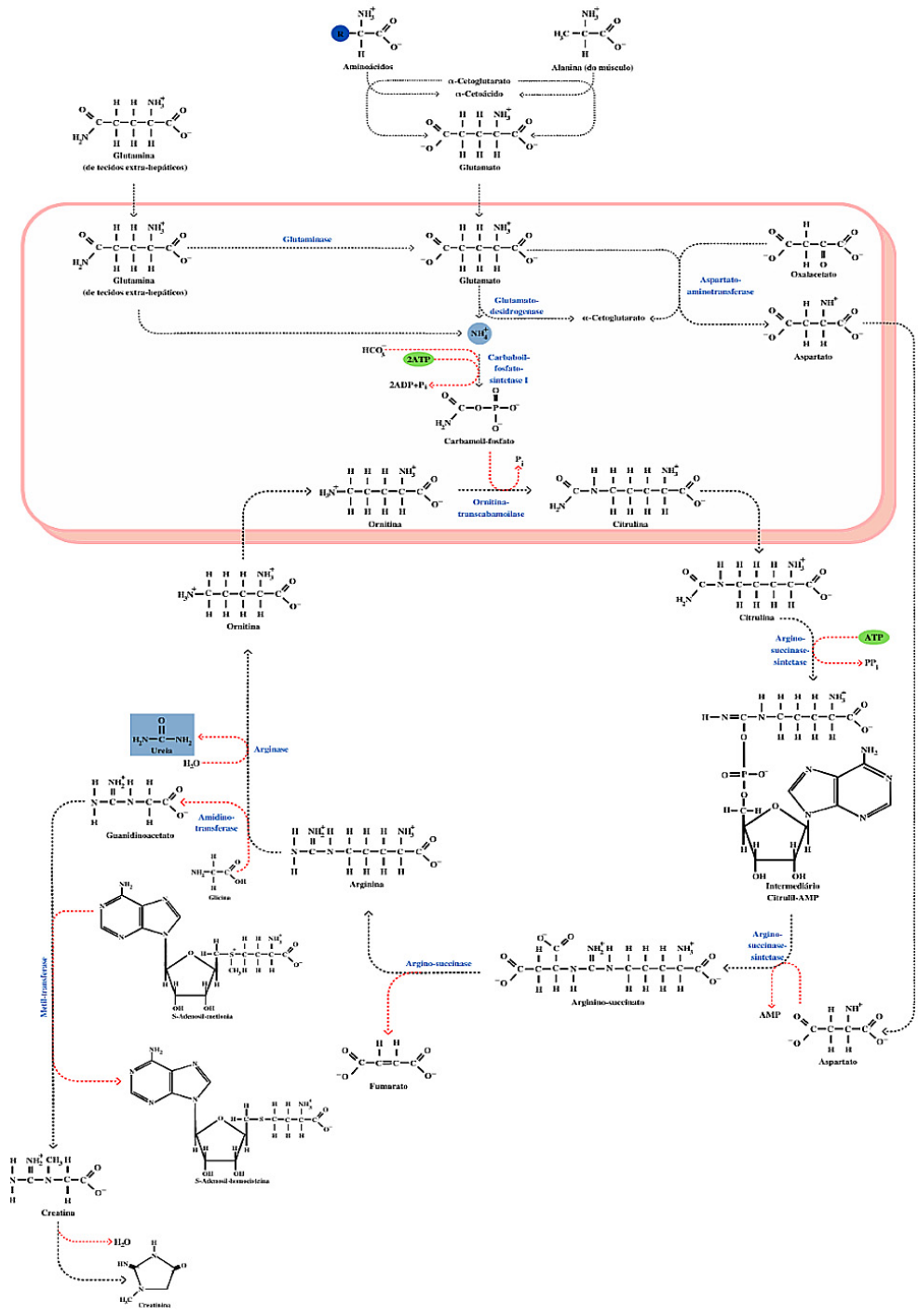


Figura 1: Ciclo da Ureia e Creatinina

Fonte: elaboração própria (2023).

7 – FISIOPATOLOGIA

- Mecanismo base para a cirrose hepática de etiologia alcoólica

A cirrose hepática faz parte de uma patologia maior chamada doença hepática alcoólica, que engloba a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e, como estágio final, a cirrose alcoólica. O etanol é metabolizado na região centrolobular do lóbulo hepático, por uma enzima dita álcool-desidrogenase. Durante esse processo há grande consumo de oxigênio, o que leva a hipóxia centrolobular, prejudicando a beta-oxidação, que culmina no acúmulo de ácidos graxos nas células hepáticas, esse acontecimento é chamado esteatose hepática.

O etanol é metabolizado em acetaldeído pela álcool-desidrogenase. O acetaldeído provoca hepatite por diversos mecanismos. O composto se liga de maneira covalente a proteínas teciduais, criando neoantígenos, os quais induzem uma resposta autoimune, levando a inflamação e necrose do parênquima hepática. Ademais, o acetaldeído provoca a peroxidação das membranas celulares, levando novamente a necrose. Um último mecanismo envolvido tem relação com o próprio álcool, o qual aumenta a permeabilidade intestinal, aumentando a absorção de lipopolissacarídeos (LPS), compostos que, juntamente às espécies reativas de oxigênio, estimulam as células de kupffer, levando à produção de TNF-alfa, uma citocina inflamatória que favorece o recrutamento e estímulo dos neutrófilos, contribuindo para o quadro de inflamação e necrose. Essa fase é chamada hepatite alcoólica (HARRISON, 2019).

Diante da agressão ao parênquima hepático há ativação das células estreladas, deposição de colágeno e capilarização dos sinusoides, obliterando as fenetras antes existentes. Além disso, há desparecimento das microvilosidades dos hepatócitos e perda contínua de hepatócitos. Vide a capilarização dos sinusoides também há diminuição do calibre desses, levando ao aumento da resistência vascular intra-hepática que é responsável pela hipertensão portal. Por fim, as células estreladas adquirem características contráteis, reduzindo ainda mais o diâmetro dos sinusoides. Esse conjunto de fatores culmina na diminuição da passagem de substâncias do sangue para os hepatócitos, impedindo as funções hepáticas e criando um shunt intra-hepático (HARRISON, 2019).

A cirrose hepática de etiologia alcoólica ocorre diante da cronicidade do processo agressivo, que alcança um ponto no qual os hepatócitos não conseguem mais regenerar de maneira suficiente e há subversão da arquitetura hepática

normal com presença de fibrose tecidual intensa e disseminada, assim como formação de nódulos regenerativos (áreas de hepatócitos agrupados). A fibrose se inicia na região centrolobular (perivenular ou zona 3) e se torna panlobular com o tempo. Os sinais e sintomas nessa fase incluem falência hepatocelular e hipertensão portal. Contratura palmar de pupuytren é sinal de alcoolismo.

A cirrose hepática possui inúmeras complicações e a encefalopatia hepática é uma delas. A gravidade da encefalopatia hepática costuma ser proporcional à gravidade subjacente da doença hepática (HARRISON, 2019).

- Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é uma disfunção do cérebro causada por insuficiência do fígado ou shunt portossistêmico, que se manifesta com um amplo espectro de anormalidades neurológicas ou psiquiátricas, desde alterações subclínicas até o coma (ISHEN, 2014).

As manifestações clínicas ou subclínicas da cirrose hepática alcoólica são muitas vezes idênticas às de outras causas de cirrose. O diagnóstico depende da confirmação definitiva de que o paciente continua ingerindo álcool de forma abusiva. Ademais, doenças como hepatite viral crônica, doenças hepáticas metabólicas ou autoimunes devem ser consideradas (HARRISON, 2019).

A fisiopatologia da encefalopatia hepática é multifatorial e ainda não está completamente elucidada. Os mecanismos envolvidos incluem a disfunção hepatocelular, impedindo o ciclo da ureia, e o desvio de sangue mesentérico rico em amônia direto para a circulação sistêmica. Sabe-se ainda que existe uma predisposição genética como fator influenciador do desenvolvimento da encefalopatia hepática. A amônia é a substância central na fisiopatologia da doença, composto tóxico para o organismo, sendo o encéfalo um órgão extremamente sensível.

Na cirrose o sangue portal deixa de passar pelo fígado por formação de ligações colaterais entre as veias porta e sistêmicas, além disso, a função dos hepatócitos está comprometida, culminando no aumento dos níveis sistêmicos de amônia (BUTTERWORTH, 2019).

A amônia ultrapassa a barreira hematoencefálica por difusão e pelos canais iônicos. A gravidade da encefalopatia hepática pode estar mais relacionada ao nível de inflamação do que com os níveis de amônia em si, embora a amônia sérica esteja de fato aumentada na grande maioria dos casos e níveis normais de amônia levam a questionamento do diagnóstico de encefalopatia hepática.

Como o principal mecanismo de detoxificação da amônia sérica está ineficiente, os processos de reserva nos músculos esqueléticos, rins e encéfalo são ativados. Nos músculos esqueléticos a glutamina-sintetase passa a sofrer maior ativação, entretanto, é comum que nos cirróticos os músculos esqueléticos sofram atrofia e esse mecanismo fique menos otimizado. Nos rins há ação conjunta da glutamina-sintetase e da glutaminase. O encéfalo também contribui por meio da ação da glutamina-sintetase (SAVLAN – LIAKINA – VALANTINAS, 2014).

- Disfunção na neurotransmissão

A amônia em excesso leva ao aumento da captação de aminoácidos aromáticos pela barreira-hematoencefálica, aumentando a produção de neurotransmissores inibitórios, como serotonina, e falsos neurotransmissores, como octopamina e feniletanolamina. O aumento de serotonina está associado a alterações comportamentais, de humor e do sono.

Uma via alternativa para a depleção dos níveis séricos de amônia é a formação de glutamina a partir do glutamato + amônia, reação catalisada pela enzima glutamina sintetase. Vide excesso de amônia, o estímulo maior da reação é no sentido de formar glutamina, havendo depleção de glutamato, que é um neurotransmissor excitatório do SNC. No encéfalo, só os astrócitos apresentam glutamina-sintetase. Além disso, a quantidade de receptores de glutamato nas membranas pós-sinápticas diminui.

Alguns outros compostos também parecem estar relacionados com a fisiopatologia da encefalopatia hepática, como os neuroesteroides, compostos sintetizados pelos astrócitos e pela micróglia. Acredita-se que os neuroesteroides supramodulam os receptores A de ácido gama-aminobutírico (GABA), culminando em um aumento do tônus GABAérgico. O GABA é um neurotransmissor inibitório pós-sináptico do sistema nervoso central e o aumento de seu tônus parece estar relacionado à depressão da função do SNC observada na encefalopatia hepática (LOUIS, *et al*. 2018).

- Disfunções astrocitárias

Devido à ação aumentada da glutamina-sintetase há acúmulo de glutamina no citoplasma dos astrócitos, levando ao aumento da osmolaridade dessas células, que culmina em edema cerebral celular (JALAN, 2005). Além disso, a

reação leva à formação de espécies reativas de oxigênio que contribuem para a disfunção cerebral.

Dentro dos astrócitos, os fatores supracitados provocam estresse oxidativo, aumentam o nível intracelular de cálcio, induzem disfunção mitocondrial e ativam o fator nuclear kappa B, além de uma resposta inflamatória.

Aumento de mercaptanos, metionina e microbiota, hálito hepático → altas concentrações são prejudicais → SNC, alteração do nível de consciência.

No sangue, a maior parte da amônia está na forma protonada (íon amônio = NH_4^+), de maneira que não cruza a membrana plasmática, mas uma pequena fração está na forma de NH_3, que cruza a barreira hematoencefálica. Uma vez no encéfalo, a amônia adentra nas células, dentro das quais assume a forma de íon amônio, podendo se acumular dentro do citosol.

O aumento de NH_4^+ altera também a capacidade dos astrócitos de manter a homeostasia do potássio entre os dois lados da membrana, pois o NH_4^+ compete com o K pelo transporte para o interior da célula por meio da bomba de sódio e potássio. Esse processo culmina em aumento de potássio no meio extracelular, o que leva à entrada de potássio nos neurônios pelo simportador Na-K-2 CL (NKCC1), assim há entrada de potássio, sódio e dois cloros dentro do neurônio. O excesso de cloro altera a resposta dos neurônios ao GABA, levando à despolarização anormal e ao aumento da atividade neuronal, problemática relacionada à falta de coordenação neuromuscular. Se a amônia extracelular continua elevada, há perturbação de canais iônicos e de aquaporina nos astrócitos, que leva a edema celular, culminando em edema encefálico total.

- Efeito das toxinas na estrutura do cérebro

Ocorrem alterações estruturais em diferentes componentes do encéfalo. Os astrócitos sofrem alterações morfológicas, recebendo o nome de astrócitos Alzheimer tipo 2. Essas células patológicas possuem núcleos aumentados de volume e de aspecto vesicular, são tumefeitas e a cromatina se encontra nas margens (JALAN, 2014).

Pode ocorrer morte dos neurônios. Lesões de Wernicke hemorrágicas podem ocorrer nos núcleos do tálamo devido à deficiência de tiamina, uma vez que o fígado sintetiza e é fonte de reserva de tiamina, associada ainda a uma alimentação irregular comumente encontrada em alcoólatras crônicos (BUTHERWORTH, 2019). Outro processo possivelmente encontrado é a degeneração cerebelar por perda das células de Purkinje, podendo ser de leve a severa.

Por fim, na cirrose há disbiose e aumento da permeabilidade intestinal, que levam ao aumento da produção de citocinas inflamatórias, que contribuem para o aumento da permeabilidade da BHE e para o edema cerebral (ELWIR – RAHIMI, 2017).

- Disfunção das vias energéticas

A remoção do excesso de amônia presente no citosol requer a ação da glutamato desidrogenase, no sentido inverso da reação: amônia + alfacetoglutarato → glutamato (BAYNES, 2014).

Conforme descrito, glutamato + amônia → glutamina, reação catalisada pela glutamina-sintetase (GED, 2011).

Essa cadeia de reações leva à depleção dos níveis de alfa-cetoglutarato, comprometendo a função do ciclo de Krebs dos neurônios e, assim, a síntese de ATP e energia para os neurônios (BAYNES, 2014).

Além disso, como os precursores do ciclo de Krebs são impedidos de entrar no mesmo, há acúmulo sérico de lactato e o aumento desses compostos se associa com a gravidade da encefalopatia hepática (BUTTERWORTH, 2019).

- Inflamação sistêmica

Processos pró-inflamatórios, estimulados pelo próprio dano hepatocelular crônico ou por infecções, estimulam uma resposta inflamatória sistêmica, que leva à síntese e à liberação de citocinas pró-inflamatórias na circulação como TNF (fator de necrose tumoral) -alfa, interleucinas IL-beta e IL-6. O nível de aumento do TNF-alfa está relacionado ao grau de encefalopatia hepática. Essas citocinas levam à ativação da micróglia e à inflamação no encéfalo. As células endoteliais, quando expostas ao TNF-alfa, passam a ter maior capacidade para o transporte de amônia (BUTTERWORTH, 2019).

Além disso, as citocinas citadas aumentam a permeabilidade da BHE, contribuindo para o edema cerebral (ELWIR – RAHIMI, 2017).

Por fim, essas citocinas participam dos mecanismos de neurogênese, consolidação da memória, plasticidade das sinapses e outros processos cerebrais, e a variação na concentração das mesmas disturbam esses processos (SAVLAN – LIAKINA – VALANTINAS, 2014).

- Estresse oxidativo

É proposto que tanto a amônia quanto as citocinas inflamatórias, a hiponatremia (quando presente) e compostos como os benzodiazepínicos aumentam a síntese de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, o que, associado à diminuição dos sistemas antioxidantes (glutationa peroxidase, catalase e superóxido dismutase), culmina em estresse oxidativo, tumefação de astrócitos e lesão tecidual (SAVLAN; LIAKINA; VALANTINAS, 2014).

- Papel da microbiota

Um outro mecanismo proposto é disbiose que ocorre na cirrose nos estágios avançados, levando a alterações na quantidade de bactérias produtoras e não produtoras de amônia (SAVLAN; LIAKINA; VALANTINAS, 2014).

- Manganês

O manganês é uma neurotoxina que pode se acumular nos gânglios da base cerebrais. Na ausência de cirrose, o manganês desaparece. Acredita-se que esse metal está envolvido na formação dos astrócitos Alzheimer tipo II, aumento da síntese de neuroesteroides e aumento do tônus do GABA no cérebro (SAVLAN; LIAKINA; VALANTINAS, 2014).

É evidente então que a fisiopatologia da encefalopatia hepática é complexa e ainda existem muitas questões em estudo, entretanto, certamente há envolvimento de vários compostos além da amônia em si.

Os episódios de encefalopatia hepática clinicamente aparente ocorrem em sua maioria após algum fator precipitante. Dentre os fatores precipitantes conhecidos podemos citar: peritonite bacteriana espontânea, infecção do trato urinário, abuso de álcool, sangramento do trato gastrointestinal, iatrogenias, constipação, dieta hiperproteica e desordens eletrolíticas.

8 – RESPOSTAS

a) Cite a principal via bioquímica alterada na encefalopatia hepática.

Ciclo da ureia.

b) Qual a utilidade de antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática?

Os antibióticos são utilizados para inibir a formação de amônia pela microbiota intestinal e assim impedir a reabsorção do composto.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 estão resumidas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de encefalopatia hepática.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na encefalopatia hepática.

Icterícia	Aumento de bilirrubina
Edema	Diminuição da albumina sérica
Confusão mental	Aumento da amônia
Inflamação hepática com fígado palpável abaixo do gradil costal	Alteração em enzimas hepáticas e aumento de PCR

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

O álcool é o terceiro maior fator de risco para desenvolvimento de patologias no mundo. Estimativas apontam que, a cada ano, o uso abusivo do álcool causa aproximadamente 3,5 milhões de mortes mundialmente, sendo que a maior parte dessas ocorre devido à cirrose (HARRISON, 2019).

A encefalopatia hepática mínima está presente em cerca de 60 a 80% dos pacientes com cirrose. Já a encefalopatia franca ocorre em 30 a 45% dos cirróticos (LOUIS, *et al*. 2018).

O tratamento inicial da encefalopatia hepática apresentada pelo paciente se dá pelo controle dos fatores precipitantes, que, nesse caso, são dieta hiperproteica e constipação intestinal (HARRISON, 2019).

Para a constipação pode-se utilizar a lactulose oral. A lactulose oral é um laxante osmótico, composto por um dissacarídeo de galactose e frutose que resiste à atividade da dissacaridase intestinal, é um açúcar não absorvível que então é hidrolisado no cólon em ácidos graxos de cadeia curta, os quais estimulam a motilidade propulsora do cólon por atraírem osmoticamente a

água para o lúmen intestinal. Administração da solução via oral. O medicamento auxilia nos sintomas de encefalopatia hepática, pois seu catabolismo gera ácido láctico, diminuindo o pH colônico, assim a amônia fica no formato de íon amônio, o qual não ultrapassa as membranas celulares corporais, ficando retido no trato-gastrointestinal e sendo eliminado nas fezes. Além disso, o efeito catártico diminui o tempo para absorção da amônia.

Uma abordagem concomitante consiste na modulação da flora fecal com antibióticos. O tratamento mais promissor é, sem dúvida alguma, a rifaximina, um antibiótico de absorção mínima com amplo espectro contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbicas. Dados recentes demonstraram que a rifaximina é mais efetiva na melhora da EHCA como terapia aditiva do que a lactulose isoladamente e, o mais importante, demonstrou produzir uma redução significativa da mortalidade (LOUIS, *et al*. 2018).

11 – CLÍNICA

O diagnóstico da encefalopatia hepática clinicamente aparente é feito por um quadro clínico compatível na presença de cirrose e ausência de outras causas, ou seja, é um diagnóstico de exclusão. Os exames de imagem cerebrais são usados para descartar demais etiologias para os sinais e sintomas (WEISSENBORN, 2019).

O tratamento visa identificar, corrigir e prevenir o(s) fator(es) precipitante(s). Dentre as terapias indicadas para redução dos níveis de amônia há a lactulose, o benzoato de sódio e a rifaximina. A terapia geral inclui hidratação apropriada, suporte nutricional suficiente e correção de potenciais anormalidades eletrolíticas (ELWIR; RAHIMI, 2017).

12 – REFERÊNCIAS

BURTIS, C. A. **Tietz Fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

LOUIS, D. E.; ROWLAND, P. L.; MAYER, A. S.; **Merritt – Tratado de Neurologia**. **13. ed.** *Rio de Janeiro*: Grupo GEN, 2018.

LARRY, J. J. **Medicina Interna de Harrison – 2 Volumes**. Grupo A, 2019.

VILSTRUP, H.; AMODIO, P.; BAJAJ, J.; CORDOBA, J.; FEREMCI, P.; MULLEN, K. D.; WEISSENBORN, K.; WONG, P. **Hepatic encephalopathy in chronic liver disease:** 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. **Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 715-735, *2014.*

BUTTERWORTH, R. F. **Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. Drugs**, v. 79, Supl. 1, p. 17-21, *2019.*

ELWIR, S.; RAHIMI, R. S. **Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options.** ***Journal of clinical and translational hepatology***, v. 5, n. 2, p. 142-151, 2017.

SAVLAN, I.; LIAKINA, V.; VALANTINAS, J. **Concise review of current concepts on nomenclature and pathophysiology of hepatic encephalopathy**. **Medicina** (Kaunas), v. 50, n. 2, p. 75-81, 2014.

SHAWCROSS, D.; JALAN, R. **The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation**. **Cell Mol Life Sci**. v. 62, n. 19-20, p. 2295-304, *2005*.

PAWLINA, W. ***Ross Histologia*** – ***Texto e Atlas***. 8. ed. *"Rio de Janeiro"*: Grupo GEN, 2021.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**: Grupo A, 2019. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 28 de abr. 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Rio de Janeiro: Grupo A, 2018.

VICTOR, R.; DAVID, B.; KATHLEEN, B.; PETER, K.; ANTHONY, W. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. Grupo A, 2017.

Tema Central: Enzimologia Clínica

Caso 15

Infarto Agudo do Miocárdio

Elaboração: Emilly Mões Oliveira

Revisão: Caio Eduardo Carvalho

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

M.B., feminino, 40 anos, negra.
Horário do atendimento: 13h15min

Anamnese

Paciente chega desacompanhada à emergência, queixando-se de dor torácica, dispepsia e pirose. Os sintomas iniciaram-se desde o despertar, às 6 horas da manhã, e não houve melhora com o uso de antiácidos, pelo contrário, a dor intensificou-se com o passar do tempo. Refere dor do tipo queimação na região epigástrica e dor precordial em aperto. Faz uso de estatina, para controle do perfil lipídico, e antidepressivo, para controle de Transtorno Obsessivo Compulsivo, o qual foi diagnosticado recentemente. Nega demais queixas, alergias e histórico familiar de doenças cardiovasculares. A paciente alega estar estressada e ansiosa ultimamente, devido ao relacionamento e ao trabalho. É sedentária, não tabagista e faz uso de bebidas alcoólicas de forma social. Por ser médica cirurgiã, a paciente suspeita estar sofrendo um Infarto Agudo do Miocárdio e solicita a realização de exames comprobatórios imediatos.

Exame físico

- Peso: 80 kg
- Altura: 1,63 m
- IMC: 30,11 kg/m²
- Pressão arterial: 160 x 90 mmHg
- Tax: 36,5ºC
- FC: 140 bpm
- FR: 26 irpm

Obesidade grau I, bom estado geral (BEG), lúcida e orientada no tempo e espaço (LOTE), anictérica, acianótica, afebril, hidratada.

A equipe médica optou pela realização dos seguintes exames complementares:

- Eletrocardiograma (ECG);
- Perfil lipídico;

• Biomarcadores cardíacos (nível de troponina, nível de mioglobina, enzima creatinina-quinase total, enzima creatinina-quinase fração MB atividade e enzima creatina-quinase fração MB massa).

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender a importância das enzimas em diversas vias metabólicas e em diferentes funções no organismo;
• Compreender a utilidade clínica das enzimas no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de condições específicas;
• Relacionar a estrutura de proteínas com as funções realizadas;
• Correlacionar alterações laboratoriais de enzimas e proteínas com alterações metabólicas decorrentes de injúrias em células, tecidos ou órgãos.

2.2 – Objetivos específicos

• Compreender a importância das proteínas e enzimas no contexto da função cardíaca;
• Avaliar a aplicabilidade de cada marcador bioquímico de lesão cardíaca na história natural do Infarto Agudo do Miocárdio.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

• Eletrocardiograma:
Resultado: supradesnivelamento do segmento ST.

• Perfil lipídico:
Resultados:
    • Colesterol Total: 250 mg/dL
    • Colesterol HDL: 28 mg/dL
    • Colesterol Não HDL: 108 mg/dL
    • Colesterol LDL: 190 mg/dL
    • Triglicérides: 330 mg/dL

Obs.: exame realizado em jejum.

Referências:

Categoria referencial	Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Desejável	Colesterol Total	< 190	< 190
Desejável	Colesterol HDL	> 40	> 40
Desejável	Triglicérides	< 150	< 175
Categoria de risco			
Baixo	Colesterol LDL	< 130	< 130
	Colesterol Não-HDL	< 160	< 160
Intermediário	Colesterol LDL	< 100	< 100
	Colesterol Não-HDL	< 130	< 130
Alto	Colesterol LDL	< 70	< 70
	Colesterol Não-HDL	< 100	< 100
Muito Alto	Colesterol LDL	< 50	< 50
	Colesterol Não-HDL	< 80	< 80

Fonte: MIRANDA; LIMA (2012, adaptado).

- Biomarcadores cardíacos:
- Nível de troponina:

Resultado: 65 ng/L

Referências:

Homens: inferior a 53,5 ng/L
Mulheres: inferior a 38,6 ng/L

- Nível de mioglobina:

Resultado: 400 ng/mL
Referência: 0-72 ng/mL

- Enzima creatina-quinase:
  - CK Total: 210 U/L
  - CK-MB Atividade: 30 U/L
  - CK-MB Massa: 7 ng/mL

Referências:

Biomarcador	Valor de referência	
CK Total	Homens	200 U/L
	Mulheres	150 U/L
CK-MB Atividade	24 U/L	
CK-MB Massa	5 ng/mL	

Fonte: MIRANDA; LIMA (2012, adaptado).

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS

Na Figura 1 apresentam-se os conhecimentos prévios necessários para compreensão.

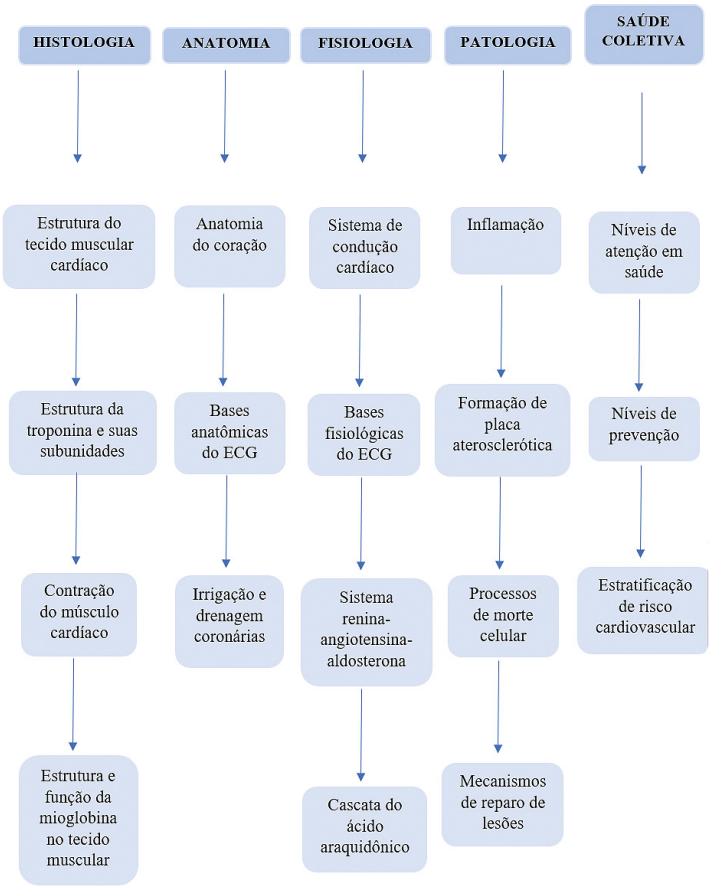


Figura 1: Esquema dos conhecimentos prévios

Fonte: elaboração própria (2023).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 2 estão esquematizadas as informações bioquímicas pertinentes ao caso.

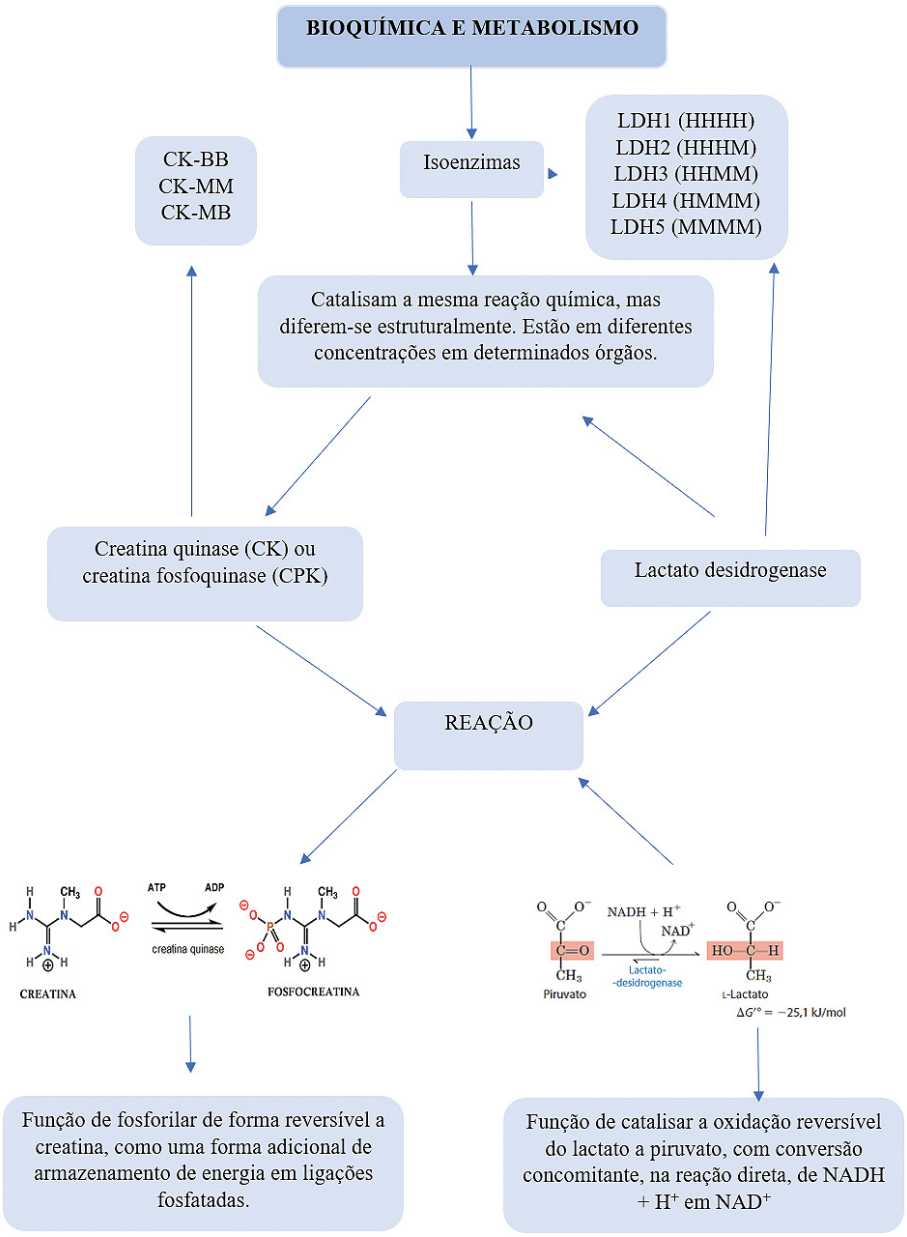


Figura 2: Informações metabólicas pertinentes ao caso

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) O que são biomarcadores cardíacos e qual é o mecanismo bioquímico relacionado com sua liberação?
b) Qual a importância dos marcadores bioquímicos na história natural do Infarto Agudo do Miocárdio?
c) Como os marcadores bioquímicos são utilizados nos casos de lesão cardíaca proveniente de IAM? Qual a diferença entre eles?

7 – FISIOPATOLOGIA

Na patologia, denomina-se infarto o processo de necrose isquêmica ocasionada pela interrupção do fluxo sanguíneo arterial ou venoso. Sendo assim, pode ser classificado em branco, quando ocorre em tecidos que possuem pouca circulação colateral, e vermelho, quando ocorre hemorragia na área acometida, geralmente causado por obstrução arterial e venosa em tecidos com densa rede de vasos colaterais. É importante salientar que, nos órgãos em que a circulação colateral é capaz de manter o suprimento sanguíneo, a obstrução de uma artéria não causa o processo de necrose isquêmica.

Além da presença de circulação colateral, no caso do músculo cardíaco, o processo de necrose depende também do consumo de oxigênio e do tempo de reperfusão miocárdica, ou seja, da demanda do órgão por oxigênio e das condições do suprimento para a área afetada. Nesse sentido, o termo "infarto do miocárdio" corresponde à morte celular de cardiomiócitos, por sua vez provocada pela isquemia prolongada. Esse processo de necrose inicia-se no tecido miocárdico restrito à região subendocárdica, mas pode-se estender por toda a espessura do miocárdio, atingindo o epicárdio, sendo denominado de infarto transmural.

O miocárdio sofre agressão progressiva a depender do tempo de evolução da hipóxia. Sendo assim, a lesão progride do estágio inicial, no qual predominam distúrbios eletrolíticos, para acometimentos mais graves do tecido, em que ocorre lesão celular, ainda de forma reversível, até ocorrer a necrose, na qual os danos morfológicos são definitivos. Essas etapas, bem como o grau e local da obstrução arterial coronária, estão intimamente relacionadas com as diferentes apresentações clínicas das Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), que variam de

angina instável a infarto com elevação do segmento ST, com risco de morte súbita. O infarto com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) é considerado a forma mais grave das SCA.

Esse tipo de infarto, como apresentado pela paciente M.B., geralmente resulta de oclusão de artéria coronária por formação de trombo intracoronário. Este é proveniente de instabilização da placa aterosclerótica vulnerável, com exposição de material altamente trombogênico à circulação sanguínea. Contudo, dentre as causas não ateroscleróticas para a ocorrência desse IAM, tem-se outros processos patológicos que também promovem um desequilíbrio entre a oferta de oxigênio e o consumo pelo músculo cardíaco, como espasmo coronário, formação de êmbolos por fibrilação atrial e endocardite, traumas e arterites.

Como dito, as síndromes clínicas decorrentes da obstrução coronária diferem-se de acordo com o grau de obstrução do lúmen vascular e da severidade da isquemia miocárdica, ambos fatores correlacionados ao tipo de SCA apresentada pelo paciente e à gravidade do quadro clínico, conforme assinalado na Figura 3 abaixo.

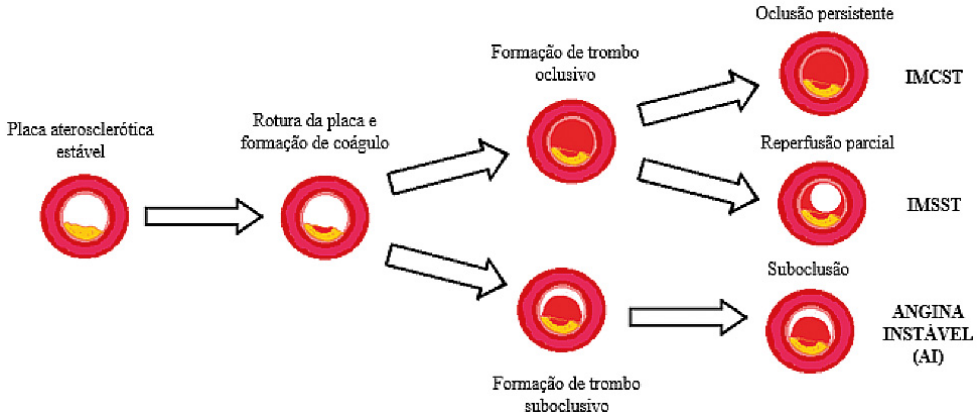


Figura 3: Esquema das síndromes clínicas da obstrução coronária

Fonte: elaboração própria (2023).

Legenda: o grau de obstrução do lúmen vascular e a intensidade da isquemia provocada determinam a apresentação clínica das Síndromes Coronarianas Agudas (SCA). Assim, a oclusão parcial da luz vascular está associada a formas mais brandas das SCA, como a angina instável, na qual o suprimento mínimo de oxigênio preserva a viabilidade do cardiomiócito, não havendo necrose celular, e o infarto sem supradesnível do segmento ST (IMSST), em que a obstrução temporária da luz vascular promove necrose restrita à área subendocárdica. Já a oclusão total da luz arterial e a privação completa do fluxo relacionam-se com as formas mais graves, representadas pelo infarto com supradesnível do segmento ST (IMCST), como o quadro apresentado pela paciente M.B.

8 – RESPOSTAS

a) O que são biomarcadores cardíacos e qual é o mecanismo bioquímico relacionado com sua liberação?

Os cardiomiócitos possuem alto metabolismo energético devido à manutenção da contração cardíaca. Assim, quando ocorre isquemia desse tecido, os níveis intracelulares de oxigênio decaem rapidamente, fazendo com que o processo de glicólise aeróbica cesse e haja estabelecimento do metabolismo anaeróbico. Com isso, há uma produção inadequada de fosfatos de alta energia (ATP), acúmulo de lactato e, consequentemente, redução do pH intracelular, ocasionando alterações na dinâmica do funcionamento da célula. Dentre essas modificações, tem-se o efeito no metabolismo do íon cálcio, o qual acumula-se intracelularmente, levando à ativação de lipases e proteases. Essas enzimas promovem a destruição celular, o que acarreta a liberação de macromoléculas celulares para o espaço intersticial e a propagação do dano para o tecido adjacente. As moléculas liberadas são denominadas marcadores bioquímicos ou biomarcadores cardíacos e são difundidas para a circulação linfática e sanguínea (Figura 4).

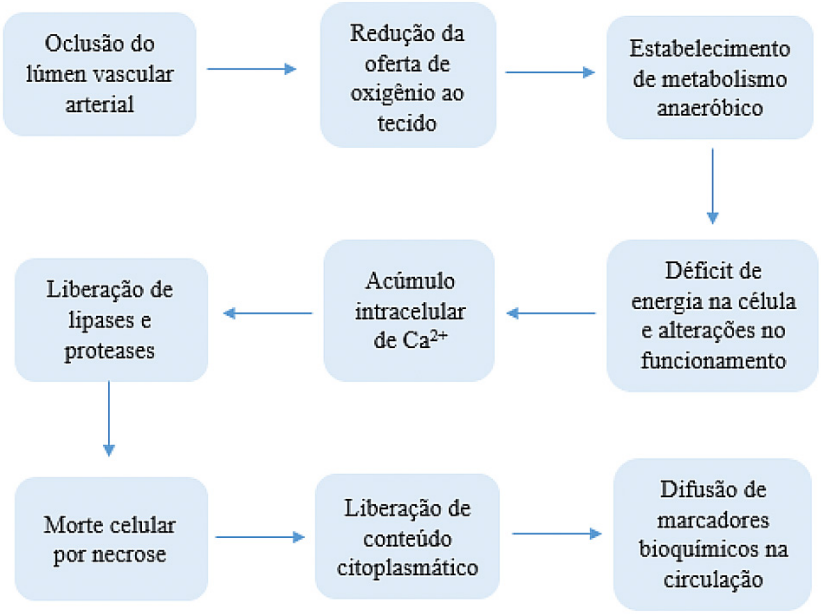


Figura 4: Esquema da fisiopatologia do IAM e liberação de marcadores bioquímicos
Fonte: elaboração própria (2023).

b) Qual a importância dos marcadores bioquímicos na história natural do Infarto Agudo do Miocárdio?

Os marcadores bioquímicos são utilizados no diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio, uma vez que podem ser identificados na corrente sanguínea por meio de exames laboratoriais. A cinética dessas biomoléculas depende do compartimento intracelular de origem, de seus tamanhos, dos fluxos sanguíneo e linfático da região afetada e de sua taxa de depuração. Nesse sentido, para ser considerado clinicamente útil, o biomarcador deve ser liberado rapidamente do coração para a circulação, devendo permanecer em concentrações detectáveis por várias horas ou até mesmo dias. Além disso, precisa possuir altas sensibilidade e especificidade para ser capaz de fornecer informações prognósticas confiáveis. É importante salientar que essas moléculas podem ser classificadas de acordo com os processos físico-químicos responsáveis por sua elevação no plasma sanguíneo analisado, como os marcadores de lesão miocárdica, tais como as proteínas troponina e mioglobina e as enzimas creatina-quinase e lactato-desidrogenase, além de outras categorias, como estresse biomecânico, inflamação e homeostase vascular e remodelamento da matriz extracelular.

c) Como os marcadores bioquímicos são utilizados nos casos de lesão cardíaca proveniente de IAM? Qual a diferença entre eles?

Os biomarcadores cardíacos (Tabela 1) são utilizados no diagnóstico e acompanhamento de lesões miocárdicas provenientes de IAM com base em recomendações de níveis de evidência, as quais consideram que nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico e, sim, deve ser adaptado de acordo com o tempo de evolução do quadro clínico, critérios de sensibilidade e especificidade e aparato tecnológico disponível para realização dos exames laboratoriais.

Tabela 1: Biomarcadores cardíacos

Marcador bioquímico	Classificação bioquímica	Utilização no diagnóstico de IAM	Cinética da biomolécula				Recomendação	Pontos positivos	Pontos negativos
			Elevação dos níveis a partir da lesão.		Pico da concentração	Retorno aos níveis normais.			
Troponina	Complexo de três proteínas que participam da regulação miofibrilar esquelética e cardíaca.	Somente as subunidades TnT e TnI são utilizadas.	4h		12h	4-7 dias (TnI) e 10-14 dias (TnT)	Dosagem na admissão e após 6 a 9h (IB).	- Possuem alta especificidade e sensibilidade (aumenta conforme o tempo de admissão) para lesões miocárdicas; - Detectável em pequenas quantidades.	- Não informam as causas da necrose miocárdica (podem incluir etiologias não coronarianas); - Possuem baixa sensibilidade antes de 6h da ocorrência da lesão, o que pode ser contornado pelas troponinas de alta sensibilidade.
Creatina quinase (CK)	Enzima reguladora do metabolismo intracelular de tecidos contráteis. Também é encontrada no cérebro.	Somente a isoenzima CK-MB é utilizada. - CK-MB atividade: determina a atividade enzimática; - CK-MB massa: detecta a concentração, incluindo enzimas ativas e inativas.	CK total	4 a 6h	24h	3 dias	A fração CK-MB deve ser dosada na admissão e após 6 a 9h (IB).	- A isoenzima CK-MB possui alta especificidade para lesões miocárdicas, sobretudo após 6h da ocorrência da lesão; - Pode ser utilizada no diagnóstico de reinfarto caso seus níveis não retornem ao normal.	- O nível de CK total possui baixa especificidade para lesões miocárdicas; - A CK-MB não é específica do IAM, pois pode alterar-se em outras desordens cardíacas.
			CK-MB	4 a 8h	12 a 24h	2 a 3 dias			
Mioglobina	Hemeproteína globular citoplasmática presente nos músculos esquelético e cardíaco.	Pelo seu baixo peso molecular, é um dos primeiros marcadores séricos não enzimáticos identificáveis após lesão isquêmica do miocárdio.	1 a 2h		6 a 9h	12 a 24h	Pode ser usada para excluir IAM nos pacientes que se apresentam antes de 6h do início dos sintomas (IIbB).	- Pode ser utilizada nos casos em que o paciente apresenta-se precocemente à emergência.	- Baixa especificidade para lesões cardíacas, já que o aumento da sua concentração no sangue significa que houve lesão muito recente em tecido muscular, seja esquelético ou cardíaco; - Não pode ser utilizada como marcador bioquímico tardio no diagnóstico de IAM.
Lactato desidrogenase (LDH)	Enzima citosólica de transferência de hidrogênio, que catalisa a oxidação de lactato a piruvato.	A alteração refere-se a dano tecidual inespecífico devido à ampla distribuição da LDH em diferentes tecidos.	8 a 12h		24 a 48h	10 a 14 dias	Seu uso não é mais recomendado devido à baixa especificidade (IIIA).	-	- Baixa especificidade para necrose miocárdica; - O resultado pode ser alterado por diversos fatores; - A hemólise da amostra biológica pode ocasionar resultados falsos-positivos.

Fonte: elaboração própria (2023).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 5 é apresentado um esquema com as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de IAM.

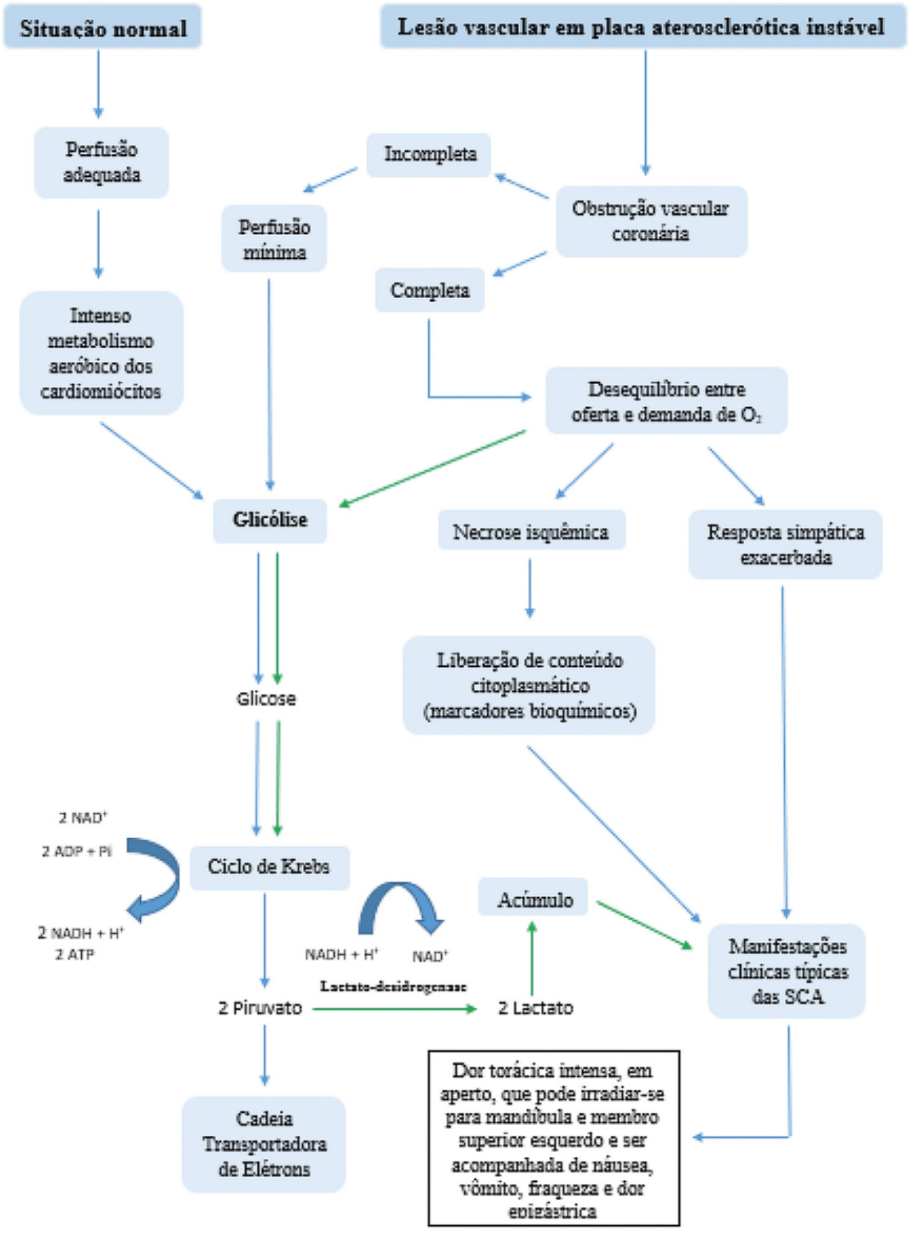


Figura 5: Correlações clínico-metabólico-laboratoriais no IAM

Fonte: elaboração própria (2023).

Legenda: em uma situação normal, a perfusão do tecido é adequada, ou seja, a demanda de oxigênio dos cardiomiócitos é suprida normalmente pela circulação, fazendo com que essas células realizem intenso metabolismo do tipo aeróbico. Dessa forma, a partir da glicólise e consequente formação do piruvato, ocorre o Ciclo de Krebs e a Cadeia Transportadora de Elétrons, uma vez que há oxigênio disponível. Já em uma lesão vascular em placa aterosclerótica instável, ocorre obstrução vascular coronária. Nesse sentido, quando essa obstrução é incompleta, o tecido ainda é perfundido em níveis mínimos, sendo assim, o metabolismo aeróbico ainda ocorre, mesmo que em menor intensidade já que há uma certa deficiência de oxigênio. No entanto, quando a obstrução é completa, ocorre um desequilíbrio entre a oferta e a demanda por O_2, uma vez que há demanda, mas a oferta é insuficiente. Com a falta de oxigênio, o metabolismo é desviado para a formação de lactato a partir das moléculas de piruvato (fermentação lática) a partir da ação da enzima lactato desidrogenase, ocorrendo o acúmulo de lactato no tecido. Além disso, esse desequilíbrio é responsável por uma resposta simpática exacerbada e pelo início dos processos de necrose do tecido, de acordo com a evolução da hipóxia. A necrose dos cardiomiócitos faz com que haja a liberação na corrente sanguínea dos biomarcadores cardíacos. Esses biomarcadores, presentes na circulação local e sistêmica, além do acúmulo de lactato e a resposta simpática exacerbada são responsáveis pelas manifestações clínicas das Síndromes Coronarianas Agudas, como dor torácica intensa, em aperto, com irradiações para a mandíbula e membro superior esquerdo, acompanhadas ou não de náusea, vômito, fraqueza e dor epigástrica.

10 – EPIDEMIOLOGIA

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma gama de transtornos que afetam o coração e os vasos sanguíneos. Desses, a doença arterial coronariana (DAC), que atinge os vasos que suprem o miocárdio, é a enfermidade predominante, juntamente com a doença cerebrovascular (DCbV). Em ambas, a aterosclerose é o principal processo fisiopatológico relacionado e, em conjunto, são as principais causas de óbito em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A partir do final do século XX ocorreu uma transição epidemiológica devido à urbanização e melhorias nas condições econômicas, o que fez com que as DCV adquirissem grande parcela das mortes por doenças crônicas não transmissíveis. Sendo assim, modificações no estilo de vida como maior ingestão calórica e consumo de bebidas alcoólicas, menor atividade física e tabagismo colaboraram para esse cenário. Somados à idade e à presença de comorbidades como Obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia e Diabetes, são importantes fatores de risco da aterosclerose.

No Brasil, as DCV são as principais causas de morte e, dentre elas, a DAC é a responsável pela maioria dos óbitos em todos os estados brasileiros, apresentando prevalência total, em 2017, de 1,75% em brasileiros acima de 20

anos. Ela manifesta-se clinicamente como síndromes coronarianas crônica e aguda (SCA), na qual, por sua vez, o Infarto Agudo do Miocárdio é o diagnóstico predominante. Como já discutido, o IAM é definido pela presença de lesão miocárdica aguda decorrente de necrose isquêmica, detectada por alteração nos biomarcadores cardíacos, sobretudo as troponinas T e I. Nesse sentido, devido ao avanço tecnológico nas análises clínicas, há um crescente aumento da sensibilidade dos testes de troponina, o que tem diminuído as ocorrências de pacientes com SCA e com biomarcadores negativos, situação referente à angina instável. Como consequência, resulta-se em um predomínio do diagnóstico de IAM nas apresentações clínicas da SCA, sendo um terço relativo ao IMCST e dois terços ao IMSST.

As DCV, incluindo o IAM, são um importante problema de saúde pública no Brasil, pois, além de apresentarem altas incidência e mortalidade, são responsáveis por altos gastos com hospitalizações e custos indiretos. Entre 2006 e 2015, as DCV e suas complicações representaram um gasto de aproximadamente U$4 bilhões, sendo que a DCA foi a terceira principal causa de internações.

11 – TERAPÊUTICA

Na Figura 6 está esquematizada a conduta terapêutica em quadros de SCA.

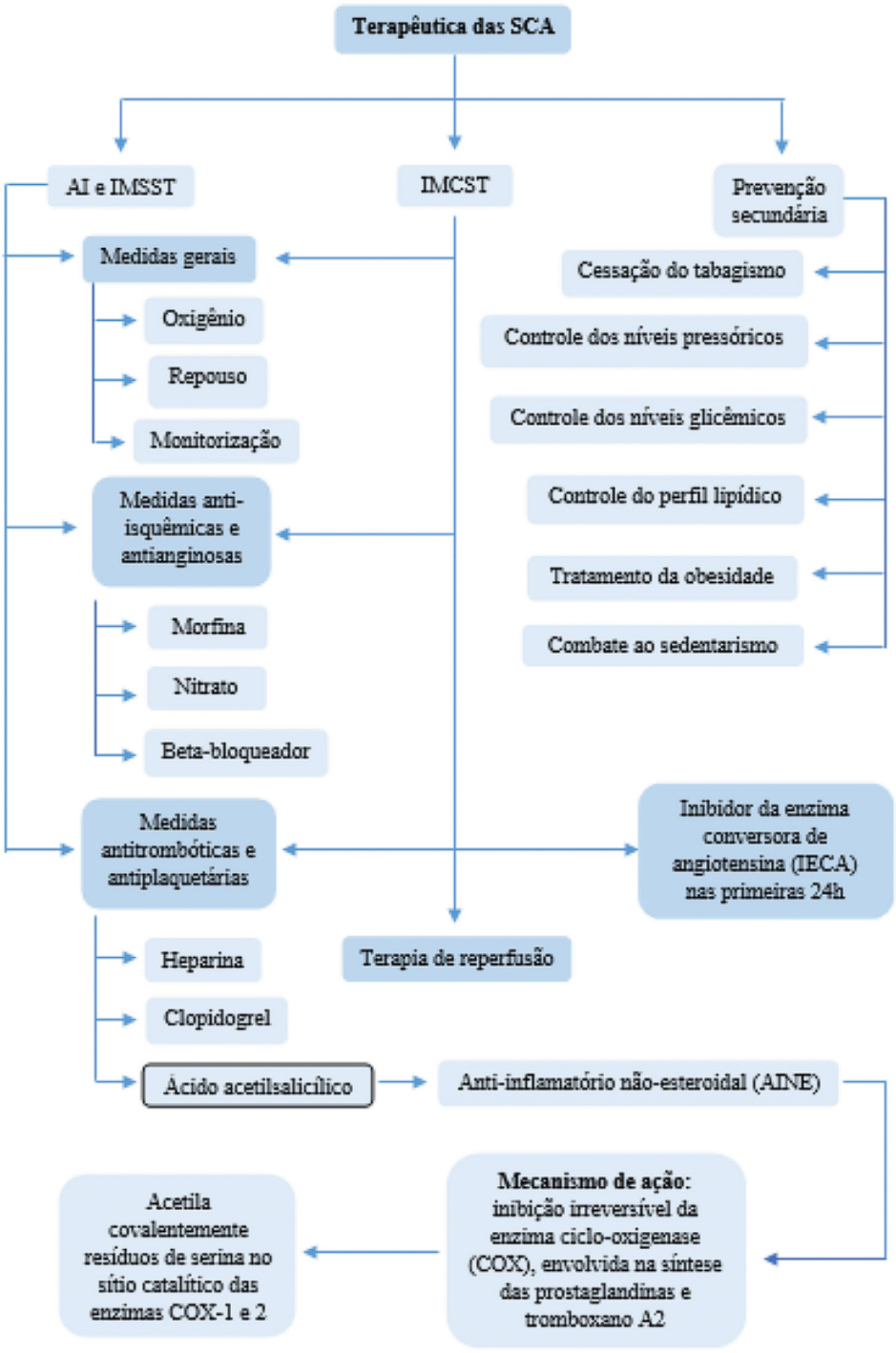


Figura 6: Conduta terapêutica em quadros de SCA

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

• O Infarto Agudo do Miocárdio é a forma mais grave das Síndromes Coronarianas Agudas e resulta da obstrução aguda de uma artéria coronária, resultando em desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, que, por sua vez, causa necrose isquêmica dos cardiomiócitos;
• O IAM deve ser suspeitado nos pacientes que se apresentam ao atendimento com queixas de dor torácica de caráter opressivo, com irradiações para o membro inferior esquerdo, ombro e mandíbula, dor localizada no centro do tórax e de limites imprecisos, comumente manifestando-se com início insidioso e pico de intensidade. Alguns pacientes podem não apresentar a sintomatologia clássica. Assim, a queixa de sintomas inespecíficos como astenia e quadros epigástricos, somada à presença de fatores de risco para doença arterial coronariana ou histórico prévio de coronariopatia, devem alertar o médico acerca da possibilidade de evento coronário;
• O diagnóstico de IAM baseia-se no quadro clínico do paciente, alterações eletrocardiográficas e resultados de exames laboratoriais, os quais analisam os marcadores bioquímicos de lesão cardíaca, presentes na corrente sanguínea após o processo de necrose;
• Os marcadores são úteis para auxiliar no diagnóstico e prognóstico de lesões cardíacas, mas deve-se reconhecer a limitação diagnóstica de cada um, pois nenhum é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico. Nesse sentido, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, preconiza-se a utilização das troponinas T e I e, caso esse exame não esteja disponível, deve-se utilizar o ensaio da CK-MB massa.

13 – REFERÊNCIAS

BURTIS, C. A. **Tietz Fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

CANNON, P. C.; STEINBERG, B. A. **Cardiologia Baseada em Evidências**. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2012.

CHUNG, O. *et al*. Monitoramento dos níveis de atividade da enzima fosfolipase A2 secretória da infância à vida adulta: uma coorte de 21 anos. J. **Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 95, n. 2, p. 247-254, abr. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021755720190002002 47&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 21 jul. 2020.

HATOUM, I. J. *et al*. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 diabetes. **Diabetes**., v. 59, n. 5, p. 1239-1243, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857904/>. Acesso em: 21 de jul. 2020.

JARROS, I. C.; ZANUSSO JUNIOR, G. Avaliação de Risco Cardíaco e o diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio no laboratório de análises clínicas. **Revista UNINGÁ Review** v. 19, n. 3, p. 05-13, jul-set, 2014. Disponível em: <http://mastereditora.com.br/periodico/ 20140831_155528.pdf>. Acesso em: 15 de jul. 2020.

MARSHALL, W. J. *et al*. **Bioquímica Clínica** – Aspectos Clínicos e Metabólicos. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MIRANDA, M. R.; LIMA, R. M. Marcadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio. **Rev Med Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 98-105, 2014. Disponível em: <http://rmmg.org/ artigo/detalhes/608>. Acesso em: 20 de jun. 2020.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório, princípios e interpretações**. 5. ed. São Paulo: Medbook Missau, 2009.

NUNES, E. O.; FIGUEIREDO, A. M. A bioquímica clínica no diagnóstico e prognóstico de pacientes acometidos pelo Infarto Agudo do Miocárdio evidenciando a importância da Troponina T. **SALUSVITA**, Bauru, v. 37, n. 2, p. 437-448, 2018. Disponível em: <https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v37_n2_2018/salusvita_v37_n2_2018_art_12.pdf>. Acesso em: 21 de jun. 2020.

PIEGAS, L. S. *et al*. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq. Bras. **Cardiol.**, São Paulo, v. 105, n. 2, Supl. 1, p. 1-121, Ago., 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2015003000001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 23 de jun. 2020.

SILVA, G. R. *et al*. A influência da lactato-desidrogenase (LDH) e creatina-quinase (CK) nas alterações morfofuncionais do músculo cardíaco em indivíduos ativos e sedentários: uma revisão bibliográfica. **Revista Digital EF Deportes**, Buenos Aires, v. 20, n. 213, fev. 2016. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd213/ldh-e-ck-nas-alteracoes-do-musculo-cardiaco.htm>. Acesso em 9 jul. 2020.

SILVA, L. B. *et al*. Peptídeo natriurético tipo-B e doenças cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol**., São Paulo, v. 81, n. 5, p. 529-534, nov. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2003001300011&lng=en&nrm=is>. Acesso em: 20 de jul. 2020.

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. Diretrizes 12. **Arq Bras Cardiol**., v. 102, 3 Supl.1, p.1-61, 2014. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2014/ Diretriz_de_IAM.pdf>. Acesso em: 17 de jun. 2020.

SEC – Sociedade Europeia de Cardiologia. **Recomendações de Bolso de 2018 da ESC**. 4ª Definição Universal de Enfarte do Miocárdio. Disponível em: <https://spc.pt/wp-content/uploads/2019/10/Pocket_Definicao-Enfarte.pdf>. Acesso em: 17 de jun. 2020.

Tema Central: Inter-relações Metabólicas

Caso 16

Anorexia Nervosa

Elaboração: Bruna Laíne Costa

Revisão: Álvaro Eduardo Alves

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

E.C.S., feminina, 20 anos, branca, solteira.

Anamnese

Paciente procurou a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) após episódios de vertigens seguidos de síncope. De acordo com a mãe da paciente, a jovem adota conduta alimentar restritiva há aproximadamente 5 anos, com o hábito de contar as calorias das refeições e de realizar exercícios físicos exageradamente. Ainda, a paciente afirma que seu objetivo é evitar o ganho de peso. Nega compulsão alimentar e purgação. Diagnóstico de depressão há 4 anos com uso irregular de Sertralina 25 mg. Acusa amenorreia há aproximadamente 14 meses. Alega episódios recorrentes de candidíase orofaríngea e fadiga constante.

Exame físico

Regular Estado Geral (REG), lúcida e orientada no Tempo e Espaço (LOTE), desidratada (+/4+), anictérica, acianótica, afebril.

Pressão Arterial (PA): 90x60 mmHg; Frequência Cardíaca (FC): 55 bpm; Frequência Respiratória (FR): 18 irpm.

Peso: 41,5 kg, altura: 1,60m, IMC: 16,2 kg/m^2.

Durante a inspeção foi observada a presença de lanugo nos braços, ressecamento da pele e alopecia.

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

a) Compreender as rotas metabólicas que ocorrem de maneira simultânea sob estímulos específicos (hormonais ou não);
b) Analisar o mapa metabólico considerando rotas simultâneas;
c) Entender as repercussões intracelulares e plasmáticas dos estímulos (hormonais ou não) em situações clínicas específicas;

d) Associar mecanismos hormonais, sanguíneos e enzimáticos de regulação metabólica;
e) Interpretar correlações entre sinal/sintoma, alteração metabólica e alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

a) Diferenciar as rotas metabólicas ativadas durante o estado pós-prandial e de jejum;
b) Compreender os efeitos sistêmicos resultantes dos processos de lipólise, proteólise e gliconeogênese;
c) Reconhecer as alterações metabólicas e hormonais causadas pela inanição.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames laboratoriais

HEMOGRAMA	**Valores de referência:**
Hemácias ..... 3,75 milhões/mm^3	(4,2 - 5,5 milhões/mm^3)
Hemoglobina ..... 10,3 g/dL	(13,5 - 18,0 g/dL)
Hematócrito 39%	(41 - 51%)
VCM 75,0 µ3	(80,0 - 100,0 µ3)
HCM ..... 25,0 pg	(27,0 - 32,0 pg)
CHCM ..... 27,1 g/dL	(31,0 - 36,0 g/dL)
Glicemia em jejum ..... 56 mg/dL	(60 - 99 mg/dL)

LEUCOGRAMA	**Valor de referência:**
Leucócitos ..... 3.400 mm^3	(4.000 - 11.000/mm^3)

DOSAGEM HORMONAL	**Valores de referência:**
FSH ..... 2 mUI/mL	(5 - 20 mUI/mL)
Estradiol ..... 16 pg/mL	(20 - 400 pg/mL)

EXAME DE PROTEÍNAS TOTAIS E FRAÇÕES	**Valores de referência:**
Albumina sérica ..... 2,8 g/dL	(3,4 - 4,7 g/dL)
Proteínas totais ..... 5,5 g/dL	(6 - 8 g/dL)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e metabolismo

- Metabolismo de lipídeos, proteínas e carboidratos;
- Inter-relações metabólicas;
- Regulação hormonal;
- Proteínas plasmáticas.

4.2 – Fisiologia

- Importância estrutural e funcional dos macronutrientes;
- Eritropoiese;
- Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal;
- Regulação hormonal pancreática.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Para manter a glicemia adequada, o nosso organismo está constantemente em atividade, estimulando a ação de dois hormônios principais: insulina e glucagon. No indivíduo em estado pós-prandial, a glicose resultante da digestão de carboidratos é absorvida pela corrente sanguínea. Devido ao aumento da glicemia, as células pancreáticas secretam insulina e inibem a secreção de glucagon. Assim, a insulina age principalmente no fígado, estimulando a síntese de glicogênio e os processos de glicólise e lipogênese (BAYNES; DOMINICZAK, 2015). Ainda, o hormônio estimula o armazenamento de glicose na forma de triglicerídeos nos adipócitos e a síntese de glicogênio e de proteínas nos músculos. Como consequência, os tecidos captam o excesso de glicose, o que regulariza os níveis de glicemia (NELSON; COX, 2018; RODWELL *et al*., 2015).

Após um período superior a duas horas sem ingestão de alimentos, os níveis de glicemia diminuem na medida em que as células do corpo oxidam a glicose. Desse modo, ocorre a secreção do hormônio glucagon e a inibição da secreção de insulina. Por conseguinte, no fígado, o glucagon estimula a glicogenólise e a síntese de glicose através da gliconeogênese, além de estimular a oxidação de lipídeos e inibir a glicólise (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; PINTO, 2017). Como resultado, o tecido hepático

secreta glicose para a corrente sanguínea, ocasionando o aumento dos níveis de glicemia. Portanto, através da glicogenólise é possível manter o fornecimento de glicose por aproximadamente 16 horas de jejum (RODWELL *et al*., 2015).

Entretanto, quando o tempo de jejum ultrapassa essas 16 horas, o estoque de glicogênio se esgota e o corpo realiza exclusivamente o processo de gliconeogênese. Destaca-se que essa atividade de produção de glicose ocorre principalmente no fígado, com uso de substratos não glicídicos como o lactato, alanina e o glicerol (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017). Dentre eles, o lactato é produzido pelo metabolismo anaeróbico muscular e dos eritrócitos, enquanto a alanina provém da degradação de proteínas não essenciais. Logo, nas situações de privação alimentar, esses dois substratos são convertidos em piruvato e, posteriormente, em oxaloacetato e fosfoenolpiruvato, sendo que este último passa por reações enzimáticas seguindo a rota inversa da via glicolítica, culminando na produção de glicose (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017).

Ainda nessas situações, o glicerol, proveniente da hidrólise de triacilgliceróis, é liberado no sangue e transportado para o tecido hepático, onde passa pelos processos de fosforilação e oxidação até se transformar em gliceraldeído-3-fosfato, que segue pela mesma rota dos outros substratos até ser convertido em glicose (BAYNES; DOMINICZAK, 2015).

Outrossim, durante longos períodos de jejum, outro composto liberado pela degradação dos triacilgliceróis são os ácidos graxos, que constituem a principal fonte energética utilizada pelo organismo, posto que sua oxidação no tecido hepático resulta na produção de moléculas de acetil-CoA. Contudo, devido à escassez de oxaloacetato, que é um componente amplamente utilizado nas rotas intermediárias do ciclo de Krebs durante a gliconeogênese, o acetil-CoA produzido durante a betaoxidação não é totalmente absorvido pelo ciclo, o que ocasiona seu excesso e a formação de acetoacetil-CoA, que por sua vez será convertido em corpos cetônicos (acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetona) (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017).

Dessa forma, caso o jejum se prolongue por alguns dias, a concentração de corpos cetônicos pode aumentar consideravelmente no organismo e, assim, serão utilizados como fonte de energia por diversos tecidos, com exceção dos eritrócitos e do fígado. O uso de corpos cetônicos pelo cérebro é digno de nota, dado que após 4 dias com baixo nível glicêmico o órgão mantém 70% da sua produção de energia por meio desses compostos. Em casos extremos de inanição, o estoque de triacilgliceróis se torna insuficiente para fornecer a energia necessária para o

corpo, o que obriga o metabolismo a degradar proteínas essenciais para manter as funções vitais do indivíduo (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017).

Na Figura 1 estão sintetizadas as alterações metabólicas em função da glicemia.

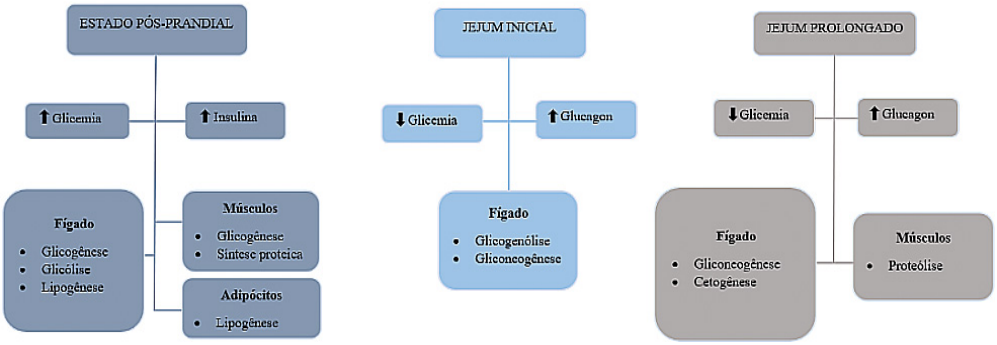


Figura 1: Alterações bioquímicas-metabólicas influenciadas pela glicemia

Fonte: elaboração própria (2023).

Na Tabela 1 são descritas as principais rotas metabólicas envolvendo carboidratos e lipídeos com seus respectivos precursores e produtos finais.

Tabela 1: Descrição dos processos bioquímicos relacionados com a glicemia

Processo Bioquímico	Descrição	Via metabólica	
		Início	Fim
Glicólise	Degradação da glicose para liberação de energia	Glicose	Piruvato
Glicogênese	Síntese de glicogênio para armazenamento de energia	Glicose	Glicogênio
Lipogênese	Síntese de ácidos graxos para armazenamento de energia	Glicose	Ácidos graxos
Glicogenólise	Hidrólise do glicogênio para liberação de energia	Glicogênio	Glicose-6-fosfato
Gliconeogênese	Síntese de glicose a partir de compostos anglicanos	Lactato Alanina Glicerol	Glicose
Betaoxidação	Oxidação de ácidos graxos para liberação de energia	Ácidos graxos	Acetil-CoA
Cetogênese	Síntese de corpos cetônicos para liberação de energia	Acetil-CoA	Acetoacetato Beta-hidroxibutirato Acetona

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.
b) Explique as causas dos resultados alterados.
c) Justifique a alteração hormonal da paciente.
d) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

A Anorexia Nervosa (AN) é uma doença psiquiátrica na qual o paciente se recusa a manter o peso corporal mínimo, adotando dietas hipocalóricas e realizando hiperatividade física para isso. Além da baixa ingestão alimentar, que pode chegar a apenas 200 calorias por dia, os anoréxicos são extremamente seletivos com os poucos alimentos que consomem, evitando gorduras, carboidratos e optando quase exclusivamente por legumes (BORDIGNON *et al*., 2014). Complementar a isso, eles costumam permanecer longos períodos em jejum, o que configura um quadro de inanição (Figura 2). Dessa forma, a patologia se estende a uma doença física, causando exorbitante perda de peso e comprometendo as funções fisiológicas do indivíduo.

Como consequência do comportamento restritivo crônico em relação à comida, toda a reserva de glicogênio é consumida rapidamente, exigindo que o corpo realize o processo de gliconeogênese para conseguir manter os níveis adequados de ATP e glicemia. Dentre as substâncias utilizadas na gliconeogênese, a degradação de alanina e de glicerol são as mais preocupantes, visto que a proteólise leva à perda de massa muscular e a lipólise à perda de tecido adiposo (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; PINTO, 2017). Ainda nesse contexto, a quebra de triglicerídeos acarreta a produção de corpos cetônicos, que em excesso são compostos tóxicos para o organismo.

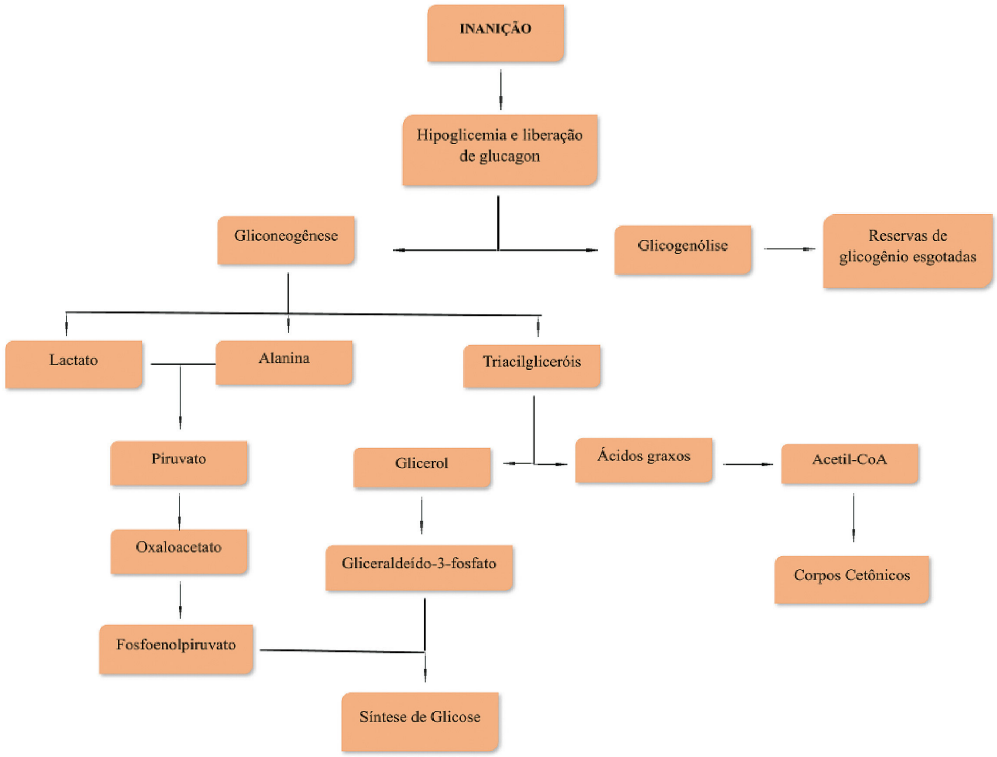


Figura 2: Rotas metabólicas ativadas durante a inanição

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.

Anorexia Nervosa do tipo restritiva. A AN é uma patologia de etiologia multifatorial e de investigação essencialmente clínica. Assim, observando a anamnese da paciente, percebe-se que a alimentação hipocalórica e o medo de ganhar peso apesar do baixo IMC indicam fortemente o diagnóstico de anorexia. Além disso, a presença de amenorreia, lanugo, ressecamento da pele e alopecia são consequências da inanição frequentemente observadas nos pacientes. Somado a isso, com base nas informações coletadas, é possível descartar a suspeita de outros transtornos alimentares como a bulimia, visto que a paciente nega compulsão alimentar, purgação e está claramente abaixo do peso (LIMA *et al*., 2018).

b) Explique as causas dos resultados alterados.

• Eritrograma alterado: indica uma anemia ferropriva resultante da ingestão insuficiente de íons ferro e do prejuízo da eritropoiese.
• Hipoalbuminemia e hipoproteinemia: indicam síntese proteica hepática reduzida devido aos níveis insuficientes de aminoácidos na dieta.
• Hipoglicemia: indica ingestão insuficiente de carboidratos e esgotamento das reservas de glicogênio.
• Hipoestrogenemia: indica perda de tecido adiposo com consequente deficiência na síntese de hormônios esteroides sintetizados a partir do colesterol.
• Leucopenia: indica imunossupressão decorrente do estresse causado pela hipoglicemia.

c) Justifique a alteração hormonal da paciente.

A paciente apresenta um quadro clínico conhecido como amenorreia, que é a ausência de menstruação por mais de 3 ciclos quando precedida por ciclos menstruais regulares. No caso de anoréxicos, ocorre a exorbitante perda de tecido adiposo, o que impossibilita que os hormônios andrógenos sejam convertidos em estrógenos, ocasionando uma hipoestrogenemia (AIRES, 2018; VALE *et al*., 2014).

Consequentemente, há alterações na regulação da liberação pulsátil do Hormônio Liberador da Gonadotrofina (GnRH) e supressão da produção pituitária do Hormônio Luteinizante (LH) e do Hormônio Folículo-Estimulante (FSH). Como resultado da falta de secreção pulsátil de LH e FSH, não ocorre o feedback hormonal e o nível circulante de estrógeno se torna muito baixo (AIRES, 2018). Logo, a ovulação não acontece e a descamação endometrial não é estimulada, causando a amenorreia. Por fim, para que ocorra a conversão dos hormônios sexuais é necessária energia, que é insuficiente nos indivíduos em privação alimentar, o que também contribui para a amenorreia da paciente.

d) Quando suspeitar?

Baixo IMC, medo de ganhar peso, dieta hipocalórica persistente e visão distorcida da comida e do próprio corpo.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 2 estão sintetizadas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de anorexia nervosa.

Tabela 2: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na anorexia nervosa

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/fisiológica	Resultado laboratorial
Alopecia	Ingestão insuficiente de aminoácidos e inibição da síntese de queratina	Hipoalbuminemia Hipoproteinemia
Amenorreia	Diminuição de tecido adiposo Diminuição da produção de ATP	Hipoestrogenemia Hipoglicemia
Baixo peso corporal	Desnutrição	Hipoalbuminemia Hipoproteinemia Hipoglicemia
Candidíase orofaríngea	Imunossupressão	Leucopenia
Fadiga	Jejum celular Eritropoiese reduzida	Hipoglicemia Anemia
Lanugo e ressecamento da pele	Diminuição de tecido adiposo	Hipoestrogenemia
Vertigens e síncope	Hipotensão arterial e diminuição da produção de ATP	Hipoglicemia

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

Nos tempos remotos, a privação alimentar era normalmente relacionada às práticas religiosas, com objetivo de elevação espiritual. Todavia, nas últimas décadas, a abstinência parcial ou total de comida ganhou um novo propósito, tornando-se um meio de alcançar a estética corporal pré-estabelecida pela indústria da moda. Apesar do primeiro caso de anorexia ter registros em 1689, foi no final do século XX e início do século XXI que o culto ao corpo magro foi fortemente disseminado como padrão de beleza, o que acarretou a doentia e incansável associação entre o "corpo perfeito" e a felicidade (LIMA *et al*., 2018).

Em decorrência disso, o número de indivíduos com transtornos alimentares aumentou consideravelmente, o que classificou esse conjunto de doenças como um grave problema de saúde pública. Segundo Alckmin-Carvalho *et al*. (2016), baseado em estudos internacionais sobre a prevalência desses transtornos, há no Brasil aproximadamente 600 mil indivíduos que sofrem ou já sofreram com AN. Além disso, a doença possui preocupante taxa de mortalidade, posto que ocasiona o óbito de aproximadamente 10% de seus pacientes em todo o mundo (LIMA *et al*., 2018). Na Figura 3 estão esquematizados os dados epidemiológicos da AN.

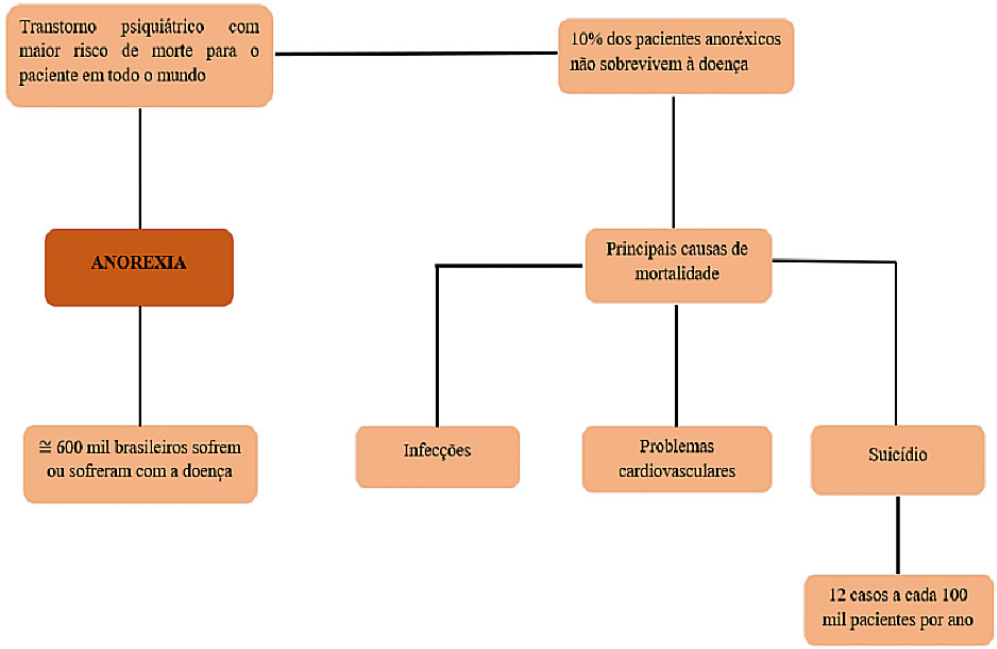


Figura 3: Epidemiologia da AN

Fonte: elaboração própria (2023).

No que diz respeito aos grupos de risco, os adolescentes entre 10 e 19 anos são predominantemente os mais afetados, sendo que raramente a AN acomete pacientes com mais de 40 anos ou que ainda não atingiram a puberdade (Figura 4). Ademais, o sexo é descrito como outro importante fator predisponente, com proporção de 10 mulheres para cada homem com anorexia (FARIAS; ROSA, 2020). De acordo com dados de 2019 do Programa de Transtornos Alimentares do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), 0,5% a 4% das mulheres irão desenvolver esse transtorno

alimentar ao longo da vida. Nessa conjuntura, outro grupo de destaque são os profissionais que monitoram constantemente seu peso, como bailarinos, atletas e modelos. Quanto ao mais, aparentemente o nível socioeconômico e a etnia não influenciam de forma significativa na epidemiologia (FARIAS; ROSA, 2020).

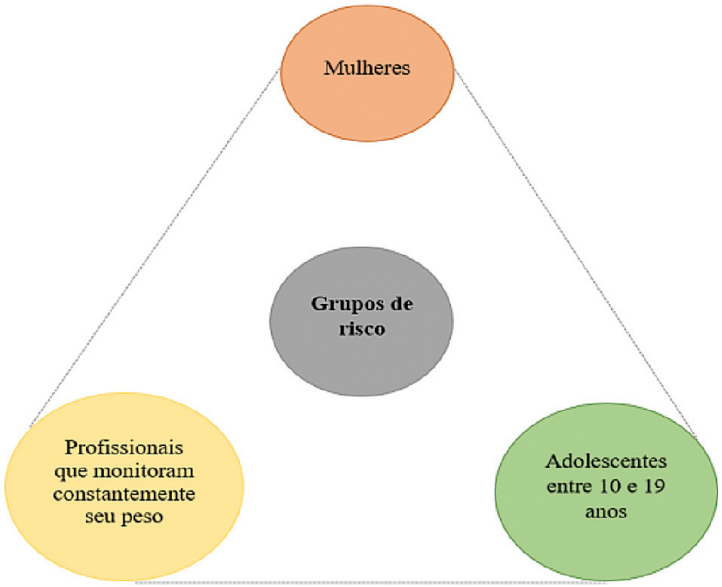


Figura 4: Grupos de risco para o desenvolvimento da AN

Fonte: elaboração própria (2023).

Não obstante, mesmo com a relevância da AN, ainda há escassos e desatualizados estudos epidemiológicos sobre o assunto. Dentre as razões para essa indiferença, destaca-se o fato da magreza excessiva ser valorizada e raramente questionada como enfermidade. Além disso, os anoréxicos não aceitam a gravidade da sua situação e, por isso, não procuram atendimento médico, o que leva à subnotificação e dificuldades em estabelecer o número exato de casos.

10.2 – Avanços no diagnóstico

O diagnóstico da AN é baseado em critérios clínicos, os quais estão em constante atualização com base em novos estudos epidemiológicos. Sendo assim, no Brasil, os profissionais de saúde utilizam os critérios descritos no Manual

Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM), publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2014), que trouxe algumas mudanças quanto ao diagnóstico da anorexia na sua 5ª e última edição, a qual foi lançada em 2014.

Desse modo, uma das alterações foi a retirada da amenorreia como critério diagnóstico, dado que a presença de menstruação regular não descarta o quadro de anorexia e é um critério inaplicável em homens. Ademais, a 5ª edição não define valores de IMC ou porcentagem mínima de peso esperada, posto que não existe um limiar de baixo peso universal e que cada caso deve ser avaliado individualmente (APA, 2014).

No que se refere à remissão da AN, o último DSM estabeleceu estágios para avaliar se o paciente alcançou remissão parcial ou completa da doença. Somado a isso, ainda trouxe como novidade a classificação do nível de gravidade da anorexia, que pode ser dividida em leve, moderada, grave ou extrema de acordo com a observação do IMC, sinais e sintomas e risco de vida do paciente (APA, 2014).

Por fim, na 4ª versão no DSM, houve a subdivisão da AN em dois subtipos:
• AN restritiva: o paciente não apresentou nos últimos 3 meses episódios de compulsão alimentar e de purgação, sendo a perda de peso relacionada exclusivamente com a restrição alimentar e a prática exagerada de exercícios físicos;
• AN purgativa: o paciente apresenta episódios recorrentes de compulsão alimentar seguido de métodos purgativos.

Contudo, apenas na última edição enfatizaram que o paciente pode alternar entre os dois subtipos, o que torna a classificação restrita aos comportamentos atuais do indivíduo.

11 – TERAPÊUTICA

11.1 – Tratamento

O tratamento para a AN consiste em uma abordagem multidisciplinar, respaldada na terapia nutricional e no acompanhamento psicológico (Figura 5). Diante disso, o tempo de tratamento depende de cada caso, durando em média de 1 a 5 anos, porém com consideráveis taxas de falha (LIMA *et al*., 2018). Apesar da ausência de um tratamento farmacológico pré-estabelecido, o uso de antidepressivos e ansiolíticos pode auxiliar na terapêutica, posto que muitos pacientes têm outras patologias psiquiátricas associadas (LIMA *et al*., 2018).

Em relação à conduta psicoterápica, os antidepressivos visam aumentar a concentração e transmissão de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e/ou serotonina, substâncias com função de regular o prazer, humor, concentração, memória, apetite, dentre outras. Para isso, esses fármacos bloqueiam as proteínas transportadoras responsáveis pela recaptação das monoaminas, o que prolonga seu tempo de permanência nas sinapses nervosas e alivia os sintomas depressivos (BRUNTON, 2018). No que tange os ansiolíticos, os benzodiazepínicos, classe mais utilizada, atuam ao se ligar aos receptores GABA, o que ocasiona um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto e, consequentemente, potencializa o efeito inibitório neuronal do GABA, controlando as manifestações do transtorno de ansiedade (BRUNTON, 2018).

Logo, apesar da falta de embasamento científico, nota-se a importância desses fármacos no tratamento da anorexia, visto que auxiliam no controle de outros sintomas agravantes como depressão, ansiedade e alterações de humor, que frequentemente prejudicam a recuperação do paciente com AN.

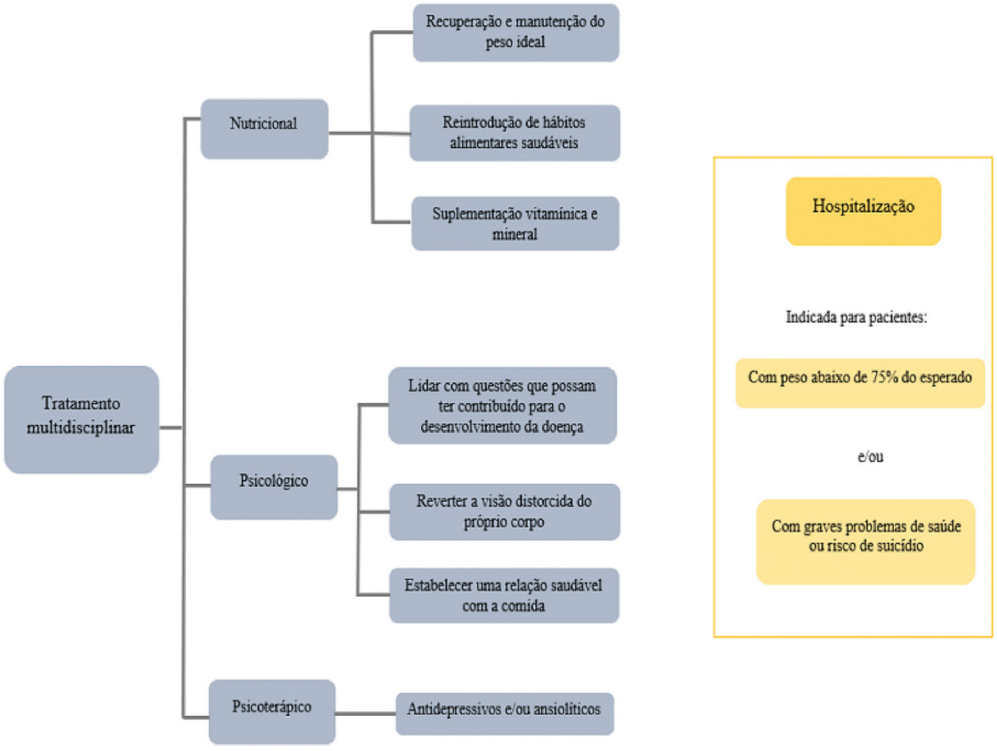


Figura 5: Tratamento multidisciplinar para pacientes anoréxicos

Fonte: elaboração própria (2023).

11.2 – Diagnóstico

Na Figura 6 está esquematizado o diagnóstico da AN: critérios diagnósticos (a) e outras avaliações (b).

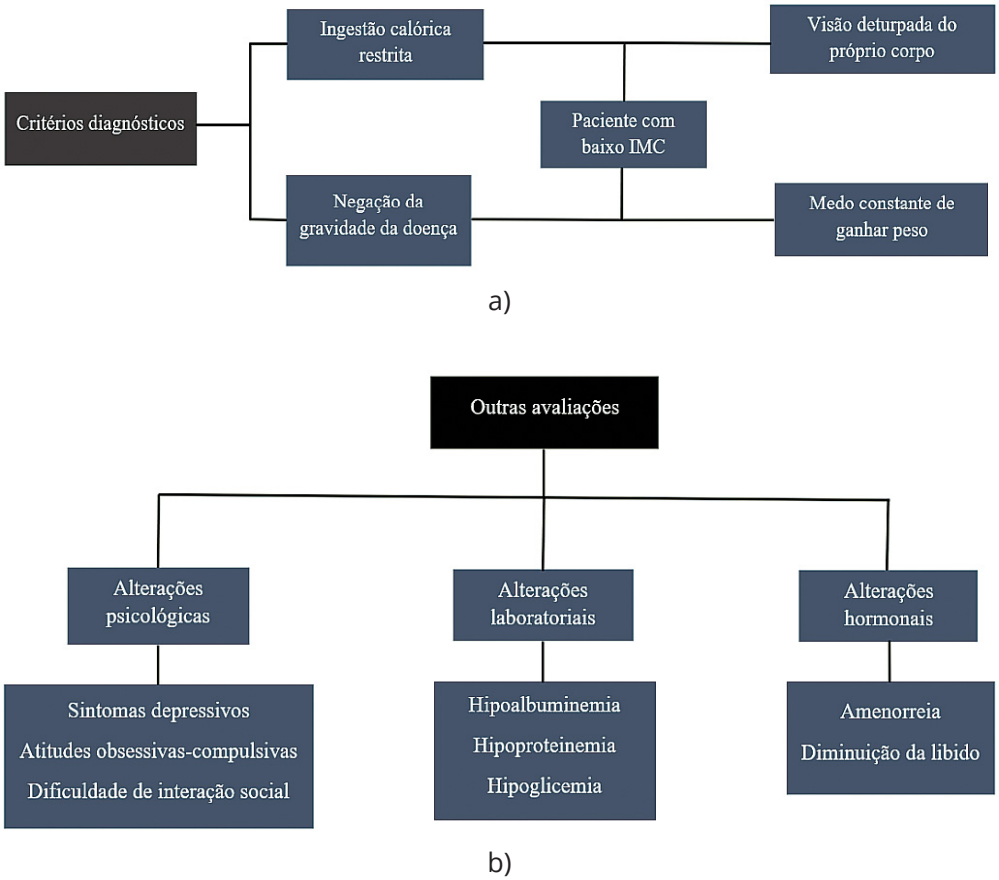


Figura 6: Diagnóstico da AN: a) critérios diagnósticos e b) outras avaliações

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. de. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018.

ALCKMIN-CARVALHO, F. *et al.* Análise da evolução dos critérios diagnósticos da anorexia. **Periódicos eletrônicos em psicologia**, Itatiba, v. 15, n. 2, p. 2175-

3431, ago. 2016. Disponível em:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712016000200016>. Acesso em: 10 de mai. 2021.

ALVARENGA, M. *et al*. **Nutrição comportamental**. 2. ed. Barueri: Ed. Manole, 2019.

APA – American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014.

ASSUMPÇÃO, C. L.; CABRAL, M. D. Complicações clínicas da anorexia nervosa e bulimia nervosa. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 24, Supl. III, p. 29-33, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v24s3/13968.pdf>. Acesso em: 2 de jul. 2020.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2015.

BORDIGNON, J. A. *et al.* Anorexia: aspectos clínicos e nutricionais. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 3, n. 1, p. 58-82, jul. 2014. Disponível em:< http://periodicos.unesc.net/index.php/Inovasaude/article/viewFile/1312/1621>. Acesso em: 2 de jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**: obesidade. Brasília, DF, 2014. (Caderno de Atenção Básica n. 38). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_doenca_cronica_obesidade_cab38.pdf>. Acesso em: 24 de mai. 2021.

BRUNTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Ed. AMGH, 2018.

CUNHA, É. M. N. da; DUTRA, E. M. S. do. "Meu nome é Ana" – um estudo fenomenológico-existencial da experiência de mulheres com anorexia nervosa. **Revista da abordagem gestáltica**, Goiânia, v. 24, n. 2, p. 182-193, mai./ago. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18065/RAG.2018v24n2.7>. Acesso em: 07 de jun. 2021.

FARIAS, C. T. S.; ROSA, R. H. A educação alimentar e nutricional como estratégia no tratamento dos transtornos alimentares. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 10611-10620, jul./ago. 2020.

FLEITLICH, B. W. *et al*. Anorexia nervosa na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 24, Supl. III, p. 29-33, 2000. Disponível em:<http://jped.com.br/conteudo/00-76-S323/port.asp>. Acesso em: 20 de mai. 2021.

LIMA, V. C. O. de. *et al*. **Nutrição clínica**. 1. ed. Porto Alegre: Ed. SAGAH, 2018.

MINZON, J. C. **Fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos alimentares entre adolescentes de uma escola pública de Campo Grande – MS**. 2010. 92p. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2010. Disponível em:<https://site.ucdb.br/public/md-dissertacoes/8140-fatores-de-risco-para-o-desenvolvimento-de-transtornos-alimentares-entre-adolescentes-de-uma-escola-publica-de-campo-grande-ms.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Ed. ArtMed, 2018.

PINTO, W. J. **Bioquímica Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

RODWELL, V.W. *et al*. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: Ed. AMGH, 2015.

SÁ, M. de. **Anorexia nervosa**: definição, diagnóstico e tratamento. 2012. 29p. Monografia (1º ciclo em Ciências da Nutrição) – Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2012. Disponível em:< https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/68853/2/39783.pdf>. Acesso em: 30 de abr. 2021.

TOY, E. C. *et al*. **Casos clínicos em bioquímica**. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

URBANETZ, A. A. **Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente**. 1. ed. Barueri: Ed. Manole, 2016

VALE, B. *et al*. Distúrbios menstruais em adolescentes com transtornos alimentares: meta de percentil de índice de massa corporal para resolução dos distúrbios menstruais. **Jornal Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 175-180, jul. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/eins/v12n2/pt_1679-4508-eins-12-2-0175.pdf>. Acesso em: 2 de jul. 2020.

Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo

Caso 17

Diabetes Mellitus tipo 1

Elaboração: Álvaro Eduardo Alves

Revisão: Bruna Laíne Costa

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

J.M.S., masculino, 50 anos.

Anamnese

Motivo do atendimento: Tontura, excessiva sede e aumento do volume urinário.

O paciente procurou o setor de emergência de um hospital se queixando de tonturas, aumento da frequência respiratória, sede excessiva, aumento do volume urinário e perda de peso recente. Relatou, ainda, sofrer de hipertensão arterial sistêmica (HAS) há muitos anos (fazendo o controle com enalapril), além de utilizar insulina exógena para tratar seu diabetes mellitus tipo 1.

Durante o atendimento, ao ser indagado pelo médico plantonista sobre a correta utilização da insulina no tratamento, o paciente afirmou que há 30 dias teria diminuído a dose por conta própria, após ter lido em um blog sobre a relação da insulina com o ganho de peso. Além disso, o paciente negou ser tabagista, etilista e possuir quaisquer alergias.

Exame físico

O paciente era obeso, apresentava hálito cetônico, estava normocorado, afebril, levemente desidratado com mucosas ressecadas, taquicárdico (pulsos rápidos e fracos) e ritmo respiratório de Kussmaul (movimentos respiratórios rápidos e profundos).

Apresentava manifestações gastrintestinais como dor abdominal, náuseas e vômitos. Contudo, não apresentou nenhuma modificação nos exames clínicos neurológico, cardíaco e no exame de sensibilidade dos pés.

- Pressão Arterial: 110 x 74 mmHg
- Frequência cardíaca: 96 bpm
- Frequência respiratória: 26 irpm
- Peso: 92 Kg; Altura: 1,72 m; IMC: 31,09 Kg/m^2

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

a) Entender, com olhar atento e curioso à possível aplicação clínica, a importância da regulação hormonal, suas várias rotas, sob estímulos específicos em diversas situações clínicas, inter-relações do metabolismo, principais doenças (hormonais ou não) decorrentes ou causadoras de alterações metabólicas e respectivas repercussões clínicas e/ou avaliações laboratoriais e principais pontos de intervenção terapêutica farmacológica.

2.2 – Objetivos específicos

a) Compreender as rotas metabólicas ocorrendo de maneira simultânea, sob estímulos específicos (hormonais ou não), bem como os mecanismos de regulação metabólica (hormonais, sanguíneos, enzimáticos e outros);
b) Compreender as repercussões intracelulares e plasmáticas dos estímulos (hormonais ou não) em situações clínicas específicas;
c) Analisar as correlações sinal/sintoma com as alterações metabólicas e laboratoriais;
d) Entender o funcionamento dos hormônios na manutenção da homeostase do organismo e compreender os distúrbios que estimulam o sistema endócrino a produzir de forma inadequada essas substâncias, desencadeando patologias.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

GASOMETRIA ARTERIAL	**Valores de referência:**
pH 7,15	(7,35 - 7,45)
pCO_2 ..... 29,5 mmHg	(35 – 45 mmHg)
$[HCO_3^-]$ ..... 10 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)
Ânion-gap (HA) ..... 30 mEq/l	(12 +/- 2 mEq/L)

LEUCOGRAMA	**Valores de referência:**
Leucócitos ..... 9 mil/mm³	(4,0 – 11,0 mil/mm³)

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemácias ..... 5,50 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 16,0 g/dL	(13 – 18 g/dL)
Hematócrito 56%	(40 – 54 %)
VCH ..... 80 fL	(80 – 99 fL)
HCM ..... 26,4 pg	(27 – 34 pg)
CHCM 36%	(31 – 37 %)
RDW 13%	(11 – 14,5 %)

PAINEL QUÍMICO DO SANGUE	Valores de referência:
Na^+ ..... 148 mEq/L	(135 - 145 mEq/L)
Cl^- 108	(98 - 110 mEq/L)
K^+ ..... 5,3 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Ureia ..... 48 mg/dL	(15 – 45 mg/dL)
Creatinina ..... 1,5 mg/dL	(0,7 – 1,2 mg/dL)
Glicose ..... 405 mg/dL	(70 – 99 mg/dL)
Proteínas totais ..... 8,4 g/L	(6-8 g/L)

URINA TIPO 1	Valores de referência:
Aspecto ..... Límpida	(Límpida)
Densidade 1,016	(1,015 – 1,025)
pH 6,2	(5,5 – 7)
Hemácias ..... Raras	(<10.000/mL)
Piócitos ..... Raros	(<10.000/mL)
Corpos cetônicos ..... Positivo 3+/4	(Negativo)
Glicose ..... Positivo 4+/4+	(Negativo)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Fisiologia

- Função hepática;
- Sistema endócrino;
- Sistema sanguíneo.

4.2 – Bioquímica e metabolismo

- Metabolismos de Carboidratos, Lipídios, Aminoácidos e Nucleotídeos;
- Oxidações biológicas;
- Regulação Hormonal.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Os hormônios são pequenas moléculas sintetizadas por glândulas endócrinas, liberadas na circulação e transportadas a outros tecidos, nos quais atuam como mensageiros químicos, por meio de receptores, para produzir mudanças nas atividades celulares. Essas moléculas são essenciais para coordenar as atividades metabólicas de células, tecidos e órgãos alvos. Nesse sentido, cada célula-alvo possui receptores hormonais específicos e diferentes alvos intracelulares para a ação hormonal, determinando assim, a especificidade hormonal (NELSON; COX, 2014).

A liberação de hormônios é regulada por uma cascata de sinais neuronais e hormonais de retroalimentação, os quais coordenam as necessidades hormonais dos tecidos. Toda essa hierarquia de sinais se inicia a partir do recebimento de informações sensoriais pelo sistema nervoso central, que irá integrar as mensagens e respondê-las a partir da liberação de hormônios reguladores, responsáveis por atuarem nas demais glândulas e estimular ou inibir suas ações (NELSON; COX, 2014).

No organismo dos mamíferos existem diversas classes de hormônios, como os peptídeos, as catecolaminas, os eicosanoides e os esteroides, os quais possuem estruturas químicas e mecanismo de ação específicos. A principal classe abordada neste capítulo será a dos hormônios peptídicos, que incluem, dentre outros hormônios, os pancreáticos insulina e glucagon, os quais são constituídos por resíduos de aminoácidos e sintetizados nos ribossomos das células beta das ilhotas de Langerhans, do pâncreas endócrino (NELSON; COX, 2014).

Esses dois hormônios são extremamente importantes para a manutenção da glicemia. Cada um deles possui papel essencial nos diferentes estados metabólicos de alimentação e jejum. De forma simplificada, quando a glicose

está em uma concentração sanguínea mais alta do que a necessária, a insulina é secretada e sinaliza para as células a necessidade de captarem essa substância da corrente sanguínea. Em uma situação oposta, em que a concentração sanguínea de glicose está abaixo das demandas, o glucagon é sintetizado e sinaliza para as células a necessidade de produzir e liberar glicose no sangue a partir da degradação das reservas energéticas (glicogênio e gorduras) (NELSON; COX, 2014).

Dessa maneira, a secreção de insulina é regulada pelas concentrações glicêmicas. Após sinalizar para as células, principalmente dos músculos e tecido adiposo, a necessidade de captar a glicose, a insulina promove ativação de vias metabólicas, como pode ser observado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Principais ações da insulina no organismo

Tecido	Via metabólica	Efeito metabólico
Muscular e Adiposo	Aumenta a expressão do transportador GLUT4 na membrana plasmática	Aumenta a captação de glicose
Muscular e Adiposo	Conversão de glicose em glicose-6-fosfato	Disponibilidade de glicose para as vias da glicólise, pentoses e glicogênese
Adiposo	Ativação da Lipase lipoproteica	Aumenta a síntese de triacilglicerol
Fígado	Aumenta a expressão de glicocinase	Aumenta a captação de glicose
Fígado e Muscular	Ativação da PFK – 1	Aumenta a glicólise e produção de acetil - CoA
Fígado	Ativação da Glicogênio-sintase	Aumenta a formação de glicogênio
Fígado	Inibição da Glicogênio-fosforilase	Diminui a degradação de glicogênio
Fígado	Ativação da Acetil-CoA-carboxilase	Aumenta a síntese de ácidos graxos

Fonte: elaboração própria (2023).

Em contraposição, quando há redução dos níveis plasmáticos de glicose, o glucagon estimula tanto a síntese e a liberação da glicose pelo fígado quanto a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo para servirem como fonte alternativa de energia para os tecidos, exceto o encefálico. Algumas das vias estimuladas pelo glucagon podem ser vistas na Tabela 2.

Tabela 2: Principais ações do glucagon no organismo

Tecido	Via metabólica	Efeito metabólico
Fígado	Ativação da Glicogênio-fosforilase	Aumenta a degradação de glicogênio
Fígado	Inibição da Glicogênio-sintase	Diminui a síntese de glicogênio
Fígado	Inibição da PFK - 1	Diminuição da glicólise
Fígado	Ativação da FBPase-2, PEP-Carboxicinase Inibição da Piruvato-cinase	Aumento da gliconeogênese
Fígado	Inibição da Acetil-Coa-carboxilase	Aumento da cetogênese
Adiposo	Ativação da Lipase sensível a hormônio e da PKA	Aumento na mobilização de ácidos graxos para a síntese de corpos cetônicos
Muscular	Ativação da proteólise	Aumento na disponibilidade de aminoácidos glicogênicos

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Analisando os dados da gasometria desse paciente, qual estado ácido-base ele apresenta?
b) Qual a relação entre o paciente possuir diabetes mellitus tipo 1 e seu exame de creatinina estar alterado? Esses dados podem indicar alguma alteração na função renal?
c) Qual a relação entre a glicosúria na urina desse paciente e o aumento observado no hematócrito e na sua concentração plasmática de proteínas?
d) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

Na cetoacidose diabética, a deficiência de insulina, que pode ser absoluta (como nos casos de *diabetes mellitus* tipo 1 sem tratamento correto) ou relativa (estimulada pela elevação de hormônios contrarreguladores, como o glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento, em portadores de deficiência moderada de insulina, como os portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 submetidos a estresse intenso), causa uma diminuição na captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina (músculos, tecido adiposo, fígado) e o aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática e renal (PORTO *et al*., 2019).

Devido à falta de inibição da insulina sobre a lipase hormônio-sensível, ocorre um aumento na lipólise, o que causa um aumento nos ácidos graxos circulantes,

os quais são transportados ao fígado. Nesse sentido, a partir do estímulo feito pelo glucagon, a enzima carnitina-palmitoiltransferase aumenta sua atividade e a malonil-coenzima-A diminui sua atividade, isso consequentemente causa uma beta oxidação dos ácidos graxos e síntese de corpos cetônicos (acetona, ácido acetoacético e beta-hidroxibutírico), que determinam a acidose metabólica com elevação do ânion gap (PORTO *et al*., 2019).

Dessa maneira, a cetoacidose diabética pode ser caracterizada por uma tríade bioquímica clássica composta por hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica com aumento do anion-gap. Além disso, devido ao aumento da concentração plasmática de glicose, quando essa substância ultrapassa o limiar de recaptação renal (180 a 200 mg/dL), ela começa a ser perdida na urina, o que causa uma diurese osmótica. A perda intensa de água e eletrólitos pode desencadear desidratação e distúrbios hidroeletrolíticos. Na Figura 1 está representada a fisiopatologia da cetoacidose diabética.

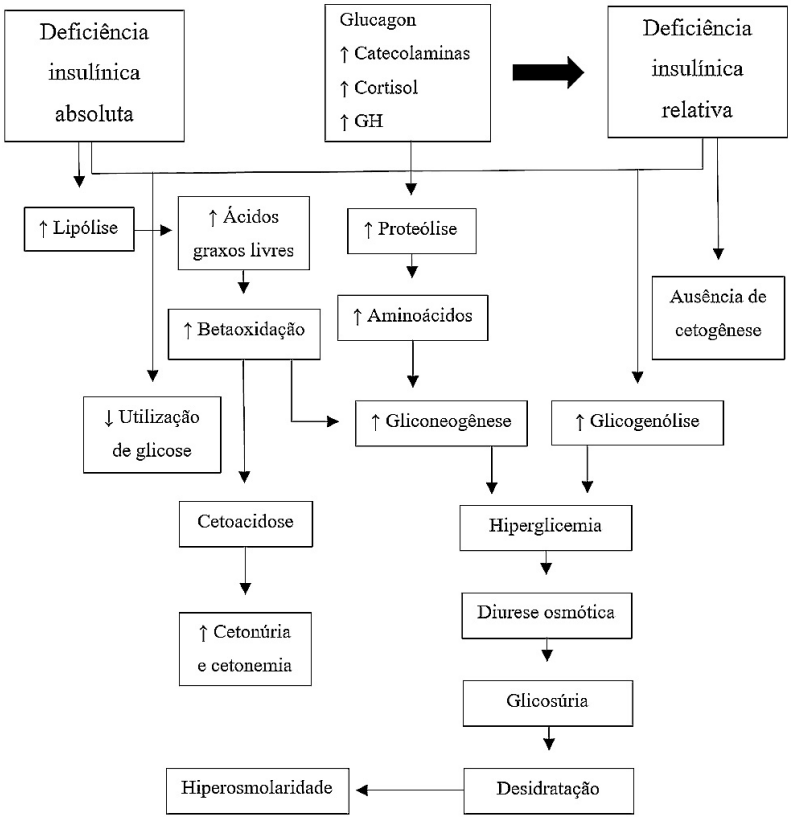


Figura 1: Fisiopatologia da Cetoacidose Diabética

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Analisando os dados da gasometria desse paciente, qual estado ácido-base ele apresenta?

Como o paciente possui um valor de pH baixo e uma concentração plasmática de HCO_3^- inferior ao esperado, ele apresenta uma acidose metabólica. Além disso, é possível perceber a resposta fisiológica do organismo com elevação da frequência respiratória para aumentar a eliminação de CO_2 na tentativa de restabelecer o pH correto.

A $PaCO_2$ esperada nesses casos pode ser calculada pela fórmula de Winter (Figura 2), a qual consiste em:

$$PaCO_2 = 1{,}5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$$

Figura 2: Fórmula de Winter

Dessa maneira, utilizando os valores do paciente em questão, têm-se que a $PaCO_2$ esperada seria de 25 mmHg, ou seja, um pouco menor que a $PaCO_2$ de 29,5 mmHg que foi encontrada nele. Isso mostra que mesmo com a resposta fisiológica do organismo tentando eliminar mais CO_2, não está sendo suficiente para reverter a acidose.

Outrossim, na acidose metabólica em questão, é possível observar que a diminuição na concentração plasmática de HCO_3^- se deve à utilização desse ânion no tamponamento dos cetoácidos que foram formados a partir dos ácidos graxos livres, os quais são resultantes da degradação de lipídios armazenados no tecido adiposo, no caso em questão pode ser citado como exemplo o ácido β-hidroxibutírico, formado por H^+ e β-hidroxibutirato (β–HB^-).

Após a reação desses ácidos com o HCO_3^-, ocorre a eliminação do H^+ da circulação, uma vez que é formado H_2CO_3, o qual irá se decompor em CO_2 (que será eliminado pelos pulmões) e H_2O. Outro resultado dessa reação é a formação e o aumento de ânions β–HB^- no compartimento extracelular. Esses ânions irão fazer parte do grupo dos ânions indeterminados, e a acidose recebe o nome de acidose metabólica com ânions gap aumentados (CARLOTTI, 2012).

b) Qual a relação entre o paciente possuir diabetes mellitus tipo 1 e seu exame de creatinina estar alterado? Esses dados podem indicar alguma alteração na função renal?

As disfunções vasculares desencadeadas pela hiperglicemia, em conjunto com o estresse oxidativo, infiltração de células inflamatórias, inflamação e fibrose são mecanismos patológicos de iniciação dos quadros clínicos de nefropatia diabética (ND), que se destaca como a principal causa de doença renal crônica em estágio terminal e substituição da função renal em todo o mundo (CALLE; HOTTER, 2020; POLANCO-FLORES; RODRIGUEZ-CASTELLANOS, 2019).

A ND ocorre a partir de alterações estruturais como expansão mesangial, espessamento da membrana basal glomerular e esclerose glomerular. Funcionalmente essas alterações se apresentam como hiperfiltração (micro-albuminúria, macroalbuminúria, proteinúria) e declínio progressivo na taxa de filtração glomerular (TFG) (POLANCO-FLORES; RODRIGUEZ-CASTELLANOS, 2019; ONUIGBO; AGBASI, 2015).

A creatinina consiste em uma substância produzida no metabolismo muscular, sendo um produto final do fosfato de creatina e excretado principalmente por via renal, majoritariamente por filtração glomerular. Por meio do exame de sangue é possível medir os valores de creatinina no organismo, os quais refletem, de forma geral, a função renal do paciente, principalmente a de filtração glomerular. Nesse sentido, a piora da função renal se apresenta laboratorialmente como uma tendência de aumento nos valores de creatinina sérica (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007; ONUIGBO; AGBASI, 2015).

Portanto, tendo em vista que a hiperglicemia é o fator essencial para o desenvolvimento das lesões renais observadas na nefropatia diabética, a alteração nos valores de creatinina desse paciente são fortes indicativos de que os seus níveis glicêmicos não estão sendo controlados e que ele pode ter desenvolvido doença renal crônica.

c) Qual a relação entre a glicosúria na urina desse paciente, o aumento observado no hematócrito e na sua concentração plasmática de proteínas?

A falta de ação da insulina, associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre eles o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio

de crescimento, irá causar um aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática e renal, além de uma redução na captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina (músculos, tecido adiposo, fígado) (PORTO *et al*., 2019).

Dessa forma, a concentração plasmática de glicose irá aumentar, e ela será perdida na urina quando a glicemia ultrapassar o limiar de receptação renal de glicose (180 a 200 mg/dL). Com isso, devido ao alto poder osmótico da glicose (possui muitas hidroxilas), ocorreu poliúria, acompanhada de glicosúria e perda de sódio (em baixa quantidade), potássio e outros eletrólitos.

Sendo assim, a perda de água desse paciente irá ocasionar um aumento na concentração plasmática de sódio, uma vez que a quantidade de água perdida na urina é relativamente maior que a de sódio. Essa condição é conhecida como contração hipertônica, na qual é possível observar um aumento no valor do hematócrito e na concentração plasmática de proteínas.

d) Quando suspeitar?

A cetoacidose diabética deve ser suspeitada nos casos em que o indivíduo apresentar sintomas clássicos de um quadro clínico hiperglicêmico, como poliúria, polidipsia e, em situações mais graves, perda de peso não intencional, vômitos, fraquezas e alterações da consciência mental.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

A elevação da glicemia acima dos níveis fisiológicos gera acúmulo de glicose dentro dos fluidos corporais, sendo assim, o seu grande potencial osmótico desencadeia alterações do funcionamento de todos os sistemas, entre eles o vestibular. Dessa forma, como os níveis de glicose desse paciente estavam muito altos, isso explicaria o motivo das tonturas, uma vez que o sistema vestibular (responsável pelo equilíbrio corporal) não estaria com seu funcionamento adequado (FONSECA *et al*., 2006).

No exame de urina tipo I desse paciente é possível notar a presença de uma grande quantidade de glicose (glicosúria). A presença dessa glicose se deve à sua alta concentração no sangue (405 mg/dL), a qual é superior ao limiar de recaptação renal (180 a 200 mg/dL). Com isso, tanto as queixas de aumento do volume urinário e sede excessiva quanto os achados de desidratação podem ser correlacionados à glicosúria, uma vez que a glicose possui um alto poder osmótico, que atrai a água e gera poliúria.

A dor abdominal referida pelo paciente é um achado bastante característico da cetoacidose diabética e ocorre devido às alterações de prostaglandinas na parede intestinal e com o íleo paralítico (por desidratação, acidose e alterações hidroeletrolíticas) (PORTO *et al*., 2019).

A hipotensão arterial encontrada pode ter sido desencadeada pela glicosúria. Nesses casos, a perda de água e eletrólitos (diurese osmótica) torna-se tão intensa que o paciente entra em desidratação com falência circulatória periférica, o que ocasionalmente causa uma queda na pressão arterial (GROSSI, 2006).

Além disso, nas situações de acidose metabólica, a resposta fisiológica do organismo consiste em tentar diminuir a $PaCO_2$, na tentativa de eliminar H^+ para o meio externo. Dessa maneira, o ritmo respiratório de Kussmaul encontrado no paciente é muito característico dessa resposta fisiológica.

Ademais, a perda de peso recente, referida pelo paciente, pode ser explicada pelo excesso de catabolismo proteico e lipídico ao qual esteve exposto. O hálito cetônico também é causado por esse catabolismo, uma vez que a metabolização dos ácidos graxos (oriundos da lipólise) gera os corpos cetônicos, que podem ser eliminados pela boca, gerando odor característico. Na Tabela 3 estão descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de cetoacidose diabética.

Tabela 3: Correlações clínico-metabólico-laboratoriais

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/fisiológica	Alteração física e laboratorial
Tonturas	Acúmulo de glicose nos fluidos corporais gerando alteração no funcionamento do sistema vestibular.	Elevação da glicemia acima dos níveis fisiológicos.
Sede excessiva e aumento do volume urinário	O alto poder osmótico da glicose atrai a água, gerando poliúria e polidipsia.	Glicosúria e desidratação.
Dor abdominal	Alteração das prostaglandinas na parede intestinal e com o íleo paralítico.	Desidratação, acidose metabólica e alterações hidroeletrolíticas.
Hipotensão arterial	Diurese osmótica.	Desidratação com falência circulatória periférica.
Perda de peso	Catabolismo proteico e lipídico.	Diminuição da massa corporal.
Hálito cetônico	Metabolização de ácidos graxos.	Cetonúria positiva e odor característico.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

A prevalência de diabetes entre os adultos brasileiros é cerca de 9%, totalizando aproximadamente 12,5 milhões de pessoas. Essa alta prevalência reflete principalmente a elevação de casos de diabetes tipo 2 (na maioria das vezes causada por obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população). Além disso, no Brasil a incidência de diabetes tipo 1 é de cerca de 7,6 pessoas a cada 100.000 habitantes, sendo que essa incidência vem aumentando nas últimas décadas, particularmente entre crianças com menos de 5 anos de idade (SBD, 2020). A prevalência no Brasil faz parte de um quadro global de tendência constante de aumento do DM nas últimas décadas (Figura 3).



Figura 3: Número de adultos diabéticos no mundo

Fonte: elaboração própria (2023).

Nos últimos anos ocorreram muitas mudanças no manejo do diabetes mellitus tipo 1. No século XX, o tratamento desses pacientes era baseado na complexa situação de aplicação de múltiplas injeções diárias de insulina. Na atualidade, já é possível que esses pacientes controlem os níveis glicêmicos com uma melhor qualidade de vida. Entre os avanços observados, é possível citar algumas tecnologias, como as bombas de infusão de insulina subcutânea (que liberam microdoses de insulina durante 24 horas), insulina inalável (administrada após refeições para evitar a hiperglicemia) e os sistemas de monitorização contínua da glicemia (sensores descartáveis que possibilitam medir o nível de glicemia no líquido intersticial a cada 1 a 5 minutos).

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

O tratamento para a cetoacidose diabética se baseia principalmente em reposição volêmica, reposição de potássio, correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e insulinoterapia. A reposição volêmica inicial na primeira hora deve ocorrer por meio da infusão de, em média, 15 a 20 ml/kg de solução salina isotônica de cloreto de sódio (NaCl), a qual deve ser ajustada posteriormente de forma que o déficit de água e eletrólitos seja restabelecido em, no máximo, 24 horas.

A insulina pode ser iniciada apenas se o valor sérico de potássio for superior a 3,3 mEq/L, em virtude do risco de arritmia associada à hipopotassemia. Para a reposição de potássio, em pacientes com diurese adequada, deve ser infundida de 20 a 30 mEq/L de solução salina de cloreto de potássio (KCl) a cada hora, com a finalidade de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/L.

Em relação à insulinoterapia, nos casos clínicos emergenciais devem ser utilizadas somente as insulinas de ações rápidas, como a regular administrada na forma de infusão contínua intravenosa, ou, nos casos de cetoacidose leve a moderada, eventualmente pode-se utilizar análogos lispro, asparte ou glulisina por meio de infusão subcutânea ou intramuscular.

No caso da infusão contínua de insulina regular intravenosa é indicado, em média, doses de 0,1 UI/kg/h que devem ser ajustadas conforme o declínio na glicemia venosa do paciente. Com o progresso do tratamento, quando a concentração de glicose atingir valores entre 200 a 250 mg/dL, recomenda-se iniciar o soro glicosado a 5% associado à insulina regular intravenosa contínua ou subcutânea a cada 4 horas até a resolução da cetoacidose.

11.2 – Diagnóstico

Na Tabela 4 são descritos os critérios diagnósticos para cetoacidose diabética.

Tabela 4: Critérios diagnósticos para cetoacidose diabética

Critérios	Parâmetros laboratoriais
Glicemia	Hiperglicemia com glicose ≥ 200mg/dL*****
Estado metabólico	Acidose com pH arterial ≤ 7,3 ou bicarbonato sérico ≤ 15 mEq/L
Cetose	Cetonúria ou cetonemia presente
*******Podem ocorrer casos de CAD euglicêmica com glicemia <200mg/dL em situações como jejum prolongado, gestações, alcoolismo e uso de inibidores de SGLT2.*	

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AGUIAR, L. K. de. *et al*. Factors associated with chronic kidney disease, according to laboratory criteria of the National Health Survey. **Rev. bras. epidemiol**., Rio de Janeiro, v. 23, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2020000100482&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 de nov. 2020.

AIRES, M. M. **Fisiologia**. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018.

ANDRADE, R. G. S. *et al*. Processos judiciais para aquisição de bomba de insulina em Ribeirão Preto. Rev. **Bioét**., Brasília, v. 26, n. 1, p. 102-108, jan. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422018000100102&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 de dez. 2020.

BARONE, B. *et al*. Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302007000900005&script=sci_arttext>. Acesso em: 27 de nov. 2020.

CALLE, P.; HOTTER, G. Macrophage Phenotype and Fibrosis in Diabetic Nephropathy. **Int J Mol Sci**., v.; 21, n. 8, p. 2806, abril de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC7215738/. Acesso em: 02 de nov. 2021.

CARLOTTI, A. P. C. P. Abordagem clínica dos distúrbios do equilíbrio ácido-base. **Medicina** (Ribeirão Preto Online), v. 45, n. 2, p. 244-262, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47601>. Acesso em: 27 de nov. 2020.

FONSECA, A. S.; DAVIDSOHN, S. A. V. Correlação entre tontura e disfunções do metabolismo da glicose. Rev. Bras. **Otorrinolaringol**., São Paulo, v. 72, n. 3, p. 367-369, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000300012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 de dez. 2020.

FOSS-FREITAS, M. C.; FOSS, M. C. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. **Medicina**. Ribeirão Preto, v. 36, p. 389-393, abr./dez. 2003. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/748/761>. Acesso em: 29 de nov. 2020.

GHIMIRE, P.; DHAMOON, A.S. **Cetoacidose**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534848/>. Acesso em: 23 de out. 2021.

GROSSI, S. A. A. O manejo da cetoacidose em pacientes com Diabetes Mellitus: subsídios para a prática clínica de enfermagem. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 582-586, dezembro de 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_ arttext&pid=S0080-62342006000400019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 de dez. 2020.

LADEIRA, J. P. *et al*. **Principais temas em Medicina Intensiva**. 1. ed. São Paulo: Medcel, 2019.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ONUIGBO, M.A.; AGBASI, N. Nefropatia diabética e CKD-Analysis of Individual Patient Creatinine Trajectories: A Forgotten Diagnostic Methodology for Diabetic CKD Prognostication and Prediction. **J Clin Med**., v. 4, n. 7, p. 1348-1368, jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519794/>. Acesso em: 02 de nov. 2021.

PINTO, W. J. **Bioquímica Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

POLANCO-FLORES, N. A.; RODRIGUEZ-CASTELLANOS, F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. **Med. interna Méx.**, Ciudad de México, v. 35, n. 2, p. 198-207, abr. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000200198&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 27 de nov. 2020.

PORTO, J. N. C. M. *et al*. **Principais temas em Endocrinologia**. 1. ed. São Paulo: Medcel, 2019.

SCHMID, H. Novas opções na terapia insulínica. **J. Pediatr**., v. 83, n. 5, Supl. p. S146-S154, nov. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 de dez. 2020.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretriz 2019-2020**. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 09 de dez. 2021.

Tema Central:
Regulação Hormonal do Metabolismo

Caso 18

Hipertireoidismo

Elaboração: Rodrigo Braga Lopes

Revisão: Lucas Abreu Dias

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Anamnese

C.R.S., masculino, 53 anos, residente e natural de São Paulo (SP).

Queixa principal e história da moléstia atual: Dor abdominal súbita com início há um mês, concomitante com náuseas e vômitos intermitentes, perda ponderal acentuada (13 kg nas últimas 3 semanas) e fadiga.

. Não é tabagista nem etilista, sedentário.

História patológica pregressa: Paciente já passou por episódios de diverticulose e nefrolitíase, tendo como única operação cirúrgica a remoção do apêndice na adolescência.

História familiar: Pais portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Ectoscopia/Exame Físico

• Paciente encontrava-se em BEG (bom estado geral), sem fácies típicas, bem corado (4+/4+), hidratado, acianótico, anictérico e perfusão capilar adequada;
• Pressão arterial sistêmica (PAS): 120 mmHg X 60 mmHg;
• Frequência cardíaca (FC): 80 bpm (batimentos por minuto);
• Frequência respiratória (FR): 19 irpm (incursões respiratórias por minuto);
• Não apresentava distúrbios de marcha (atípica);
• Temperatura corporal: 36ºC;
• Saturação de oxigênio: 99% $SpO_{2;}$
• Glicemia capilar em jejum: 98 mg/dL;
• Índice de massa corpórea (IMC): 23 kg/m^2;
• Relação cintura quadril (RCQ): 0,82;
• Ausência de quaisquer particularidades nas avaliações dos aparelhos respiratório e cardiovascular;
• Abdome escavado, normotenso à palpação, com ausência de visceromegalias e ruídos hidroaéreos normais. Sensível à palpação superficial e profunda. Fígado e baço normais;
• Paciente com bócio difuso grau 2 e orbitopatia;
• Presença de mixedema pré-tibial.

Foram realizados, ainda, exames de sangue (hemograma completo) e ultrassonografia do pescoço, em que foi possível verificar um bócio largo, difuso e

assimétrico (cerca de 70 mL), além disso foi possível observar um "inferno tireoidiano", isto é, uma vascularização exuberante do parênquima glandular da tireoide.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Abordar de maneira contextualizada a teoria sobre bioenergética, mostrando sua importância.

2.2 – Objetivos específicos

• Revisar os acometimentos da doença de Graves.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Exames Laboratoriais	Valores de referência:
Eritrócitos ..... 2,1 milhões/mm³	(4,50 – 6,20 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 10,5 g/dL	(13 – 18 g/dL)
Hematócrito ..... 38 %	(37 – 47 %)
Leucócitos ..... 2,7 mil/mm³	(4,0 – 11 mil/mm³)
Plaquetas ..... 109 mil/mm³	(150 – 400 mil/mm³)
VCM ..... 85,2 fL	(76.2 – 98.6 fL)
HCM ..... 29,0 g/dL	(31.6 – 35.4 g/dL)
RDW ..... 13,2 %	(11.5 – 15.0%)
Proteínas totais ..... 13,5 g/dL	(6.3 – 8.2 g/dL)
Albumina ..... 3,1 g/dL	(3.5 – 5.2 g/dL)
TSH ..... 0,01 µUI/mL	(0.4 – 4µUI/mL)
T3 Livre ..... 1,0 pg/mL	(1.5 – 5.9 pg/mL)
T4 Livre ..... 68 pg/mL	(5.2 – 15.8 pg/mL)
Anticorpos de receptor de tireotropina ..... 8 IU/L	(< 0.4 IU/L)
Aspartato aminotransferase (AST) ..... 98 U/L	(15 – 40 U/L)
Alanina aminotransferase (ALT) ..... 153 U/L	(10 – 40 U/L)
Gama-glutamil transpeptidase ..... 100 U/L	(8 – 78 U/L)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Enzimologia clínica;
- Proteínas plasmáticas.

4.2 – Fisiologia

- Interpretação de hemograma;
- Fisiologia endócrina;
- Receptores ligados à proteína G;
- Síntese dos hormônios tireoidianos;
- Papel do TRH; TSH, T3 e T4;
- Mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-adenohipófise-tireoide (Figura 1).

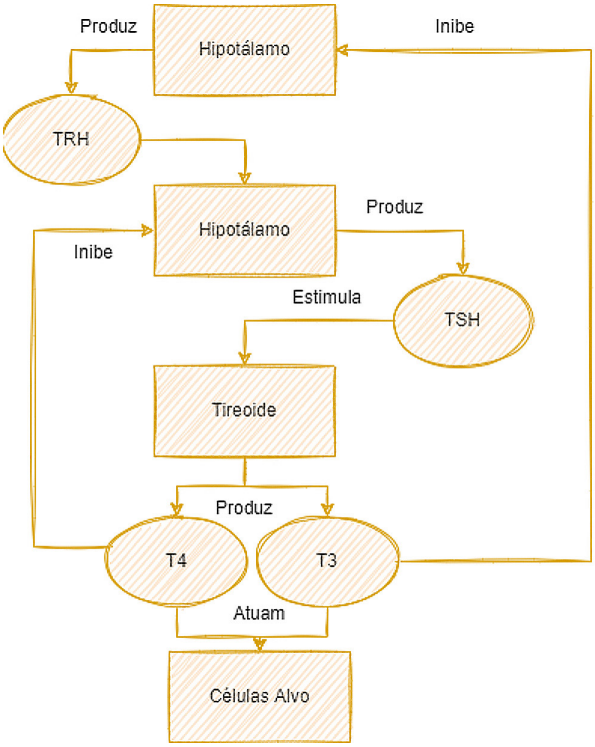


Figura 1: Mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-adenohipófise-tireoide

Fonte: elaboração própria (2023).

4.3 – Anatomia

• Anatomia da tireoide.

4.4 – Histologia

• Organização dos tecidos tireoidianos e tipos celulares presentes na glândula.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 2 são descritos os efeitos cardiovasculares e metabólicos estimulados pelos hormônios tireoidianos.

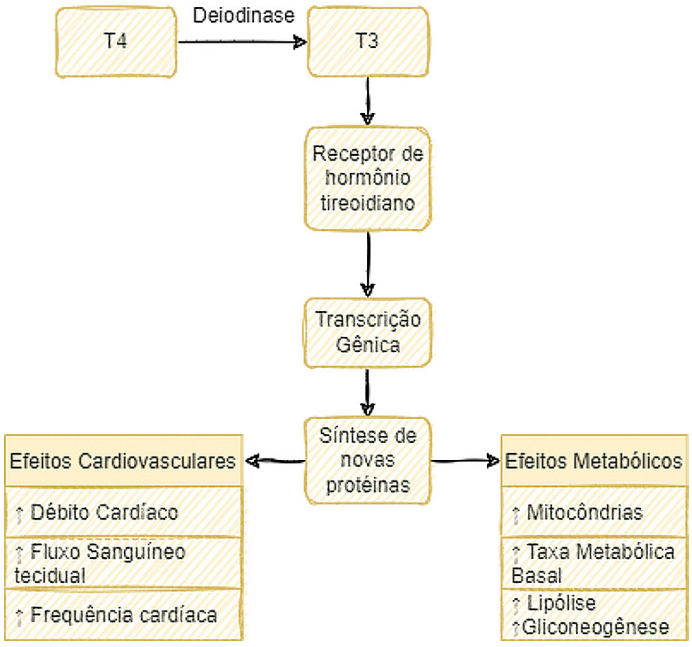


Figura 2: Efeitos dos hormônios tireoidianos Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) A doença de Graves é um tipo de hipertireoidismo autoimune. O que é uma doença autoimune? Por que ela ocorre?
b) Como o quadro de hipertireoidismo pode afetar o fígado?
c) Qual a diferença entre hipertireoidismo e tireotoxicose?

7 – FISIOPATOLOGIA

Na doença de Graves o próprio sistema imune produz anticorpos contra a glândula tireoide. O antígeno do receptor de tireotrofina é reconhecido como estranho e isso manifesta um quadro de hipertireoidismo. Os anticorpos ligam-se ao receptor de TSH na célula, o que acarreta em uma produção exacerbada de T4 e em um aumento da glândula. Ademais, outros três antígenos tireoidianos são reconhecidos por linfócitos B e T: tiroglobulinas, tireoperoxidase e co-transportador sódio-iodeto.

A causa exata da doença de Graves é, ainda, desconhecida. No entanto, vários estudos têm sido feitos para elucidação dos mecanismos imunes dessa patologia, direcionados, especialmente, ao anticorpo anti-rTSH. O receptor de TSH pertence à família de receptores ligados à proteína G e apresenta duas subunidades: uma extracelular (alfa) e uma intracelular com um segmento transmembrana (beta). Acredita-se que a subunidade alfa, ao encontrar linfócitos T que escaparam dos mecanismos de tolerância imunitária, possa ser responsável pela doença de Graves (ELVAS *et al*, 2010).

Os anti-rTSH eram, inicialmente, entendidos como estimuladores tiroidianos de ação longa, por apresentarem ação longa em comparação ao próprio TS. Esses anticorpos são do tipo IgG estimuladores, atuando especialmente no aumento da concentração de AMPc, além de impedirem que a molécula de TSH se ligue ao receptor. Essa interação resulta em um aumento da glândula tireoide, de sua vascularização e da produção e secreção dos hormônios da tireoide (ELVAS *et al*, 2010). Na Figura 3 está esquematizada a fisiopatologia da doença de Graves.

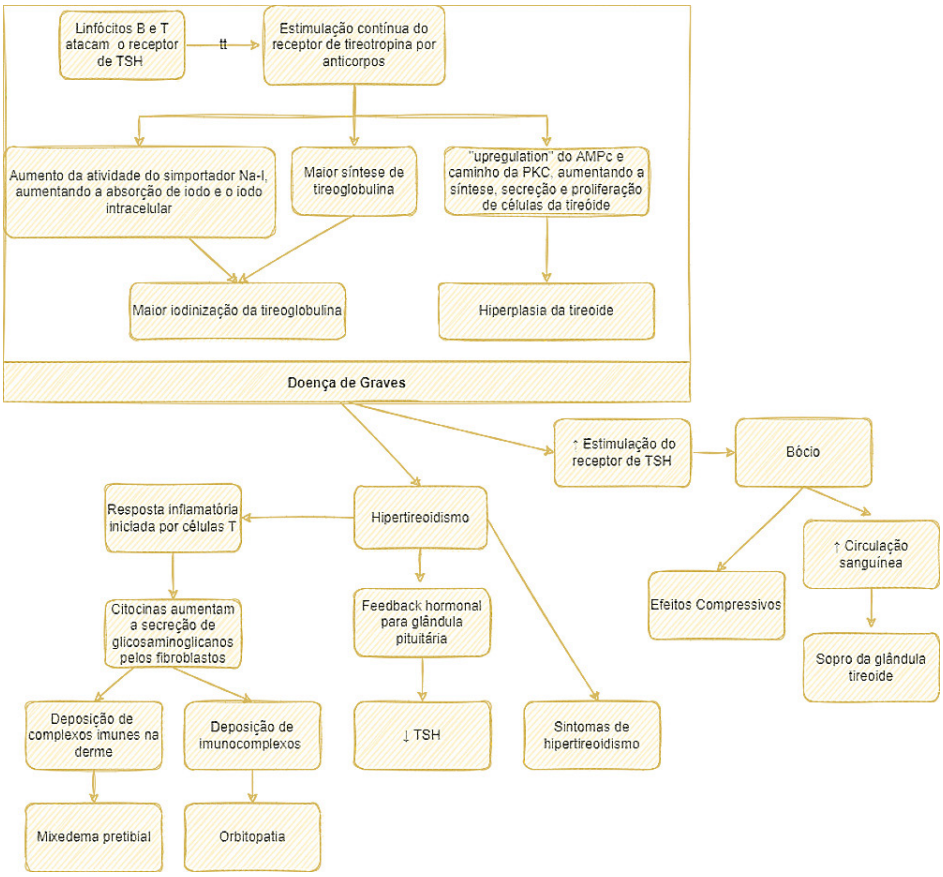


Figura 3: Fisiopatologia da doença de Graves Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) A doença de Graves é um tipo de hipertireoidismo autoimune. O que é uma doença autoimune? Por que ela ocorre?

Doença autoimune pode ser entendida como uma interrupção da autotolerância, de forma que o sistema imune adaptativo responda aos autoantígenos e cause danos às células e/ou tecidos. Podem ser causadas por ataques aos órgãos e aos tecidos ou contra antígenos. No caso da doença de Graves, o antígeno do receptor de tireotrofina é reconhecido como estranho. Esse tipo de doença não possui uma etiologia totalmente conhecida, embora alguns fatores sejam conhecidos: causas genéticas, mutações em autoantígenos, reação cruzada com um antígeno externo e um autoantígeno (ABBAS *et al*, 2019).

Existem duas grandes doenças autoimunes da tireoide: a doença de Graves (reação de hipersensibilidade tipo II) e a tireoidite de Hashimoto, ambas são caracterizadas por infiltração linfocítica da tireoide e produção de autoanticorpos. Fatores ambientais parecem contribuir para doenças autoimunes da tireoide, entre eles estão: infecções, dieta, consumo de iodo e tabagismo (DONG, 2014).

b) Como o quadro de hipertireoidismo pode afetar o fígado?

Em pacientes que possuem a doença de Graves, prejuízo hepático é comum. Os principais fatores causadores de disfunção hepática são: efeitos independentes do excesso de hormônios tireoidianos, utilização de drogas antitireoidianas (para o tratamento da doença) e presença de doença do fígado concomitante (WANG *et al*, 2017).

O fígado e a tireoide estão intrinsecamente relacionados. O fígado é responsável por produzir proteínas que transportam e ajudam a quebrar os hormônios tireoidianos, como a transferritina e a proteína de ligação à tiroxina. Ademais, grande parte do T3 circulante provém da monodeiodinação do T4, que ocorre especialmente no fígado (SCAPPATICCIO *et al*, 2021; GUYTON e HALL, 2019).

O tratamento para hipertireoidismo inclui o uso de drogas antitireoidianas, como Metimazol e Propiltiouracil. Essas são metabolizadas no fígado. Embora raros, alguns casos de doença hepática associada ao uso desses medicamentos foram relatados (SUZUKI *et al*, 2019).

c) Qual a diferença entre hipertireoidismo e tireotoxicose?

Embora possam ser utilizados como sinônimos na prática clínica, tireotoxicose e hipertireoidismo são fenômenos patológicos distintos.

Tireotoxicose é a síndrome clínica causada por níveis altos de hormônios circulantes. Quando a causa desse alto nível é o excesso de hormônio produzido pela própria glândula tireoide, o quadro pode ser chamado de hipertireoidismo. Ou seja, o hipertireoidismo causa tireotoxicose, mas nem toda tireotoxicose é causada por hipertireoidismo (FREITAS; MOTA; VILAR, 2013).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Os principais achados clínicos nesse paciente são: a orbitopatia, o bócio difuso de grau 2, mixedema pré-tibial e abdômen sensível à palpação.

A orbitopatia é típica da doença de Graves, muitas vezes chamada de "oftalmopatia de Graves". As relações com o hipertireoidismo (especialmente a doença de Graves) ainda não são totalmente claras, mas parecem estar associadas ao rTSH e IGF-1.

O bócio difuso advém do aumento da glândula tireoide. Segundo a OMS, o bócio visto em posição normal é o de grau 2. O mixedema é outra manifestação típica da doença de Graves, trata-se de uma dermopatia autolimitada que ocorre devido ao acúmulo de glicosaminaglicanos. Já a sensibilidade no abdômen, nesse caso, ocorreu devido à hepatoesplenomegalia percebida no ultrassom (WEETMAN, 2000).

Os valores de AST, ALT e GGT encontram-se todos aumentados. Essas enzimas são excelentes indicadores de prejuízo hepático. GGT é uma enzima encontrada nas células epiteliais dos dutos biliares e do próprio fígado, sendo que níveis aumentados dessa enzima predizem doença hepatobiliar. AST e ALT são preditivas de doença hepatal e mortalidade associada ao fígado (VAN BEEK *et al*, 2014).

Nesse caso clínico foram encontrados, também, valores altos de T3 e T4, o que junto ao nível muito baixo de TSH são fortes indicativos de doença de Graves e bócio nodular. Ademais, foi feito o exame de anti-rTSH, em que foi encontrado um valor extremamente alto, reforçando a probabilidade da doença de Graves.

Os níveis de leucócitos, eritrócitos, neutrófilos e plaquetas encontram-se todos reduzidos, caracterizando um quadro de pancitopenia (combinação de anemia, leucopenia e trombocitopenia). Esse quadro é relativamente raro em pacientes com doença de Graves, mas pode ocorrer devido ao hipertireoidismo não tratado. O hipertireoidismo afeta a hematopoiese de várias formas, mas a patogênese geradora da pancitopenia não é totalmente clara. (PINCET; GOROSTIDI, 2018).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

Não existem grandes estudos sobre a prevalência do hipertireoidismo no Brasil. A prevalência dessa condição e, especialmente, da doença de Graves, não são conhecidos. No entanto, sabe-se que o hipertireoidismo é mais

prevalente em mulheres (numa razão de 7 para 1) e que a principal causa do hipertireoidismo é a doença de Graves (cerca de 80% dos casos) (ELVAS *et al*, 2010). A prevalência estimada da doença de Graves no mundo é de 1% (JACOBSON *et al*. 1997). Cerca de 90% dos pacientes com orbitopatia possuem hipertireoidismo. Em pacientes com doença de Graves, a orbitopatia é presente em 50% dos casos (BARTALENA; TANDA, 2009). Já a dermatopatia é presente em cerca de 1 a 2 % dos casos (WEETMAN, 2000).

10.2 – Avanços

Alguns novos fármacos estão sendo estudados, entre eles estão aqueles que interferem com os fatores de maturação de linfócitos B, os que bloqueiam a ligação entre linfócito B, T e células apresentadoras de antígenos, e ainda inibidores da coestimulação dos linfócitos T. Ademais, outro fármaco estudado é o Rituximabe, um anticorpo monoclonal dirigido à molécula CD20, presente nos linfócitos B (HEEMSTRA; SMIT, 2008).

10.3 – Quando suspeitar?

• Histórico familiar de hipertireoidismo (especialmente doença de Graves);
• Quadro clínico sugestivo de hipertireoidismo: hiperatividade, nervosismo, aumento de sudorese, hipersensibilidade ao calor, palpitação, fadiga, aumento de apetite, perda ponderal, insônia, fraqueza e aumento da frequência de movimentos intestinais;
• Presença de bócio nodular, mixedema pré-tibial e orbitopatia (esses dois são específicos da doença de Graves, raramente ocorre em outros hipertireoidismos);
• T3 e T4 com níveis aumentados, TSH reduzido.

11 – CLÍNICA

O diagnóstico de doença de Graves baseia-se, especialmente, nas manifestações clínicas e bioquímicas que definem o quadro de hipertireoidismo (Figura 4). A clínica pode, muitas vezes, ser suficiente para o diagnóstico. A dosagem de hormônios tireoidianos é de suma importância para fechamento do diagnóstico (WEETMAN, 2000).

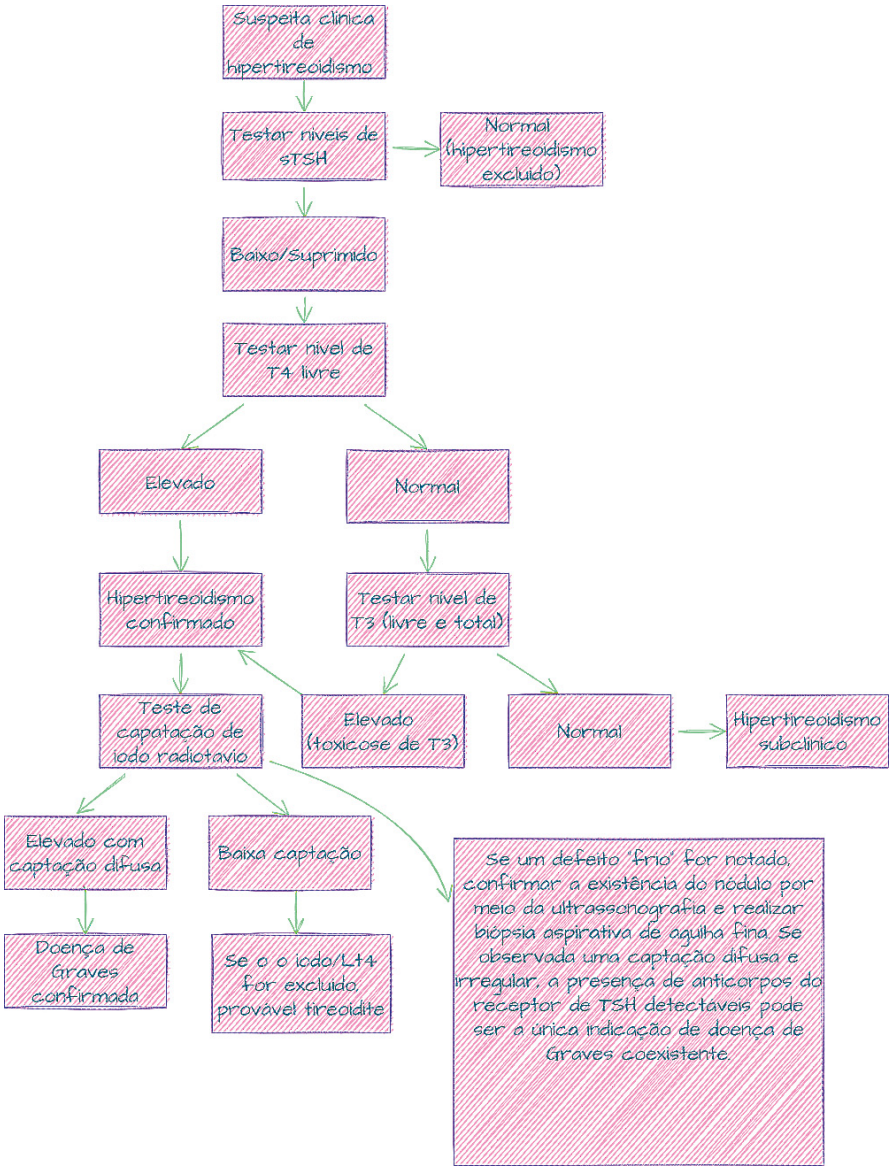


Figura 4: Diagnóstico do hipertireoidismo Fonte: elaboração própria (2023).

Para tratamento da doença de Graves existem três principais condutas: a utilização de fármacos antitireoidianos, de iodo radioativo ou de cirurgia (Tabela 1). Os medicamentos utilizados são tionamidas (fármacos que inibem a peroxidase tireoidiana e, consequentemente, a síntese hormonal). Os fármacos podem ser utilizados como tratamento primário ou como preparação para utilização do tratamento cirúrgico ou uso do próprio iodo radioativo (KAHALY *et al*. 2018).

Tabela 1: Tratamento para doença de Graves

Terapia	Duração	Vantagens	Desvantagens
Drogas Antitireoidianas	1 a 2 anos	Rápida restauração do eutireoidismo; potencial para remissão imunológica; não piora a orbitopatia e pode ser utilizada durante a gravidez.	Relapsos são extremamente comuns; efeitos adversos dos medicamentos.
Iodo Radioativo	Uma vez (usualmente)	Correção permanente do hipertireoidismo. Seguro, fácil administração.	Pode causar hipotireoidismo (mais de 50% dos casos depois de 10 anos), não pode ser administrado em grávidas, pode piorar a orbitopatia.
Cirurgia	Cirurgia única	Correção permanente do hipertireoidismo, não piora a orbitopatia.	Pode causar hipotireoidismo (mais de 50% dos casos depois de 25 anos), anestesia geral necessária, em casos raros pode haver hipoparatireoidismo e paresia do nervo laríngeo recorrente.

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia**: Celular e Molecular. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

BARTALENA, L.; TANDA, M. L. Graves' ophthalmopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 10, p. 994-1001, 2009.

DONG, Y. H.; FU, D. G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 18, n. 23, p. 3611-3618, 2014.

ELVAS, L. A. C. **Doença de Graves**: etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. 2010. Tese (Mestrado em Medicina) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

FREITAS, M. C.; MOTA, V. C.; VILAR, L. **Diagnóstico e tratamento da doença de Graves**. *In*: Endocrinologia Clínica, p. 310-327. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2013.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HEEMSTRA, K. A.; SMIT, J. W. A. Advances in the treatment of Graves' disease–a focus on rituximab. **Eur Endocrinol**, v. 4, n. 2, p. 107-9, 2008.

JACOBSON, D. L. *et al*. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. **Clinical immunology and immunopathology**, v. 84, n. 3, p. 223-243, 1997.

KAHALY, G. J. *et al*. European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. **European thyroid journal**, v. 7, n. 4, p. 167-186, 2018.

PINCET, L.; GOROSTIDI, F. Graves disease causing pancytopenia: case report and literature review. **Clinical Medicine Insights: Case Reports**, v. 11, 2018.

SCAPPATICCIO, L. *et al*. Graves' hyperthyroidism-related pancytopenia: a case report with literature review. **Hormones**, v. 20, n. 1, p. 93-100, 2021.

SUZUKI, N. *et al*. Analysis of antithyroid drug-induced severe liver injury in 18,558 newly diagnosed patients with Graves' disease in Japan. **Thyroid**, v. 29, n. 10, p. 1390-1398, 2019.

VAN BEEK, J. H. D. A. *et al*. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. **Behavior genetics**, v. 43, n. 4, p. 329-339, 2013.

WANG, R. *et al*. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment. **Medicine**, v. 96, n. 5, 2017.

WEETMAN, A. P. Graves' disease. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 17, p. 1236-1248, 2000.

Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo

Caso 19

Hipoparatireoidismo

Elaboração: Yank Santa Cecília Marques

Revisão: Caio Eduardo Carvalho

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Anamnese

Você é um médico, recém-formado e está de plantão na UPA de sua cidade. O plantão está tranquilo, até que, na emergência, surge uma mulher, com dificuldade para caminhar e nítidos espasmos involuntários. Ao deitá-la na maca, com uma breve anamnese, feita com dificuldade, tendo em vista a comunicação reduzida da paciente, descobre tratar-se de C.E.C., feminino, 35 anos. Seu acompanhante, extremamente nervoso, disse que o quadro se iniciou há poucos minutos, com a esposa relatando palpitação e formigamento ao redor da boca, mãos e pés, com piora progressiva. O marido, ainda muito nervoso e pouco colaborativo, disse que a esposa nunca teve vícios e sempre foi saudável, exceto por um quadro de "tiroide", descoberto há alguns meses.

Exame físico

À ligeira ectoscopia, nota-se paciente em regular estado geral, hidratada, anictérica e acianótica. Aos dados vitais, tem-se frequência cardíaca em 102 bpm, com ritmo irregular, frequência respiratória em 14 irpm e ausência de febre. Por fim, chama atenção a visualização de linha de sutura recoberta por curativo em região cervical anterior, algo não relatado pelo acompanhante, possivelmente por seu nervosismo. Com agilidade, após suspeitar de alguns diagnósticos diferenciais iniciais, inclusive acidente vascular encefálico, você parte para a aferição da pressão arterial e nota que, após certo limite de insuflação do manguito, a paciente altera a posição de suas mãos de uma maneira muito semelhante à que você observava os obstetras fazendo para receber o bebê em um parto vaginal. Com raciocínio rápido, somando o possível procedimento cirúrgico em cervical anterior e a posição típica das mãos à insuflação do manguito, seu leque de opções reduziu e o fez realizar outro teste simples, percutindo a região do nervo facial da paciente e, como esperado, notando a contração da região perilabial da mesma. A pressão arterial foi aferida em 130x80mmHg e há taquicardia.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender as rotas metabólicas ocorrendo de maneira simultânea, sob estímulos específicos (hormonais ou não);
• Compreender as repercussões intracelulares e plasmáticas dos estímulos (hormonais ou não) em situações clínicas específicas;
• Compreender mecanismos de regulação metabólica (hormonais, sanguíneos, enzimáticos e outros);
• Analisar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

• Entender a inter-relação entre os principais envolvidos no mecanismo regulatório de tal eixo (cálcio, fósforo, magnésio, PTH, Vit. D e outros);
• Conhecer sinais clínicos sugestivos de determinadas condições metabólicas;
• Reconhecer a condição em questão e todos os comemorativos que direcionam seu diagnóstico.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames laboratoriais

PTH = 8pg/mL (18,5 - 88,0 pg/mL)
Cálcio iônico = 0,8mmol/L (1,10 - 1,35 mmol/L)
Magnésio = 1,1mg/dL (1,7 - 2,6 mg/dL)
Fósforo = 6,0mg/dL (2,5 - 4,5 mg/dL)
25-OH-Vit D = 29ng/mL (20 - 60 ng/mL)

3.2 – Exames diversos

ECG = prolongamento do intervalo QT.

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Regulação hormonal
- Homeostase do Cálcio

4.2 – Anatomia

- Glândulas paratireoides

4.3 – Fisiologia

- Paratormônio (PTH)
- Vitamina D

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

A homeostase do organismo é garantida por uma complexa rede de interação composta por diferentes órgãos e sistemas e coordenada por processos de sinalização local e à distância. Dentro desse cenário, a regulação hormonal apresenta um papel indispensável. Todo o processo se conduz a partir do aumento ou diminuição de determinada substância, seja um hormônio propriamente dito ou um elemento químico específico, com consequente resposta positiva ou negativa, os denominados feedbacks positivo e negativo, respectivamente. Assim, o funcionamento fisiológico das alças de resposta é essencial à manutenção do equilíbrio.

Como pode ser observado, a homeostase depende de mecanismos dinâmicos que envolvem glândulas, sistemas orgânicos diversos, órgãos específicos, substâncias sinalizadoras, receptores, dentre outros. Qualquer alteração, em qualquer um dos atores envolvidos no processo, interfere no funcionamento da alça estímulo-resposta, sendo que, de acordo com o nível de comprometimento, o equilíbrio é aguda ou progressivamente comprometido, surgindo alterações laboratoriais acompanhadas, concomitantemente ou não, de alterações clínicas. Desse modo, observa-se uma cascata de alterações que culminam na instalação de um quadro clínico, com sinais e sintomas específicos,

que comprometem o equilíbrio orgânico, numa escala micro, e, muitas vezes, a qualidade de vida do ser humano, numa escala macro.

Tendo em vista essa breve introdução acerca dos mecanismos de regulação hormonal, segue-se com o estudo dos processos envolvidos na homeostase do cálcio. Na constituição do organismo humano tem-se aproximadamente 1.100g de cálcio, sendo que 99% localizam-se nos ossos e dentes. O restante, encontrado no plasma, divide-se em três: cálcio ionizado, cálcio ligado às proteínas e cálcio com citrato e fosfato, sendo as porcentagens respectivamente 50, 40 e 10%. O cálcio ionizado e o cálcio complexado atravessam a membrana plasmática, enquanto o cálcio ligado às proteínas não. A principal proteína de ligação do cálcio é a albumina. A interação cálcio-albumina é susceptível a alterações do pH sanguíneo, visto que quadros de acidose têm como resultado a diminuição da ligação do Ca_2^+, com consequente aumento do cálcio ionizado no plasma. Já a alcalose promove efeito inverso.

O Ca_2^+ é responsável por diversos mecanismos fisiológicos. Nesse cenário, ressalta-se que o íon cálcio exerce funções intracelulares como mensageiro intracelular ou cofator enzimático. Ainda, ações extracelulares fundamentais do Ca_2^+ são representadas pela participação nos processos de coagulação sanguínea, manutenção da integridade óssea e modulação da excitabilidade neuromuscular. Portanto, a homeostase do cálcio, que depende de uma complexa interação entre trato gastrointestinal, sistema ósseo e renal, é indispensável à vida.

O equilíbrio do cálcio no organismo (Figura 1), como enfatizado, depende da interação entre diferentes sistemas e conta com uma indispensável regulação hormonal. Nesse sentido, têm-se o paratormônio e a vitamina D atuando no sentido de aumentar a concentração plasmática de Ca_2^+, através do aumento da reabsorção óssea, da absorção intestinal e da reabsorção renal, e a calcitonina atuando de forma a contrabalancear as ações dos hormônios anteriores. Pode-se dizer que o maestro do processo fisiológico de regulação é o paratormônio, visto que seu excesso ou escassez relacionam-se diretamente a patologias. O paratormônio é produzido pelas glândulas paratireoides, sendo sua síntese diretamente influenciada pela concentração plasmática de Ca_2^+.

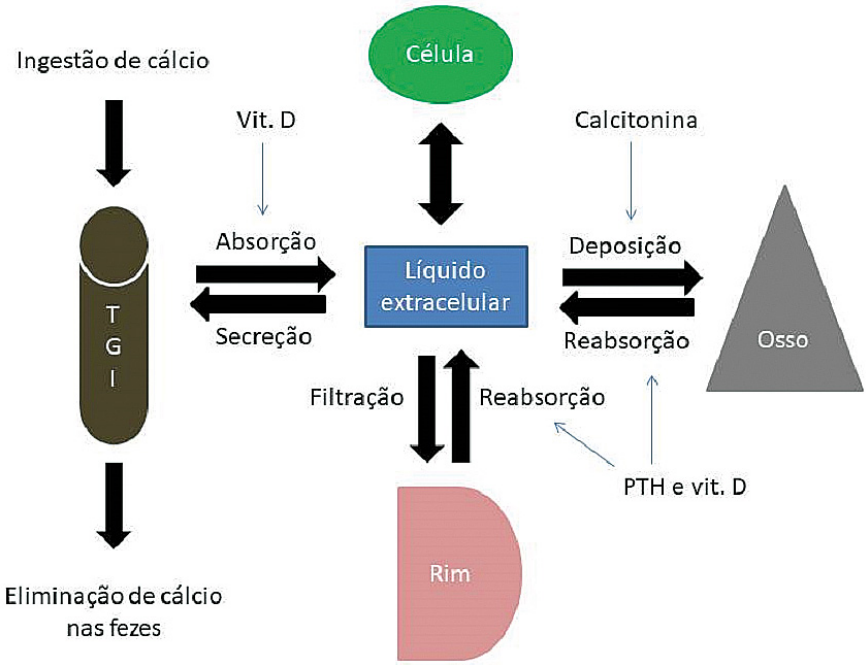


Figura 1: Homeostase do cálcio

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica e qual o provável mecanismo etiológico de tal?
b) Explique a inter-relação entre PTH, cálcio, fósforo e alcalose metabólica.
c) Por que a 25-OH-Vit D foi normal nos exames e mesmo assim é uma das responsáveis pelo quadro? Qual sua relação com o PTH?

7 – FISIOPATOLOGIA

O hipoparatireoidismo tem como base fisiopatológica a secreção ausente ou escassa do paratormônio ou a resistência à sua ação. O paratormônio é o principal responsável pelo equilíbrio da calcemia, sendo que, sem sua ação, há interferência nos mecanismos que agem no sentido de aumentar a calcemia. Tem-se, então: diminuição da remodelação óssea; comprometimento da ativação da vitamina D e consequente déficit na absorção intestinal de cálcio; redução da

reabsorção renal de cálcio e redução da excreção renal de fósforo. Desse modo, instala-se um quadro de hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciúria. Na Figura 2, que exemplifica toda a ação fisiológica do PTH, podemos compreender o que sua ausência acarretaria.

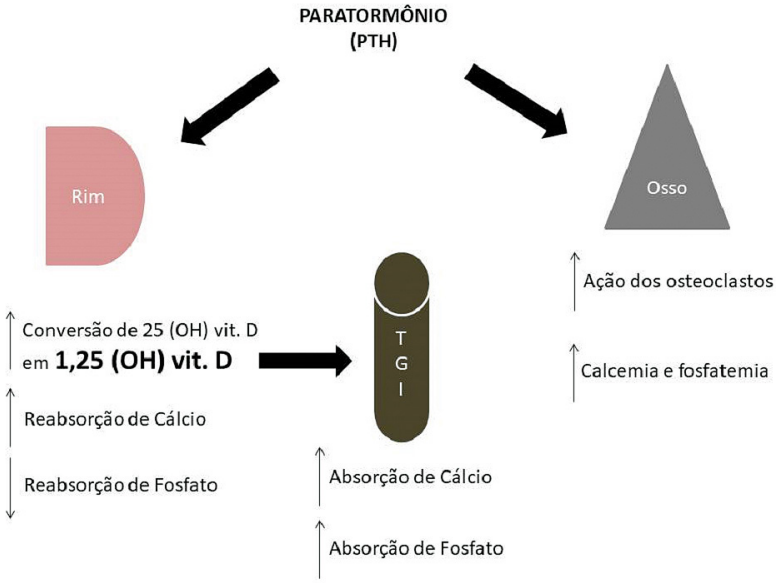


Figura 2: Fisiologia do Paratormônio (PTH)

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Qual a principal hipótese diagnóstica e qual o provável mecanismo etiológico de tal?

A principal hipótese diagnóstica, somados todos os comemorativos clínicos, laboratoriais e de história patológica pregressa suspeita, é o hipoparatireoidismo primário. Quanto à etiologia, aventa-se a remoção iatrogênica das paratireoides durante possível tireoidectomia total.

b) Explique a inter-relação entre PTH, cálcio, fósforo e alcalose metabólica.

A princípio, após exérese iatrogênica das paratireoides, o reflexo mais imediato será a queda do PTH. Com a ausência do estímulo do PTH, principal regulador da

calcemia, o nível de cálcio sérico irá diminuir, visto não ocorrência dos mecanismos já citados que culminam na elevação da calcemia. Outrossim, sabendo-se que o PTH estimula a excreção renal de fosfato, é nítido que, com sua ausência, os níveis de fosfato irão subir, como mostrado. A alcalose metabólica, por sua vez, decorre do fato de que o PTH inibe a reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal, logo, com sua ausência, tal mecanismo não ocorre e, o mesmo, se acumula.

c) Por que a 25-OH-Vit D foi normal nos exames e mesmo assim é uma das responsáveis pelo quadro? Qual sua relação com o PTH?

Resumidamente, a vitamina D, após ser obtida pela dieta (ergocalciferol e colecalciferol) ou exposição solar (colecalciferol) sofre duas hidroxilações para chegar em sua forma ativa. A primeira hidroxilação, intermediada pela colecalciferol-25-hidroxilase, ocorre no fígado, formando a 25-OH-Vit D, forma essa que é dosada pelos exames laboratoriais. Adiante, a 25-OH-Vit D sofre nova hidroxilação, nos rins, mediada pela 1-α-hidroxilase, culminando na formação do calcitriol, forma ativa da vitamina D. O PTH é o principal estimulante da 1-α-hidroxilase, logo, pacientes com deficiência do PTH podem ter sua dosagem de 25-OH-Vit D normal, todavia, sua forma ativa, calcitriol, provavelmente estará reduzida.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 são apresentadas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais do quadro de hipoparatireoidismo.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais do quadro de hipoparatireoidismo

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/fisiológica	Resultado laboratorial
Sinal de Chvostek Sinal de Trousseau Parestesias Tetania Cãibras Mialgias Convulsões Espasmos laríngeos Broncoespasmo Disfagia Cólica biliar Prolongamento do segmento ST e intervalo QT	Hiperexcitabilidade neuromuscular, acometendo a musculatura esquelética, a musculatura lisa e a musculatura cardíaca.	Hipocalcemia
Nefrolitíase Nefrocalcinose Perda da função renal	Toxicidade renal pelo excesso de excreção de cálcio.	Hipercalciúria
Instabilidade postural Alterações da marcha Parkinsonismo Disartria Coreoatetose Distúrbios da personalidade Aumento da PIC	Ocorrência de calcificações.	Aumento do produto cálcio fósforo.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

O hipoparatireoidismo é uma condição rara, sendo que as estimativas, independente da causa, encontram-se ao redor de 25 a 35 pacientes/100.000 pessoas, de acordo com estudos nos EUA e na Dinamarca. A causa mais comum de hipoparatireoidismo é a iatrogênica, após cirurgias de paratireoide, tireoide ou cirurgia radical em contextos de neoplasias de cabeça e pescoço. Em uma menor proporção tem-se as causas idiopáticas, sendo, nesse contexto, a síndrome poliglandular autoimune tipo 1 a causa mais comum.

10.2 – Avanços

No cenário atual, é importante observar que diante dos avanços técnico-cirúrgicos, a preservação das paratireoides tornou-se regra. Ainda, há, atualmente, tendência ao tratamento não-cirúrgico dos casos de hipertireoidismo. Desse modo, apesar de continuar sendo a principal causa de hipoparatireoidismo, os casos de hipoparatireoidismo pós-cirúrgico têm apresentado redução.

11 – CLÍNICA

Na Figura 3 apresenta-se o fluxograma de tratamento para hipoparatireoidismo.

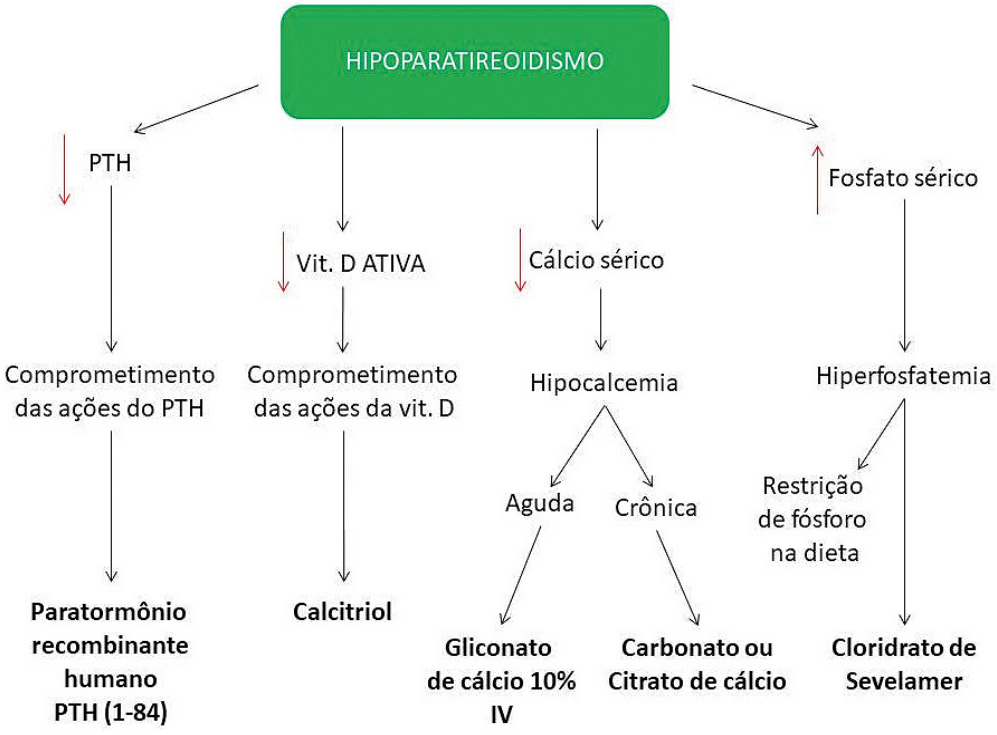


Figura 3: Tratamento do hipoparatireoidismo

Fonte: elaboração própria (2023).

O tratamento do hipoparatireoidismo é baseado na reposição de vitamina D ativa (1,25-di-hidroxicolecalciferol) e na suplementação da ingestão

de cálcio, tendo como objetivo a manutenção da calcemia. A vitamina D ativa, denominada calcitriol, é o principal fármaco utilizado. Outra opção é o alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol), derivado sintético da vitamina D3, hidroxilado somente na posição 1α e, portanto, exigindo a hidroxilação hepática pela 25-hidroxilase. Nos ensaios de estimulação da absorção intestinal de cálcio e mineralização óssea, mostra-se equivalente ao calcitriol. Destaca-se a possibilidade da associação do colecalciferol, tendo em vista que mesmo quantidades mínimas circulantes de PTH são responsáveis pela conversão de colecalciferol em calcitriol e, além disso, diversos tecidos podem realizar, a nível local, essa conversão.

No que diz respeito à suplementação do cálcio, tanto o fármaco quanto a via de administração diferem quanto ao tipo de tratamento: agudo ou crônico. Ainda, outros fatores influenciam na escolha. Para o tratamento agudo dos casos de hipocalcemia o fármaco de escolha é o gliconato de cálcio a 10%, intravenoso, em bolus ou infusão contínua. Para o tratamento crônico os fármacos mais utilizados são o carbonato de cálcio, que contém 40% de cálcio elementar, e o citrato de cálcio, que contém 21% de cálcio elementar e é preferível em pacientes com hipocloridria ou nefrolitíase.

Outra manifestação do hipoparatireoidismo é a hiperfosfatemia, que deve ser sempre manejada, ou através da restrição da ingesta diário de fósforo, ou, quando necessário, através da utilização de quelantes de fósforo, como o cloridrato de sevelamer. Paralelamente ao tratamento das manifestações específicas do hipoparatireoidismo, é indispensável a atenção ao manejo das possíveis complicações decorrentes do tratamento, sendo que, com o intuito de diminuir a calciúria, são empregados diuréticos tiazídicos. Os tiazídicos estão indicados nos pacientes com calciúria > 300mg/24h ou 4mg/kg/24h persistente, mesmo diante de ajustes na reposição de vitamina D e de cálcio. Por fim, no cenário da farmacologia envolvida nos quadros de hipoparatireoidismo, o paratormônio recombinante humano (PTH 1-84), subcutâneo, é uma possível opção nos pacientes que não conseguem bons resultados com o tratamento convencional.

12 – REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 450, de 29 de abril de 2016**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipoparatireoidismo. Brasília, 2016.

FOCHESATTO, F. L.; BARROS, E. **Medicina Interna na Prática Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HUSEBYE, E. S. *et al*. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. **Journal of internal medicine**, v. 265, n. 5, p. 514-529, 2009.

JAMESON, J. L. *et al*. **Medicina interna de Harrison**. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

MOLINA, P. E. **Fisiologia endócrina**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.

NELSON, D. L. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

SALES, P. **O essencial em endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2018.

SHOBACK, D. Hypoparathyroidism. **N Engl J Med**., v. 359, n. 4, p. 391-403, 2008.

Tema Central: Regulação Hormonal do Metabolismo

Caso 20

Diabetes Gestacional

Elaboração: Gabriel Augusto Nava Taveira

Revisão: Ana Karen Alves

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

M.H.S., 34 anos, comparece ao ambulatório de ginecologia e obstetrícia em sua 26ª semana de gestação para uma de suas consultas de pré-natal. Ela está em sua 4ª gestação, tendo 2 partos e 1 aborto prévios. Realiza todas as consultas pré-natais conforme são preconizadas e, até então, não houve intercorrências. Relata como queixa principal os sintomas de fadiga, visão turva, sede excessiva e muita vontade de urinar no último mês.

Com base em sua história patológica pregressa, sabe-se que ela foi diagnosticada com hipertensão arterial sistêmica há 7 anos, atualmente controlada. Não possui nenhuma outra comorbidade. Quanto ao histórico familiar, relata, ainda, que sua mãe é portadora de diabetes tipo II e seu pai é hipertenso, ambos diagnosticados há mais de 20 anos. M.H.S. é casada, trabalha como gerente de contas em uma agência bancária próxima à sua casa, declara não realizar atividades físicas regulares e possui uma dieta rica em carboidratos. Nega etilismo e tabagismo.

Foram coletados alguns dados antropométricos com os resultados a seguir:

	ACHADOS
Peso (kg)	68,5 kg
Altura (m)	1,55 m
IMC (kg/m^2)	28,5 kg/m^2

Dessa forma, a paciente apresentou um quadro de sobrepeso, uma vez que seu IMC está compreendido entre 25 a 29,9 kg/m2.

Ao exame físico geral a paciente apresenta os seguintes achados:

	ACHADOS	REFERÊNCIA
Pressão Arterial	120x80 mmHg	120x80 mmHg
Frequência Cardíaca	80 bpm	60 a 100 bpm
Frequência Respiratória	17 irpm	12 a 18 irpm

- Regular estado geral (REG);
- Lúcida e Orientada no Tempo e Espaço (LOTE);
- Sem alterações na marcha;
- Hidratada;
- Anictérica, Acianótica;
- Temperatura Axilar (Tax): 36,5ºC (afebril).

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

Aprender:

• Visão ampla e simultânea do metabolismo em suas várias rotas, sob estímulos específicos em diversas situações clínicas, inter-relações do metabolismo (com auxílio do mapa metabólico), principais doenças (hormonais ou não) decorrentes ou causadoras de alterações metabólicas e respectivas repercussões clínicas e/ou avaliações laboratoriais, principais pontos de intervenção terapêutica farmacológica.

2.2 – Objetivos específicos

a) Compreender as rotas metabólicas ocorrendo de maneira simultânea, sob estímulos específicos (hormonais ou não);
b) Compreender o metabolismo no mapa (considerando rotas ocorrendo de maneira simultânea);
c) Compreender as repercussões intracelulares e plasmáticas dos estímulos (hormonais ou não) em situações clínicas específicas;
d) Compreender mecanismos de regulação metabólica (hormonais, sanguíneos, enzimáticos e outros);
e) Analisar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

A paciente traz consigo o exame de glicemia em jejum do 1º trimestre da gravidez, o qual se apresenta normal. Solicita-se, então, um teste oral de tolerância à glicose (TOTG), bem como um exame de urina (EAS).

O EAS realizado não apresentou alterações consideráveis, exceto por um quadro leve de glicosúria.

EXAME	VALORES OBTIDOS	REFERÊNCIA
Glicemia após TOTG com 75g de glicose 0h, 1h e 2h após ingestão (mg/dL)	88/177/161 mg/dL	92/180/153 mg/dL

Solicitou-se, ainda, um exame de toxoplasmose e um VDRL (são realizados no 1º e, posteriormente, repetidos no 3º trimestre) e ambos se apresentaram normais.

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e Metabolismo

- Metabolismos de Carboidratos, Lipídios, Aminoácidos e Nucleotídeos;
- Oxidações biológicas;
- Regulação Hormonal.

4.2 – Fisiologia

- Sistema endócrino;
- Sistema reprodutor feminino;
- Sistema digestório com ênfase nos processos de absorção celular.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

É fundamental, no presente capítulo, compreender aspectos relacionados à estrutura da glicose e suas principais características do ponto de vista bioquímico, os hormônios envolvidos no controle da glicemia e, por fim, como a glicose entra na célula para fornecer energia necessária às células dos tecidos.

Em primeiro lugar, é importante discorrer um pouco mais sobre a glicose e seu papel no corpo. Ela é um monossacarídeo de forma molecular $C_6H_{12}O_6$, classificado como poli-hidroxialdeído, uma vez que possui diversas hidroxilas em sua estrutura e um grupamento aldeído. É uma das principais fontes de energia para os animais, sendo que cada grama é capaz de fornecer até quatro calorias de energia quando oxidadas no processo de respiração celular (NELSON, 2014).

Quando o indivíduo ingere alimentos ricos em carboidratos (geralmente polissacarídeos), eles passam por diversos processos químicos até se converterem em glicose (monossacarídeo). A glicose, por sua vez, é transportada do trato gastrointestinal até o sangue para, posteriormente, chegar até as células, sendo fundamental na geração de energia através do processo de respiração celular.

A glicose, que chega às células musculares através do sangue, necessita da presença de insulina para conseguir atravessar a membrana plasmática e entrar no citosol (meio intracelular). Esta, por sua vez, é um hormônio proteico formado por duas cadeias polipeptídicas chamadas de A e B, unidas entre si por ligações dissulfeto. É produzida pelas células β-pancreáticas localizadas nas Ilhotas de Langerhans do pâncreas. Vale ressaltar aqui que a glicose funciona como estímulo para liberação de insulina pelas células β-pancreáticas, ou seja, quando há glicose presente, ela é transportada para dentro dessas células por meio do GLUT2 (proteína transportadora integral de membrana) e produz moléculas de ATP através da glicólise. O aumento da concentração de ATP intracelular permite a exocitose da insulina, uma vez que ele estimula a despolarização da membrana celular.

Na presença de insulina, as células musculares e adiposas promovem o deslocamento dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática dessas células, possibilitando, assim, que a glicose entre nas células e realize seu papel (NELSON, 2014). Quando a glicose entra nessas células ela sofre fosforilação no carbono 6, convertendo-se em glicose-6-fosfato. Além disso, no fígado, a insulina estimula a enzima glicogênio-sintase e inativa a glicogênio-fosforilase, possibilitando a mobilização dessa glicose-6-fosfato em forma de glicogênio, um polissacarídeo com função de reserva energética, utilizado em situações em que o corpo necessita de glicose de forma rápida.

Importante salientar, ainda, que a insulina promove a oxidação da glicose-6-fosfato em piruvato, o qual, por sua vez, é oxidado até a molécula de acetil-coA, a qual pode entrar no ciclo de Krebs e seguir na linha da respiração aeróbica ou, então, caso exista uma quantidade de acetil-coA em excesso, ela pode ser utilizada para a síntese de ácidos graxos armazenados no tecido adiposo (NELSON, 2014).

Em situações nas quais as células β-pancreáticas não conseguem produzir insulina ou então existe algum tipo de resistência periférica à insulina, que é basicamente o que ocorre nos quadros de diabetes tipo I e II, respectivamente, a glicose não conseguirá entrar na célula e a principal fonte de energia passa a ser os lipídios que foram armazenados no tecido adiposo. Eles são basicamente formados por moléculas de ácido graxo e de glicerol, sendo que este último pode se converter em glicose no processo de gliconeogênese. Já os ácidos graxos podem ser convertidos em corpos cetônicos no fígado, como, por exemplo, o acetoacetato, acetona e β-hidroxibutirato, que são fontes de energia para o coração, cérebro e músculo esquelético em condições de jejum prolongado (NELSON, 2014).

6 – PERGUNTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.
b) Por que as pacientes com diabetes gestacional, na maioria dos casos, apresentam um ganho de peso excessivo em um curto intervalo de tempo?
c) Por que os exames de glicemia em jejum referentes ao primeiro trimestre de gestação se mostraram normais e, a partir do segundo trimestre, houve um significativo aumento da glicemia no TOTG?
d) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

Na Figura 1 é apresentado o fluxograma com as alterações metabólicas no diabetes gestacional ao longo da gravidez.

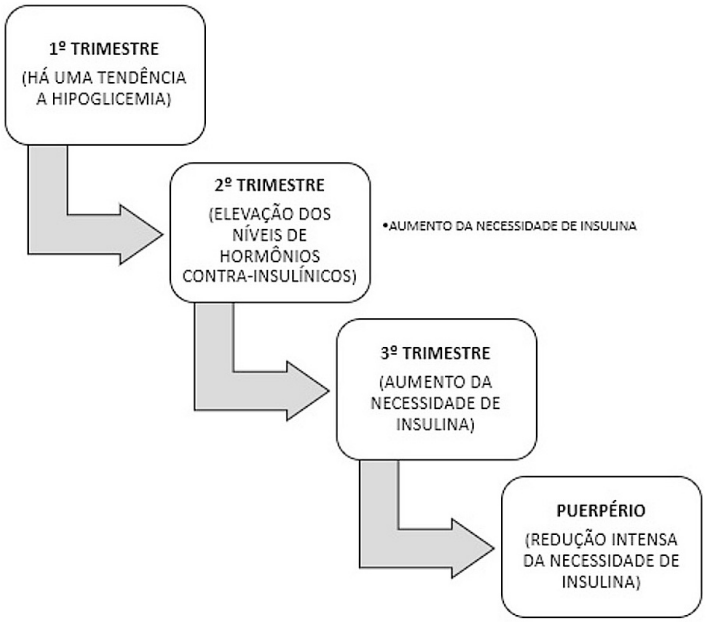


Figura 1: Fluxograma mostrando alterações fisiopatológicas presentes na Diabetes Gestacional.

Fonte: elaboração própria (2023).

No caso apresentado, a paciente apresenta um quadro de diabetes gestacional, sendo que a fisiopatologia dessa doença pode variar devido a

suas possíveis causas. Contudo, de maneira geral, ela é caracterizada como um aumento da glicemia em mulheres gestantes detectado pela primeira vez na gestação e com níveis glicêmicos abaixo dos critérios para diabetes mellitus. Na maioria dos casos, as alterações são notadas a partir do segundo trimestre de gestação, período em que há uma necessidade de insulina acima do normal para reduzir o quadro hiperglicêmico. Todavia, esse quadro pode ser diagnosticado no primeiro trimestre também, quando a paciente apresenta glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL e < 125 mg/dL (ZUGAIB, 2012).

Durante a gestação, o corpo da mulher passa por diversas alterações metabólicas com o objetivo de se preparar para o desenvolvimento do feto. Dentre essas mudanças, nota-se o aumento de hormônios contrarreguladores da insulina durante a gravidez (período de maior exposição ao estresse ambiental e psicológico da mulher). É importante salientar que fatores genéticos e ambientais também estão envolvidos no desencadeamento desse quadro clínico.

O principal hormônio que causa essa resistência à insulina é o hormônio lactogênio placentário, produzido pela placenta e secretado a partir da quarta semana de desenvolvimento embrionário, mas outros hormônios, como é o caso do cortisol, estrogênio, progesterona e a prolactina, todos com papel hiperglicemiante, também estão envolvidos (ZUGAIB, 2012).

A partir desses mecanismos fisiopatológicos, a função da insulina é reduzida e, como consequência, haverá o acúmulo de glicose no sangue, levando as pacientes a um quadro de hiperglicemia (HAMMER, 2016). Nota-se, ainda, que a partir do 2º trimestre da gravidez, há uma tendência de ocorrer diminuição da liberação da insulina, corroborando o aumento da glicemia e o quadro de diabetes gestacional (NETTO, 2004).

8 – RESPOSTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). A história clínica da paciente já leva para essa suspeita, uma vez que sua idade gestacional já é considerada elevada, ela possui alguns sintomas típicos da diabetes, como visão turva, poliúria e polidipsia e tem histórico familiar de diabetes (sua mãe tem diabetes tipo II). Todavia, somente os aspectos clínicos não são suficientes para fechar o diagnóstico, pois o rastreamento através da clínica possui baixa sensibilidade,

sendo necessário, portanto, lançar mão de alguns exames (SBD, 2019). Aqui destaca-se a importância do exame de glicemia em jejum e o TOTG durante o pré-natal. Se a glicemia em jejum estiver entre 92 a 125 mg/dL nos 2 primeiros trimestres da gestação ou então se o TOTG for positivo no 3º trimestre (geralmente entre a 24ª e 28ª semana) a paciente é diagnosticada com DMG.

b) Por que as pacientes com diabetes gestacional, na maioria dos casos, apresentam um ganho de peso excessivo em um curto intervalo de tempo?

Uma das evidências mais comuns na Diabetes Mellitus Gestacional é o aumento de peso excessivo e rápido das gestantes. Esse aumento pode causar diversos problemas para a mãe e para o feto e devem ser entendidos melhor para promover a saúde de ambos.

Em uma análise mais simplista, pode-se pensar que o aumento de peso está relacionado ao aumento de peso da mãe devido às modificações hormonais que ela sofre, principalmente a partir do 2º trimestre da gestação. Todavia, evidenciou-se que esse aumento de peso da mãe está muito mais atrelado ao ganho de peso do feto do que alterações provenientes da mãe. Em uma gravidez normal, sem a ocorrência de diabetes gestacional, a mãe geralmente engorda de 12,5 a 14 kg, pois espera-se que no primeiro trimestre o aumento seja de 0,5 a 2,0 kg e no segundo e terceiro trimestres a gestante engorde aproximadamente 0,5 kg por semana (FERNANDES, 2019).

O aumento excessivo do peso do feto ocorre devido a modificações fisiológicas e bioquímicas no corpo em desenvolvimento embrionário. Segundo a hipótese de Pedersen, o fato de a mãe apresentar um quadro de hiperglicemia acarretaria uma hiperglicemia fetal, o que por sua vez provocaria uma hipertrofia (aumento do volume celular) e hiperplasia (aumento no número de células) das células-beta, levando a um aumento na quantidade de insulina fetal (ZUGAIB, 2012).

A hiperinsulinemia fetal gera algumas modificações no corpo do feto, dentre elas o aumento da produção de fatores de crescimento "insulin-like" (IGF-I e IGF-II). Sabe-se que o receptor de insulina é análogo ao receptor de IGF-1 e, dessa forma, o aumento excessivo dos níveis de insulina fetal fazem com que essa insulina em excesso se ligue nos receptores de IGF-1, acarretando um crescimento do feto bem maior que o esperado, além de estimular a deposição de gordura e glicogênio, levando-o a um quadro denominado de macrossomia fetal, ou seja, eles nascem com um peso superior a 4000g (WEISSMANN-BRENNER *et al*., 2012).

c) Por que os exames de glicemia em jejum referentes ao primeiro trimestre de gestação se mostraram normais e, a partir do segundo trimestre, houve um significativo aumento da glicemia no TOTG?

Os exames de glicemia na Diabetes gestacional geralmente se mostram normais no primeiro semestre e sofrem alterações significativas a partir do segundo trimestre da gestação. Isso acontece porque o metabolismo na gestação, fisiologicamente, passa por 2 fases, conforme apresentado na Figura 2:

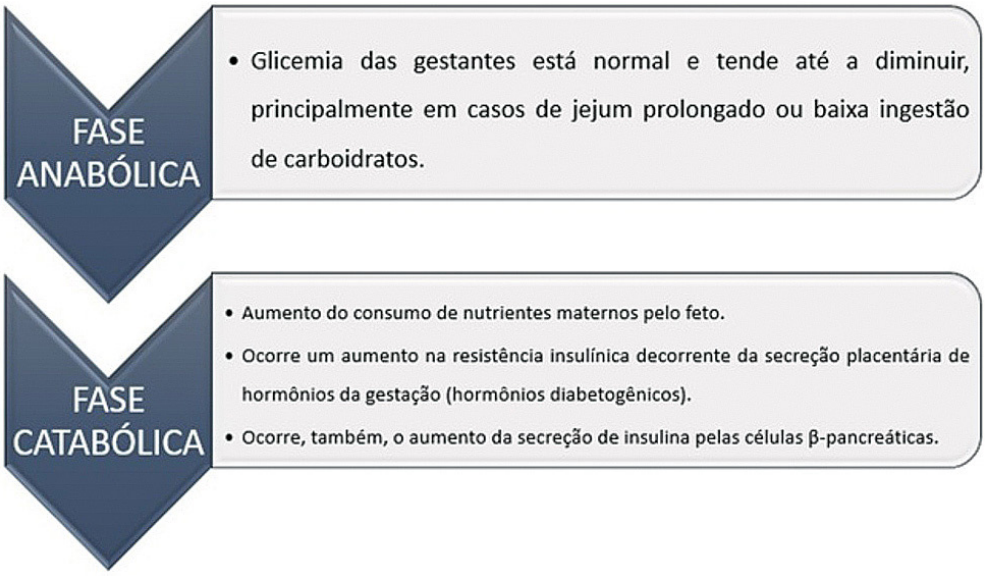


Figura 2: Fases metabólicas na gestação

Fonte: elaboração própria (2023).

Portanto, no caso em questão, com a fase catabólica, a secreção pancreática de insulina não é suficiente para compensar a alta resistência insulínica estabelecida, gerando um quadro de diabetes gestacional. Assim, houve o desenvolvimento da hiperglicemia característica, a qual foi detectada no exame do TOTG (ZUGAIB, 2012).

d) Quando suspeitar?

Como dito previamente no item a, quando a história clínica da gestante for compatível com a de diabetes, deve-se suspeitar de uma possível diabetes

gestacional. As recomendações atuais da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019) mostram que quando a mulher, durante a gestação, passa a ter uma intolerância aos carboidratos, independente da gravidade, e os valores de glicemia não preenchem os critérios para Diabetes Mellitus, ela é diagnosticada com diabetes gestacional. Assim, o diagnóstico é clínico, mas fatores de risco e relacionados à história clínica da paciente devem ser levados em conta para suspeita da doença.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 1 são descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de diabetes gestacional.

Tabela 1: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no quadro de diabetes gestacional

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/fisiológica	Alteração nos exames
Perda Ponderal	Catabolismo de lipídios e proteínas.	Redução da massa corporal (IMC)
Aumento da sede e do volume urinário	Aumento da pressão osmótica devido ao acúmulo de glicose, atraindo a água.	Glicosúria e desidratação
Polifagia	Aumento da necessidade de energia devido a não entrada de glicose nas células.	-
Cetoacidose	Aumento na metabolização de ácidos graxos.	Cetonúria e urina com odor forte.
Visão turva	Presença de edemas, exsudato e hemorragias na região ocular (principalmente na retina).	Tomografia de coerência óptica (OCT) evidenciando alterações nas estruturas internas da retina.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

10.1 – Epidemiologia

A epidemiologia da Diabetes Mellitus Gestacional é relativamente recente, uma vez que até algumas décadas atrás essas pacientes eram diagnosticadas como Diabetes Mellitus tipo I ou tipo II somente. Contudo, com o avanço da

medicina pode-se descobrir a diabetes gestacional como uma classe separada desses outros dois tipos.

Para entender a importância do estudo desse tema, no ano de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a Diabetes Mellitus como um dos principais problemas de saúde pública do mundo, tendo um aumento de 4,7% para 8,5% em prevalência entre 1980 e 2014, ou seja, praticamente um aumento de 100% no período estudado (SILVA JUNIOR *et al*, 2016).

Dados mais recentes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia indicam que, no Brasil, houve uma redução significativa em relação às complicações das pacientes em decorrência da diabetes gestacional. Esses estudos estimam que apenas entre 0,75 a 5% das gestantes desenvolvem algum tipo de complicação durante ou após a gestação.

Em relação à etnia, a diabetes gestacional pode ocorrer em todas, todavia, estudos apontam uma prevalência em negros, hispânicos e asiáticos. Nessa linha de raciocínio, diversos estudos apontam que pessoas que vivem em países com precárias condições socioeconômicas têm uma tendência maior a desenvolver diabetes tipo 2. Essa elevação de casos está muito atrelada ao estilo de vida alimentar somado ao baixo grau de instrução, uma vez que a manutenção de hábitos alimentares como a alta ingestão de carboidratos e gorduras contribui para o desencadeamento da diabetes (JAWAD; EJAZ, 2016).

Na Figura 3 são apresentadas informações epidemiológicas relacionados ao diabetes gestacional.

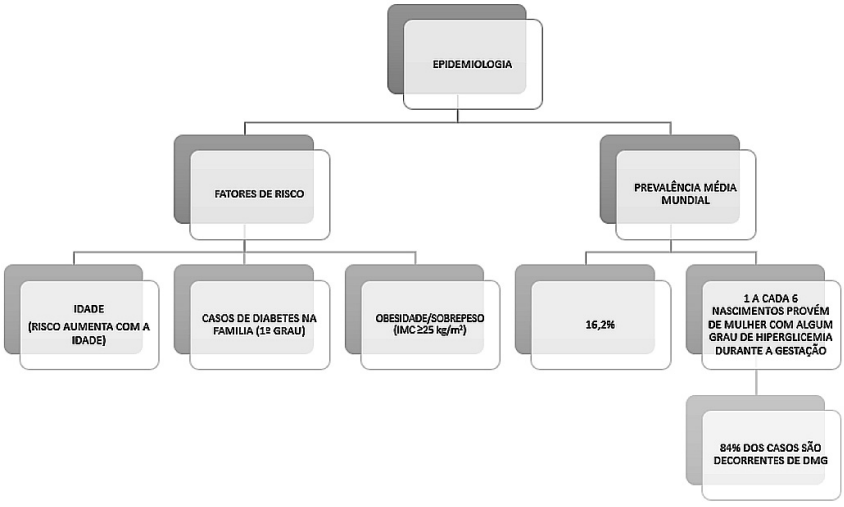


Figura 3: Epidemiologia e fatores de risco do Diabetes Gestacional

Fonte: elaboração própria (2023).

10.2 – Avanços: tratamento

Na Figura 4 estão esquematizadas as condutas terapêuticas para o Diabetes gestacional.

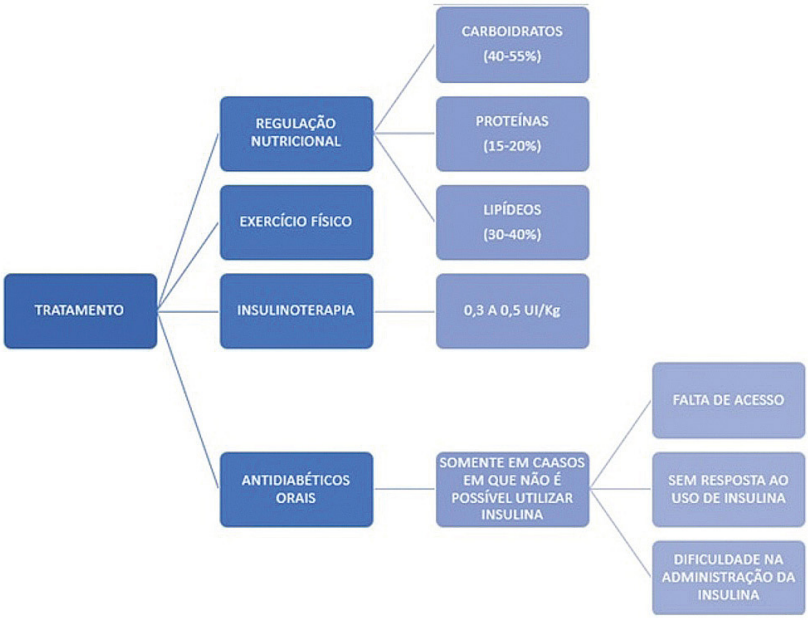


Figura 4: Tratamento da DMG

Fonte: elaboração própria (2023).

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

As pacientes com diabetes gestacional geralmente recebem tratamento semelhante ao tratamento de Diabetes Mellitus. Dessa forma, o principal objetivo do tratamento é a redução dos elevados índices de glicemia que as pacientes desenvolvem a partir do 2º trimestre da gestação.

Sendo assim, a aplicação de insulina intravenosa, intramuscular ou subcutânea constitui o principal tratamento em casos de diabetes gestacional.

Já a metformina é um medicamento que atua reduzindo os níveis de glicose no sangue por meio de diversos mecanismos intra e extracelulares. Dentre esses mecanismos, destaca-se a redução da resistência à insulina, que sofre aumento

significativo durante a gestação, aumento da síntese de glicogênio e redução da gliconeogênese hepática (PINTO, 2017). Dessa maneira, a metformina consegue reduzir a hiperglicemia e se mostra útil no tratamento de diabetes gestacional.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, publicada em 2019, deve-se ministrar às pacientes portadoras de Diabetes gestacional as medicações mostradas na Figura 4.

Em pacientes com diabetes gestacional, após uma a duas semanas, se o controle glicêmico não estiver dentro dos parâmetros, deve-se iniciar a terapêutica medicamentosa. Prescreve-se insulina NPH na dose inicial de 0,5 UI/kg de peso atual da paciente. A dose diária calculada é fracionada em três aplicações ao dia, sendo recomendado metade antes do café da manhã, 25% antes do almoço e o restante (25%) às 22 horas (SBD, 2019).

É importante salientar que as sugestões para cálculo de dose de insulina representam a dose total diária inicial. Dessa forma, ajustes posteriores às vezes podem ser necessários para que se atinja adequado controle glicêmico. Esses ajustes devem ser feitos após análise de valores de glicemia capilar de uma semana, independentemente do tipo de diabetes que o paciente possui. Além disso, a metformina é indicada em alguns casos e sua dose indicada fica entre 500-2500 mg/dia e deve ser administrada preferencialmente junto ou logo após as refeições (SBD, 2019).

11.2 - Diagnóstico

Os critérios para diagnóstico laboratorial diferencial do DMG estão descritos no fluxograma da Figura 5.

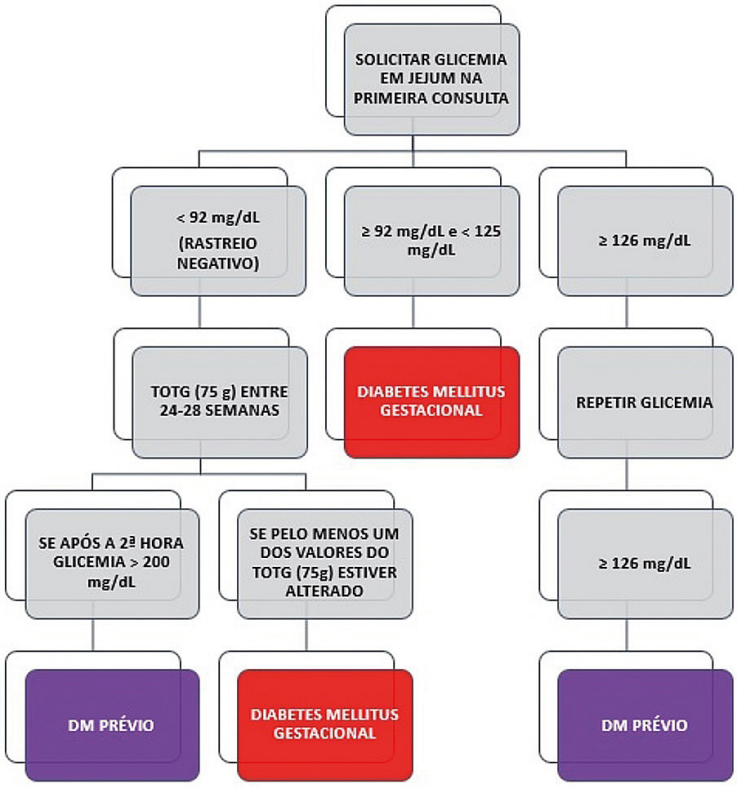


Figura 5: Diagnóstico DMG

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. . ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

BOSCO, A. *et al.* Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 217-227, abr. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/cKy7w6RMzN64YMvbzngZRtg/?lang=pt>. Acesso em: 01 de dez. 2021.

BRUNTON, L. L. (Ed.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill/Artmed, 2012.

OLIVEIRA, C. C. G. de; MELO, S. B. F. de; PAIVA, I. P.; WANDERLEY, A. M. P. E. S. Diabetes Gestacional Revisitada: Aspectos Bioquímicos e Fisiopatológicos. **Revista Humano Ser**, v. 1, n. 1, p. 60-73, 2015. Disponível em: <https://periodicos.unifacex.com.br/ humanoser/article/view/571>. Acesso em: 14 de jan. 2022.

WHO – World Health Organization. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. World Health Organization, 1999.

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes mellitus gestacional. **Rev. Assoc. Med. Bras**., São Paulo, v. 54, n. 6, p. 477-480. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_ arttext&pid =S01044230200800600006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 de nov. 2021.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Prevenção e tratamento do pé diabético**. Neuropatia Diabética. Disponível em: <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 01 de nov. 2021.

FERNANDES, C. E.; SÁ, M. F. S. D. **Tratado de Obstetrícia Febrasgo**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da doença**: uma introdução à medicina clínica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

LARRY, J. *et al*. **Harrison** – Medicina Interna. 19. ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2016.

JAWAD, F.; EJAZ, K. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology. **J Pak Med Assoc**., v. 66, n. 9, Supl 1, p. 5-7, 2016.

KANSKI, J. J; BOWLING, B. **Oftalmologia Clinica**. 7. ed. São Paulo: Saunders Elsevier, 2013.

MARSHALL, W. J. **Clinical Chemistry**. 5. ed. London: Mosby, 2004.

NELSON, D. L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

NOMURA R. M. Y. *et al*. Influência do estado nutricional materno, ganho de peso e consumo energético sobre o crescimento fetal, em gestações de alto risco. **Rev Bras Ginecol Obstet**., São Paulo. v. 34. n. 3. p. 107-112, jan. 2012.

PINTO, W. J. **Bioquímica Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

PORTH, C. M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2010

PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Anthares, 2014.

RODACKI, Melanie *et al*. Relato de caso: diabetes Flatbush - da cetoacidose ao tratamento não-farmacológico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 131-135, fev. 2007.

RPWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. **Tratado de Neurologia do Merritt**. 13. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018.

SILVA JUNIOR, J. R. da. *et al*. Diabetes mellitus gestacional: importância da produção de conhecimento. **Rev. Bras. Saude Mater.Infant.**, Recife, v. 16, n. 2, p. 85-87, jun. 2016.

SOBOTA-GRZESZYK, A.; KUŹMICKI, M.; SZAMATOWICZ, J. Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? **J Diabetes Res**., v. 2019.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes 2017-2018**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/sbd_dm2_2019_2.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2021.

WEISSMANN-BRENNER, A. *et al.* Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. **Medical Science Monitor**, v. 18, n. 9, p. 77-81, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560660/?tool=pmcentrez&report=abstract>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ZUGAIB, M. **Zugaib** – Obstetrícia. 2. ed. Barueri: Manole, 2012.

Tema Central: Avaliação Laboratorial da Função Hepática

Caso 21

Doença de Wilson

Elaboração: Bruna Laíne Costa

Revisão: Álvaro Eduardo Alves

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

J.C.S., masculino, 25 anos, negro, solteiro.

Anamnese

O paciente chega à Unidade Básica de Saúde (UBS) desorientado e acompanhado de sua mãe, que foi a responsável por relatar a história clínica. Ela descreve que o filho apresenta disgrafia e disartria há aproximadamente 6 meses, mas que se agravou nas últimas semanas. Ainda, relata que o paciente teve episódios de desorientação e de alteração de personalidade, com ocorrência de agressividade. Alega que o filho queixou de dor no hipocôndrio direito com início há alguns dias. Afirma que o paciente não bebe e não teve febre recente.

Exame físico

Regular Estado Geral (REG), desorientado no tempo e espaço, hidratado, ictérico (+/4+), acianótico, afebril.
Pressão Arterial (PA): 130/85 mmHg; Frequência Cardíaca (FC): 95 bpm; Frequência Respiratória (FR): 20 irpm.
Peso: 64,8 kg, altura: 1,83 m, IMC: 19,3 kg/m^2.
Visualização bilateral de anéis de Kaiser-Fleischer durante o exame oftalmológico com lâmpada de fenda. Suspeita de hepatomegalia à palpação. Foi observada a presença de discreta ascite e de edema em membros inferiores (++/4+).

Ao final da consulta foram solicitados exames complementares.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

a) Compreender as correlações entre função hepática e avaliação laboratorial;
b) Entender as alterações metabólicas decorrentes de doenças hepato-biliares;
c) Analisar alterações clínico-laboratoriais decorrentes de doenças hepato-biliares;
d) Interpretar correlações entre sinal/sintoma, alteração metabólica e alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

a) Compreender as alterações genéticas e sua influência nas disfunções metabólicas hepáticas;
b) Relacionar a função hepato-biliar com a metabolização e eliminação de substâncias;
c) Correlacionar as alterações metabólicas hepáticas com as manifestações clínicas em tecidos distintos.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

3.1 – Exames laboratoriais

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemácias ..... 4,3 milhões/mm³	(4,2 a 5,5 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 13,5,0 g/dL	(13,5 a 18,0 g/dL)
Hematócrito 41,2%	(41 a 51%)
Plaquetas ..... 160 mil/mm³	(150 a 400 mil/mm³)

EXAME DE PROTEÍNAS TOTAIS E FRAÇÕES	Valores de referência:
Albumina sérica ..... 2,0 g/dL	(3,4 - 4,7 g/dL)
Proteínas totais ..... 4,8 g/dL	(6 – 8 g/dL)

EXAME DE BILIRRUBINA TOTAL E FRAÇÕES	Valores de referência:
Bilirrubina total ..... 2,6 mg/dL	(0,3 – 1,2 mg/dL)
Bilirrubina indireta ..... 2,3 mg/dL	(Inferior ou igual a 0,8 mg/dL)
Bilirrubina direta ..... 0,3 mg/dL	(Inferior ou igual a 0,4 mg/dL)

DOSAGEM ENZIMAS HEPÁTICAS	Valores de referência:
AST ..... 200 U/L	(Inferior ou igual a 40 U/L)
ALT ..... 180 U/L	(Inferior ou igual a 58 U/L)
Gama GT ..... 110 U/L	(Inferior ou igual a 73 U/L)
Fosfatase alcalina ..... 248 U/L	(36 a 110 U/L)

DOSAGEM DE COBRE	Valores de referência:
Ceruloplasmina sérica ..... 5,6 mg/dL	(21 a 53 mg/dL)
Cobre sérico livre ..... 160 mcg/dL	(70 a 140 mcg/ dL)
Cobre urinário ..... 139,3 mcg/24 horas	(2 a 80 mcg/24 horas)
Cobre hepático ..... 320,4 mcg/g tecido	(Inferior ou igual a 250 mcg/g tecido)

3.2 – Exames de imagem

a) Ultrassonografia (USG): após a realização da USG foi possível confirmar a hepatomegalia, visto que a medida craniocaudal oblíqua do lobo hepático direito estava superior a 15 centímetros e a medida craniocaudal do lobo esquerdo superior a 11 centímetros, ou seja, o órgão estava aumentado quando comparado com as dimensões de um fígado normal. Além disso, foi observado arredondamento da borda inferior do fígado, que também indica hepatomegalia. Ainda foi visualizado aspecto heterogêneo do parênquima hepático, com irregularidades dos contornos e presença de nódulos. Assim, por meio desses achados, foi constatado sinais de cirrose.
b) Ressonância Nuclear Magnética (RNM): observou-se nos gânglios da base anormalidades estruturais e presença do sinal da "face do panda gigante".

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS OU SIMULTÂNEOS

4.1 – Bioquímica e metabolismo

- Avaliação da função hepática;
- Enzimologia clínica;
- Inter-relações metabólicas;
- Proteínas plasmáticas.

4.2 – Anatomia e Fisiologia

- Anatomia ocular;
- Neuroanatomia e funções das estruturas cerebrais;
- Funções hepáticas;
- Mutações genéticas.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Os Testes de Função Hepática são exames laboratoriais bioquímicos que buscam quantificar enzimas consideradas marcadores hepáticos, pois através delas é possível interpretar a funcionalidade do órgão, confirmar ou descartar diagnósticos, propor terapêuticas e monitorar a evolução da doença (RODWELL *et al*., 2017). Desse modo, os principais testes bioquímicos de função

hepática incluem: Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Fosfatase alcalina (ALP), *Gama glutamil transferase* (gama-GT), albumina e bilirrubina (BAYNES; DOMINICZAK, 2015).

Para entender a relevância de cada marcador na identificação de patologias hepáticas é preciso caracterizar cada um. Assim, as principais transaminases hepáticas são as enzimas AST e ALT. Ambas estão envolvidas no metabolismo das proteínas e carboidratos, com destaque para o fato da ALT estar presente no citoplasma dos hepatócitos, enquanto que a AST encontra-se primordialmente nas mitocôndrias hepáticas (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017).

Ainda, é válido destacar que essas transaminases não são encontradas apenas no fígado. No que se refere à ALT, ela está em maior quantidade no tecido hepático, mas também é encontrada nos rins e no músculo cardíaco e esquelético. Em relação à AST, além dos hepatócitos, ela também está presente no músculo cardíaco e esquelético (PINTO, 2017). Portanto, dentre elas a ALT é considerada mais específica para avaliar insuficiência hepática, dado que a AST está em quantidades mais significativas em outros tecidos além do hepático.

Diante disso, quando a membrana plasmática das células hepáticas é rompida, indicando dano tecidual, seu conteúdo intracelular é liberado no sangue, inclusive as enzimas presentes no citosol e mitocôndrias, com consequente aumento de AST e ALT na circulação sistêmica (PINTO, 2017; RODWELL *et al*., 2017).

Outro marcador comumente avaliado é a enzima ALP, a qual atua em diferentes tecidos, dado que possui várias isoenzimas. Com base nisso, a ALP é sintetizada pelo trato biliar, pelos ossos e pela placenta durante a gestação (BAYNES; DOMINICZAK, 2015). Consequentemente, essa enzima pode aumentar em situações fisiológicas como durante a gestação e na adolescência (PINTO, 2017). Todavia, sua elevação sérica também ocorre em casos de litíase intra-hepática, situação em que ocorre lesão no epitélio que recobre os canalículos biliares com liberação de conteúdo intracelular para o sangue (RODWELL *et al*., 2017).

Dentre os marcadores hepáticos enzimáticos (Tabela 1), o último é o Gama-GT, responsável pela transferência do ácido glutâmico entre os peptídeos. Ele está presente no túbulo proximal renal, pâncreas, intestino e no tecido hepático, em especial no epitélio dos canalículos biliares. Assim, o aumento plasmático de gama-GT está relacionado principalmente com o fígado, indicando, na maioria dos casos, colestase intra ou extra-hepática (PINTO, 2017). Contudo, é um marcador pouco específico, já que pode aumentar em outras doenças que não envolvem o tecido hepático.

Tabela 1: Marcadores enzimáticos do fígado

Marcadores hepáticos enzimáticos			
Marcador	**Localização no tecido hepático**	**Interpretação da alteração plasmática**	**Outras localizações**
ALT	Citoplasma	Ruptura da membrana plasmática das células hepáticas.	Rins; Músculo cardíaco e esquelético.
AST	Citoplasma e mitocôndrias hepáticas	Ruptura da membrana plasmática das células hepáticas.	Músculo cardíaco e esquelético.
ALP	Epitélio biliar	Lesão nos canalículos biliares.	Tecido ósseo; Placenta.
Gama- GT	Epitélio biliar	Lesão nos canalículos biliares.	Rins; Pâncreas; Intestino.

Fonte: elaboração própria (2023).

Além das enzimas citadas, os exames bioquímicos disponíveis também podem ser usados para dosar outras substâncias (Tabela 2), como os níveis séricos de bilirrubina. Logo, é preciso relembrar que o contínuo processo de hemocaterese com catabolismo do grupo heme é o grande responsável pela produção de bilirrubina. Assim, através do transporte por meio da albumina, a bilirrubina, chamada nesse momento de não conjugada ou indireta, é captada pelos hepatócitos, que têm função de conjugá-la com duas moléculas de ácido glicurônico por meio da Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UDP glicuronitransferase), formando a bilirrubina conjugada ou direta, que é hidrossolúvel (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; MARTELLI, 2010).

Posteriormente, por meio dos canalículos biliares, a bilirrubina direta é transportada para o intestino, onde é catabolizada por bactérias em estercobilinogênio, ou urobilinogênio fecal. Esse produto pode ser oxidado em estercobilina, responsável pela cor das fezes, ou pode ser absorvido e, posteriormente, excretado pelos rins na forma de urobilina (BAYNES; DOMINICZAK, 2015; MARTELLI, 2010; RODWELL *et al*., 2017).

Com base no processo normal de eliminação da bilirrubina, é presumível que seu aumento sérico pode ser consequência do excesso de produção, como em casos de anemias hemolíticas, ou por inabilidade dos hepatócitos em captar, converter e excretar a bilirrubina por meio na bile (BAYNES; DOMINICZAK, 2015).

Sendo assim, independente da causa, níveis elevados de bilirrubina total na circulação, situação denominada hiperbilirrubinemia, acarretam em icterícia (BAYNES; DOMINICZAK, 2015).

Somado a isso, quando em pleno funcionamento, o fígado produz várias proteínas plasmáticas. Então, quando há suspeita de alteração hepática é relevante quantificar a concentração de albumina e de proteínas séricas totais, dado que a diminuição ou exacerbação desses componentes podem indicar disfunções no órgão. Outrossim, outro modo de avaliar a capacidade de biossíntese do fígado é através da observação da concentração da proteína protrombina, que é um imprescindível fator de coagulação avaliado por meio do teste de tempo de protrombina (RODWELL *et al*., 2017).

Por fim, testes bioquímicos de amônia sanguínea são outro exemplo de exame usado para avaliar a função hepática, uma vez que, através do ciclo da ureia, o fígado é o principal órgão que atua na destoxificação da amônia, que é o produto tóxico do catabolismo de aminoácidos. Dessa maneira, quando esse processo não ocorre de forma efetiva, os níveis séricos de amônia ficam elevados, o que pode ocasionar consequências graves, como a encefalopatia hepática (RODWELL *et al*., 2017).

Tabela 2: Marcadores hepáticos não-enzimáticos

Marcadores hepáticos não-enzimáticos			
Marcador	**Descrição**	**Interpretação da alteração plasmática**	**Outros exemplos de causas de alterações**
Bilirrubina	Produto do catabolismo do grupo heme.	Seu aumento sérico está relacionado com a ineficiência dos hepatócitos em conjugar e excretar a bilirrubina.	Anemias hemolíticas; Leptospirose; Neoplasias hepáticas; Colelitíase; Síndrome de Gilbert.
Proteínas Plasmáticas	Grande parte das proteínas plasmáticas é produzida no fígado.	Redução sérica indica incapacidade do fígado em produzir essas proteínas.	Desnutrição; Neoplasias intestinais; Síndrome da má absorção; Dermatite exsudativa; Hemorragias; Doenças renais.
Amônia	Produto tóxico resultante do catabolismo de aminoácidos, que sofre destoxificação no fígado.	Níveis aumentados de amônia indicam incapacidade do fígado em convertê-la em ureia.	Defeitos enzimáticos no ciclo da ureia; Doença hemolítica do recém-nascido; Síndrome de Reye; Doenças renais.

Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.
b) Explique as causas dos resultados alterados.
c) Quando suspeitar?

7 – FISIOPATOLOGIA

A Doença de Wilson (DW) é uma patologia rara e hereditária autossômica recessiva, causada como resposta ao defeito no gene ATP7B presente no cromossomo 13, que é responsável por codificar a ATPase tipo-P, proteína envolvida no transporte de cobre (GOLDMAN *et al*., 2018; SILVÉRIO; COUTO; OLIVEIRA, 2018). Em decorrência disso, a progressão e as manifestações da doença são variáveis, pois há fenótipos diferentes em pacientes com mesma mutação.

Em situações fisiológicas, cerca de 40 a 60% do cobre consumido diariamente, que corresponde a aproximadamente 2 a 5 mg, é absorvido no intestino delgado e transportado para a circulação portal. No tecido hepático, o cobre pode se ligar a apoceruloplasmina, que é uma α2-globulina, formando a proteína conhecida como *ceruloplasmina*. Após esse processo, a ceruloplasmina é liberada no sangue com a função de distribuir os íons cobre através da circulação sistêmica, visto que esse metal pode ser usado, por exemplo, na produção de enzimas. Por outro lado, a concentração de cobre que fica em excesso no organismo é transportada para a bile, por onde é eliminado pela via fecal (GOLDMAN *et al*., 2018; MITCHELL *et al*., 2017; SILVÉRIO; COUTO; OLIVEIRA, 2018). Contudo, quando o paciente possui a DW, ele desenvolve um distúrbio metabólico caracterizado pelo acúmulo de cobre nos tecidos humanos, principalmente no fígado, pois a excreção biliar é ineficiente (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014; GOLDMAN *et al*., 2018).

Como resultado da mutação genética, a proteína codificada pelo gene ATP7B é deficiente, com a sua disfunção ocasionando a redução do transporte de cobre para a bile e impedindo a ligação do cobre com a apoceruloplasmina, o que diminui a formação de ceruloplasmina. Dessa maneira, como o fígado não consegue excretar o excesso de cobre, esse elemento acumula-se no órgão, o que gera severos danos hepáticos. O excesso de cobre causa lesão no tecido em decorrência de alguns mecanismos, como a formação de radicais livres, a ligação com grupos sulfidrilas de proteínas celulares e a interferência nas metaloenzimas hepáticas (MITCHELL *et al*., 2017). Desse modo, comumente o paciente desenvolve

hepatomegalia, cirrose e, se não tratado, pode evoluir para insuficiência hepática, muitas vezes manifestando sinais como icterícia, edema, ascite e dor no hipocôndrio direito (GOLDMAN *et al*., 2018; SILVÉRIO; COUTO; OLIVEIRA, 2018).

Além disso, como os hepatócitos repletos de cobre estão sofrendo lise, o íon é liberado livre no sangue, isto é, sem ligação com a apoceruloplasmina, o que aumenta seus níveis séricos. Com isso, além do fígado, o cobre tem outros sítios primários de ligação e depósito, como o sistema nervoso e os olhos, causando danos progressivos. Diante disso, os sinais e sintomas neurológicos mais comuns incluem disartria, tremores, marcha anormal e outras desordens do movimento ocasionadas pelo acúmulo de cobre nos núcleos da base, principalmente núcleo caudado e putâmen (GOLDMAN *et al*., 2018). Outrossim, é comum manifestações psiquiátricas, como a alteração de personalidade e depressão. Somado a isso, há sinal oftalmológico, representado pela presença de anel dourado a marrom-esverdeado na periferia da córnea, denominado anel de Kayser-Fleischer, que é patognomônico para a DW (GOLDMAN *et al*., 2018; SILVÉRIO; COUTO; OLIVEIRA, 2018). Portanto, a DW é caracterizada pela tríade: doença hepática, neurológica e oftalmológica (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

Na Figura 1 está esquematizada a fisiopatologia da DW.

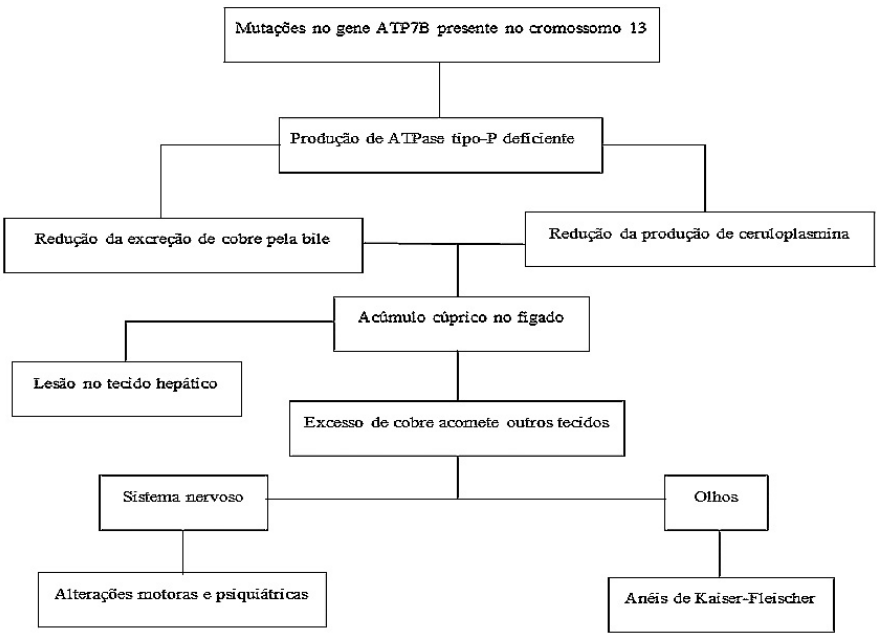


Figura 1: Fisiopatologia Doença de Wilson

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Sugira uma hipótese diagnóstica.

A principal hipótese diagnóstica é a Doença de Wilson. Isso se justifica pelas alterações hepáticas, neurológicas e oftalmológicas que o paciente apresentou à consulta e que configuram a tríade clássica da Doença de Wilson (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

Desse modo, observa-se que os sinais de doença hepática no paciente são embasados na queixa de dor no hipocôndrio direito, icterícia, ascite, edema em membros inferiores e hepatomegalia confirmada pelos exames de imagem. Somado a isso, as alterações laboratoriais corroboram sinais de insuficiência hepática, posto o aumento da concentração dos marcadores de função hepática e da bilirrubina total e a diminuição das proteínas totais e suas frações.

Além disso, o paciente estava desorientado durante a consulta e com histórico de disgrafia, disartria e alterações de personalidade, indicando mudanças neurológicas que foram confirmadas pela RNM, que indicou o sinal da "face do panda gigante", que é característico da DW e gerado pelas modificações ocasionadas no mesencéfalo devido ao acúmulo de cobre (BRITO *et al*., 2005). Ademais, durante o exame físico oftalmológico, foi identificada a presença bilateral de anéis de Kaiser-Fleischer.

Por fim, como houve alteração nos exames laboratoriais de dosagem de cobre, confirma-se o diagnóstico de DW, visto que os altos níveis de cobre no tecido hepático e a redução drástica da concentração de ceruloplasmina sérica cursam com a fisiopatologia da doença.

b) Explique as causas dos resultados alterados.

Hipoalbuminemia e hipoproteinemia: indicam síntese proteica hepática reduzida em decorrência do dano celular.

Hiperbilirrubinemia: indica incapacidade hepática em converter bilirrubina indireta (não conjugada) em bilirrubina direta (conjugada), impedindo sua eliminação e causando acúmulo sanguíneo.

Aumento de AST e ALT: indica ruptura da membrana plasmática dos hepatócitos, com consequente eliminação das enzimas citoplasmáticas e mitocondriais para a corrente sanguínea.

Aumento de Gama-GT e ALP: indicam lesão no epitélio biliar.

Ceruloplasmina sérica diminuída: indica incapacidade de ligação entre a apoceruloplasmina e o cobre, impossibilitando a produção de ceruloplasmina.

Cobre sérico elevado: indica níveis séricos elevados de cobre não ligado à ceruloplasmina sanguínea.

Cobre urinário elevado: indica filtração e eliminação renal de parte do cobre em excesso na circulação.

Cobre hepático aumentado: indica excreção biliar ineficiente de cobre e redução na formação de ceruloplasmina.

Hepatomegalia e cirrose: indica dano oxidativo nos hepatócitos como resultado do acúmulo cúprico, ocasionando aumento do volume do órgão e cirrose devido à cronicidade das lesões.

Lesões nos gânglios da base: indica depósito de cobre nos tecidos nervosos centrais.

c) Quando suspeitar?

A suspeita de DW deve ser elencada em todos os pacientes com testes hepáticos alterados sem explicação aparente, nos casos de desordens neurológicas associadas às alterações hepáticas e, ainda, em pacientes jovens com insuficiência hepática aguda (BRASIL, 2018; FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Tabela 3 estão descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes na Doença de Wilson.

Tabela 3: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes na Doença de Wilson

Sinal/Sintoma	Alteração metabólica/ fisiológica	Resultado laboratorial
Alterações neuromusculares	Depósito de íons cobre nos gânglios da base e cerebelo.	Aumento de cobre sérico; Aumento de cobre urinário; Aumento de cobre hepático; Diminuição de ceruloplasmina sérica.
Alterações de personalidade e desorientação	Depósito de íons cobre no lobo frontal.	
Anéis de Kaiser-Fleischer	Depósito de íons cobre na membrana de Descemet da córnea.	
Icterícia	Acúmulo plasmático de bilirrubina não conjugada.	Aumento de bilirrubina total; Aumento bilirrubina não conjugada; Diminuição bilirrubina conjugada.
Dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia e cirrose	Acúmulo cúprico no fígado, desencadeando dano ao tecido.	Aumento de cobre hepático; Aumento sérico das enzimas hepáticas.
Ascite e edema em membros inferiores	Diminuição da pressão coloidosmótica como resultado da síntese insuficiente de albumina e outras proteínas hepáticas.	Hipoalbuminemia; Hipoproteinemia.

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA E AVANÇOS

Para entender plenamente a DW e sua relevância diagnóstica, é preciso conhecer seu histórico. Destarte, considera-se que a primeira descrição dos achados clínicos da DW foi realizada em 1912 pelo neurologista norte-americano Samuel Alexander Kinnier Wilson. Contudo, só após trinta e seis anos dessa primeira descrição que as manifestações clínicas foram associadas com o excesso de cobre (GOLDMAN *et al*., 2018).

Hodiernamente, estudos epidemiológicos e fisiopatológicos concluíram que a DW é uma doença rara e presente em todas as regiões do mundo, com prevalência em faixa etária bem variável, com registro entre os 2 e 70 anos, porém a idade média de diagnóstico é de 11,4 anos (MITCHELL *et al*., 2017).

Somado a isso, estudos epidemiológicos apontam que a incidência da doença é de 1 caso a cada 30 mil a 40 mil nascimentos (BRASIL, 2018; GOLDMAN

et al., 2018). Entretanto, como a DW tem caráter autossômico recessivo, há maior incidência em populações onde a consanguinidade é comum. Ademais, em relação aos heterozigotos portadores do gene ATP7B mutante, que corresponde a 1 caso a cada 90 pessoas, foi constatado que não desenvolvem a doença. Todavia, estudos recentes apontam que indivíduos portadores do gene mutante também estão susceptíveis ao acúmulo de cobre hepático, principalmente se tiverem uma alta exposição alimentar ao íon (BRASIL, 2018; GOLDMAN *et al*., 2018).

Em relação à progressão da doença, um estudo com 400 pacientes com DW indicou que metade deles apresentaram sintomas neurológicos e psiquiátricos, ao passo que 20% tiveram associação entre manifestação hepática e neurológica e outros 20% apresentaram apenas alterações hepáticas (GOLDMAN *et al*., 2018). Portanto, conclui-se que a DW tem sintomatologia e progressão variável de acordo com características próprias de cada indivíduo (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

11 – TERAPÊUTICA

11.1 – Tratamento

O tratamento da DW consiste em terapia medicamentosa (Tabela 4). No entanto, como a patologia não tem cura, seu tratamento deve ser contínuo, com o objetivo de aumentar a expectativa de vida do paciente e atenuar os sinais e sintomas. Dessa maneira, os esquemas terapêuticos são baseados nas indicações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Wilson, de 2018.

Com base no PCDT, a primeira opção medicamentosa para pacientes sintomáticos é D-penicilamina, que é um agente quelante que induz à cuprúria. Assim, é importante compreender que os quelantes são fármacos que promovem a formação de complexos estáveis, solúveis e não tóxicos com os metais. Dessa forma, o metal em questão, que no caso da DW é o cobre, não consegue se ligar ao seu receptor biológico, sendo excretado por via urinária ou fecal através do complexo quelante-metal (BRUNTON, 2018). Entretanto, em casos de intolerância à penicilamina, o trientine pode ser um substituto, posto que também é um agente quelante que estimula a eliminação renal de cobre (BRASIL, 2018; FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

Além disso, fármacos que dificultam a absorção intestinal de cobre são úteis no tratamento, dado que impedem o acúmulo do metal no sangue e induzem a sua eliminação fecal. Em vista disso, a administração de zinco é uma opção, pois induz a produção das proteínas da família metalotioneína pelos enterócitos, que são agentes quelantes com grande afinidade pelo cobre. Como resultado, o cobre presente no tubo digestivo é quelado, o que impede sua absorção intestinal, com consequente eliminação pelas fezes. Baseado em seu mecanismo de ação, o zinco pode ser usado como terapia de manutenção ou para substituir a penicilamina em casos de pacientes intolerantes (BRASIL, 2018; FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

Tabela 4: Fármacos para tratamento da DW e suas características farmacológicas.

Droga	Mecanismo de ação	Dose terapêutica	Via de administração	Recomendação
D-penicilamina	Ação quelante; Induz cuprúria.	1 a 2 g/dia divididas em 2 a 4 doses entre as refeições.	Via oral	Uso concomitante de piridoxina (vitamina B6) para evitar sua carência.
Trientine	Ação quelante; Induz cuprúria.	1 a 2 g/dia divididas em 3 a 4 doses entre as refeições.	Via oral	-
Zinco	Reduz absorção intestinal de cobre; Estimula eliminação fecal de cobre.	50 mg a cada 8 horas entre ou junto com as refeições.	Via oral	-
Tetratiomolibdato	Ação quelante; Bloqueia a absorção de cobre; Induz à cuprúria e eliminação fecal de cobre.	60 mg divididas em 3 administrações durante o dia e 60 mg à noite junto com as refeições.	Via oral	Droga recente e ainda pouco utilizada.

Fonte: elaboração própria (2023).

Outrossim, todos os fármacos citados têm efeitos colaterais, como linfadenomegalia, rash cutâneo, neutropenia e proteinúria, que geralmente são transitórios. Ademais, a terapia medicamentosa pode piorar os sintomas neurológicos nos primeiros meses em decorrência da realocação inicial dos depósitos de cobre (BRASIL, 2018; BRUNTON, 2018). Dessa forma, é importante o acompanhamento do paciente durante todo o tratamento, tanto por meio da observação de sinais e sintomas quanto por meio da dosagem de cobre urinário de 24 horas e de cobre sérico livre.

Ainda, como terapia adjuvante durante o primeiro ano, o paciente deve ser orientado a evitar o consumo de alimentos que contenham grandes quantidades de cobre, como vísceras, frutos do mar, chocolates e castanhas (BRASIL, 2018).

Com base nas medidas farmacológicas e não farmacológicas expostas, o esperado é que após um a cinco anos do início do tratamento o paciente possa apenas manter a terapia de manutenção com o zinco, desde que a dosagem de enzimas hepáticas e de cobre livre e urinário esteja dentro do esperado (SÓCIO *et al*., 2009). Portanto, com o tratamento adequado, o prognóstico da DW é favorável, com a sintomatologia prevenida ou controlada a partir do uso dos agentes quelantes (GOLDMAN *et al*., 2018). Em casos graves, onde o paciente já evolui para insuficiência hepática, é indicado o transplante hepático como terapia alternativa.

11.2 – Diagnóstico

A hipótese diagnóstica de DW deve ser elencada em todos os pacientes com testes hepáticos alterados sem causa aparente, em pacientes com desordens neurológicas associadas às alterações hepáticas e em pacientes jovens com insuficiência hepática aguda (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014). Para confirmar o diagnóstico, é preciso associar as manifestações clínicas com as alterações laboratoriais. Porém, como um único teste não é capaz de confirmar a DW, um Escore para o seu diagnóstico foi criado no 8º Encontro Internacional sobre doença de Wilson, que ocorreu no ano de 2001, em Leipzig na Alemanha (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014). Com base nesse escore, foi elaborado o fluxograma apresentado na Figura 2:

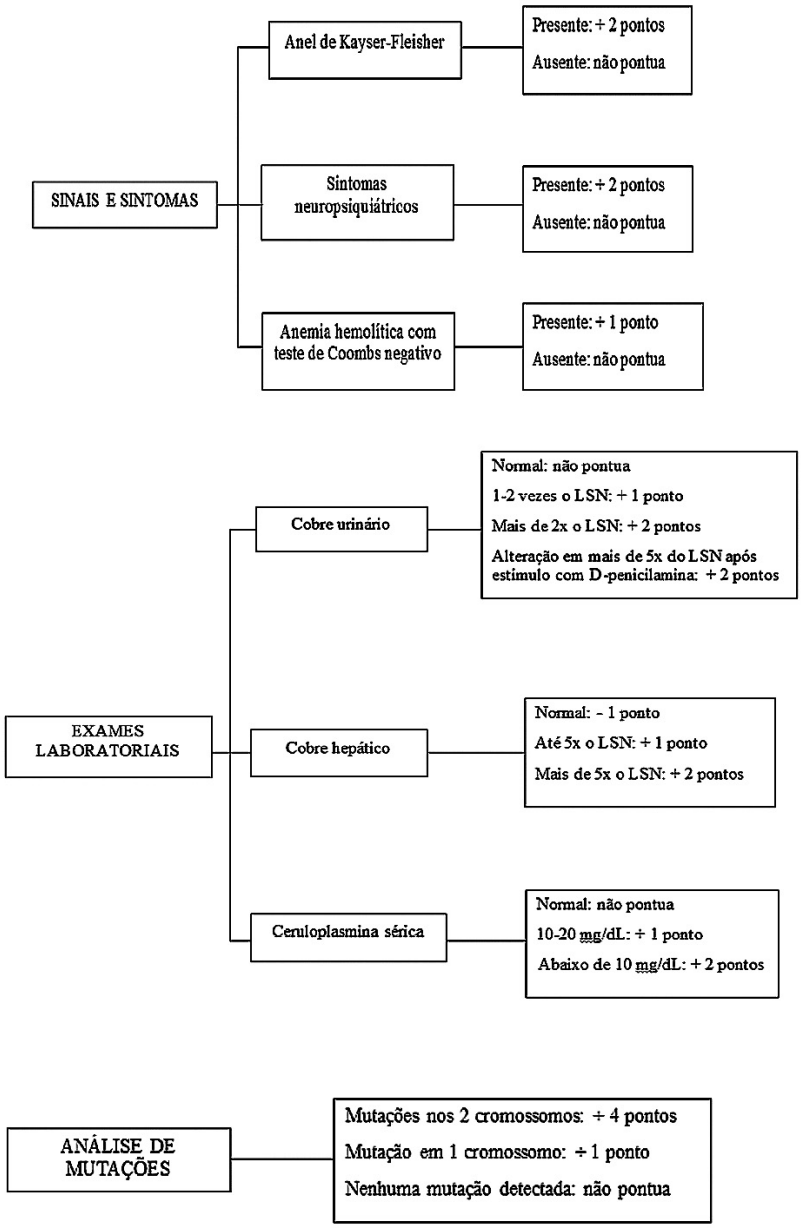


Figura 2: Fluxograma diagnóstico para DW

Fonte: elaboração própria (2023).

LSN: Limite Superior da Normalidade.

Em relação ao estímulo com D-penicilamina que aparece no fluxograma, também chamado de teste de sobrecarga com D-penicilamina, este consiste

em um método padronizado para auxiliar no diagnóstico de crianças. Para sua realização é feita a administração inicial de 500 mg do fármaco e repetição da mesma dose após 12 horas durante a coleta de urina 24 horas (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014). Após esse processo, é calculado o cobre urinário e seu resultado é comparado com o valor estipulado no escore.

Então, após avaliar e pontuar o escore, observando os quesitos de sinais e sintomas, exames laboratoriais e análise de mutações, classifica-se o paciente de acordo com os valores abaixo:

- Diagnóstico estabelecido de Doença de Wilson: pontuação maior ou igual a 4;
- Diagnóstico possível, mas é necessário realizar mais testes: pontuação entre 2 e 3;
- Diagnóstico pouco provável: pontuação menor ou igual a 2.

Com base nisso, temos que o paciente J.C.S. teve um escore igual a 8, mesmo com a ausência de testes genéticos. Portanto, segundo o escore diagnóstico, confirma-se a presença da Doença de Wilson.

12 – REFERÊNCIAS

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Portaria Conjunta nº 09, de 27 de março de 2018. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Doenca-Wilson_2018.pdf >. Acesso em: 15 de set. 2021.

BRITO, J. C. F. *et al*. Doença de Wilson: diagnóstico clínico e sinais das "faces do panda" à ressonância magnética. Relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 1-10, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000100034>. Acesso em: 5 ago. 2021.

BRUNTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

CAVALCANTE, M. T. B. S. *et al*. **Aspectos clínicos da Doença de Wilson: um estudo da literatura**. Centro Universitário Católica de Quixadá, p. 1-6, 1 jun. 2016. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index. php/mostrabiomedicina/article/viewFile/811/729>. Acesso em: 26 jul. 2021.

FERRAZ, M. L. G.; SCHIAVON, J. L. N.; SILVA, A. E. B. **Guia de Hepatologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2014.

GOLDMAN, L. *et al*. **Goldman – Cecil Medicina**. 2 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018.

MARTELLI, A. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, São Paulo, v. 22, p. 1-6, mai. 2010. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/104>. Acesso em: 22 de out. 2021.

MITCHELL, R. N. *et al*. **Robbins & Cotran: Fundamentos de patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

MOREIRA, D. M. *et al*. Anéis de kayser-fleischer. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, p. 1-4, 15 dez. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492001000600018&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 22 de out. 2021.

PINTO, W. J. **Bioquímica Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

RITTER, C. G.; RIEDER, C. R. de. Doença de Wilson com sinal da "face do panda gigante" na ressonância magnética de encéfalo. **Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 26, n. 1, p. 75-79, 2006. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/100363/56038>. Acesso em: 03 de nov. 2021.

RODWELL, V. W. *et al*. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

SILVA, A. C.; COLÓSIMO, A. P.; SALVESTRO, D. Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, Itajubá, v. 20, p. 404-411, mar. 2009. Disponível em: <http://rmmg.org/ artigo/detalhes/1175>. Acesso em: 26 de jul. 2021.

SILVÉRIO, A. S. D.; COUTO, T. S. dos.; OLIVEIRA, J. M.P. de. Síndrome de Wilson: relato de caso. **Revista USP**, Ribeirão Preto, v. 51, n. 1, p. 75-81, 2018. Disponível em: < https://www.revistas.usp.br › article › download>. Acesso em: 20 de set. 2021.

SÓCIO, A. S. de. *et al*. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: como fazer diagnóstico precoce. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 19, n. 4, p. 35-41, 2009. Disponível em:<http://rmmg.org/artigo/detalhes/1124>. Acesso em: 24 de out. 2021.

Tema Central: Homeostase Ácido-Base

Caso 22

Choque

Elaboração: Emilly Mões Oliveira

Revisão: Caio Eduardo Carvalho

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Chega na emergência do hospital, trazido pelo SAMU, um paciente sem identificação, masculino, aparenta ter por volta de 70 anos, que foi encontrado desacordado em via pública. Não portava documentação e não havia acompanhantes.

Atendimento inicial na emergência

Paciente confuso, sonolento, sem queixas específicas, mal estado geral (MEG), mal orientado no tempo e espaço (MOTE).

Escala de Coma de Glasgow (ECG): 9
Pressão Arterial Sistólica (PAS): 65 mmHg
Frequência Cardíaca (FC): 78 bpm
Frequência Respiratória (FR): 24 irpm
Temperatura Axilar (Tax): 35,8ºC
Saturação de Oxigênio em Ar Ambiente ($SatO_2$ AA): 85%
Hemoglicoteste (HGT – glicemia capilar): 250 mg/dL

Avaliação do trauma

a) via aérea pérvia, coluna cervical imobilizada por suspeita de TCE.
b) murmúrio vesicular diminuído em base esquerda com crepitação, boa expansibilidade, taquipneico.
c) extremidades frias, sem sangramento ativo evidente, tempo de enchimento capilar de 8 segundos, ritmo cardíaco irregular com bulhas hipofonéticas, turgência jugular patológica.
d) ECG 9, move os quatro membros, sem déficit focal aparente, pupilas isofotorreagentes.
e) edema assimétrico em membro inferior esquerdo, cicatriz ortopédica em membro inferior esquerdo e em tórax por provável cirurgia cardíaca.

Na sala de emergência foram solicitados os seguintes exames laboratoriais:

- Nível de lactato sanguíneo;
- Gasometria arterial;
- Hiato aniônico urinário;

- Dosagem sérica de ureia e creatinina;
- Hemograma;
- Avaliação do nível de marcadores de fase aguda.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

- Compreender a bioquímica envolvida nos distúrbios das homeostases orgânicas e nos distúrbios ácido-base;
- Compreender a função dos órgãos envolvidos no equilíbrio ácido-base e possíveis alterações decorrentes de seu funcionamento;
- Relacionar distúrbios da hemodinâmica com a avaliação laboratorial adequada;
- Relacionar o metabolismo dos carboidratos com implicações clínico-metabólicas.

2.2 – Objetivos específicos

- Compreender as alterações bioquímico-metabólicas provenientes do quadro de choque;
- Analisar e interpretar resultados de gasometria, relacionando-os com aspectos metabólicos e bioquímicos;

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Hemograma	
Resultado	**Valor de Referência**
Hematimetria ..... 4,0 milhões/mm^3	4,3 – 5,6 milhões/mm^3
Hematócrito 45%	40 – 50%
Hemoglobina ..... 16 g/dL	13,5 – 17 g/dL
VCM ..... 90 fL	80 – 100 fL
HCM ..... 30 pg	27 – 32 pg
CHCM ..... 34 g/dL	32 – 25 g/dL
RDW 12%	10 – 14%
Total de leucócitos ..... 6.000/mm^3	4.000 – 10.500/mm^3
Neutrófilos 55%	45 – 65%

Hemograma	
Resultado	**Valor de Referência**
Eosinófilos 2%	Até 6%
Basófilos 1%	Até 4%
Linfócitos 35%	30 – 45%
Monócitos 6%	Até 8%
Plaquetas ..... 200.000/mm^3	150.000 – 400.000/mm^3

Lactato sanguíneo		
Resultado	**Valor de Referência**	
4,0 mmol/L	Normal	< 2mmol/L
	Intermediário	2 – 3,9 mmol/L
	Alto	> 4 mmol/L

Gasometria arterial	
Resultado	**Valor de Referência**
pH 7,24	7,35 – 7,45
pCO_2 ..... 38 mmHg	35 – 45 mmHg
$[HCO_3^-]$ ..... 16 mEq/L	22 – 26 mEq/L
Ânion Gap ..... 16 mEq/L	10 – 14 mEq/L
Base Excess ..... -4	-3 a +3

Avaliação renal	
Resultado	**Valor de Referência**
Hiato aniônico urinário ..... -3 mEq/L	> 0 mEq/L
Ureia ..... 44 mg/dL	16 – 40 mg/dL
Creatinina ..... 1,5 mg/dL	0,7 – 1,3 mg/dL

Marcadores de fase aguda	
Resultado	**Valor de Referência**
PCR ..... 0,8 mg/L	Até 1 mg/L

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS

Na Figura 1 estão esquematizados os conhecimentos necessários para o caso.

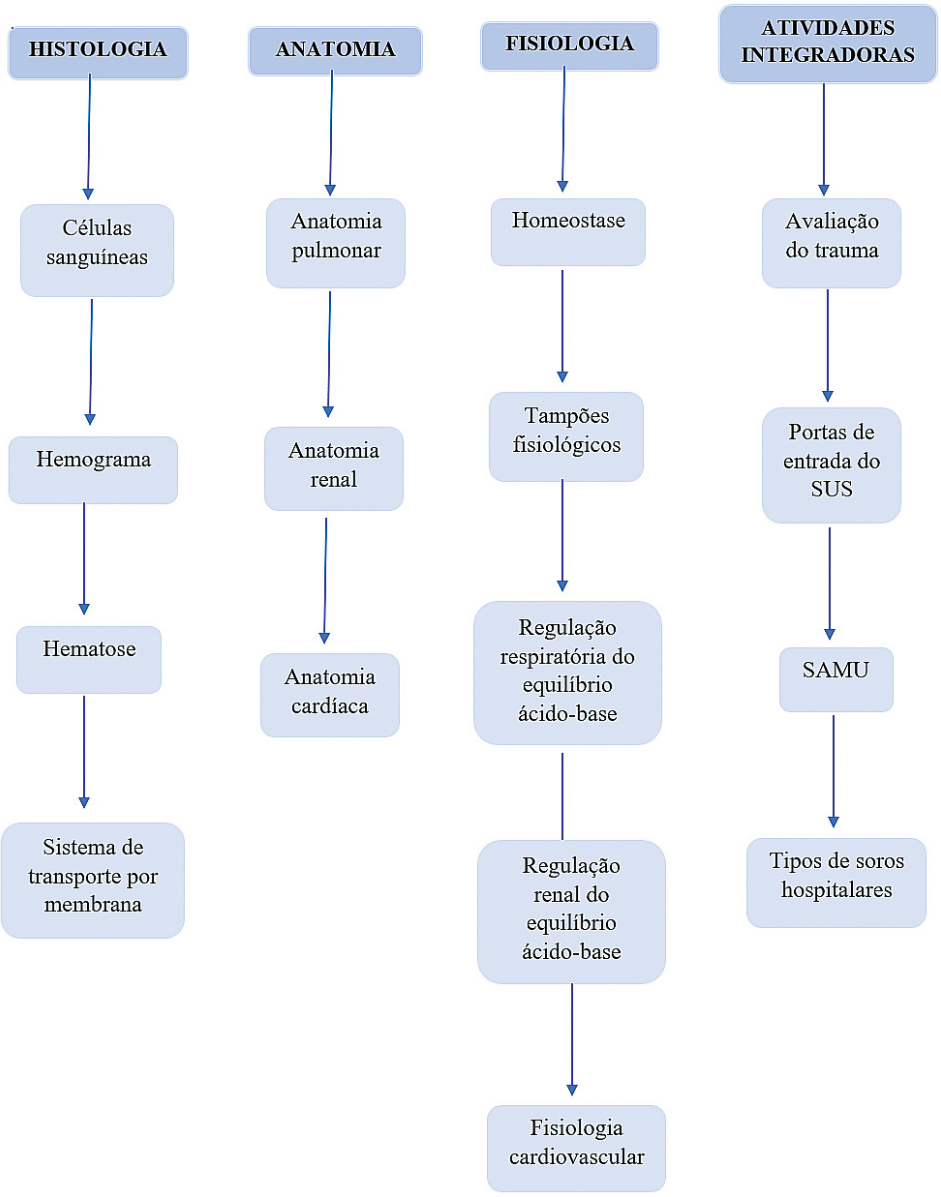


Figura 1: Conhecimentos prévios

Fonte: elaboração própria (2023).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Na Figura 2 estão esquematizadas as principais respostas metabólicas presentes no quadro de choque.

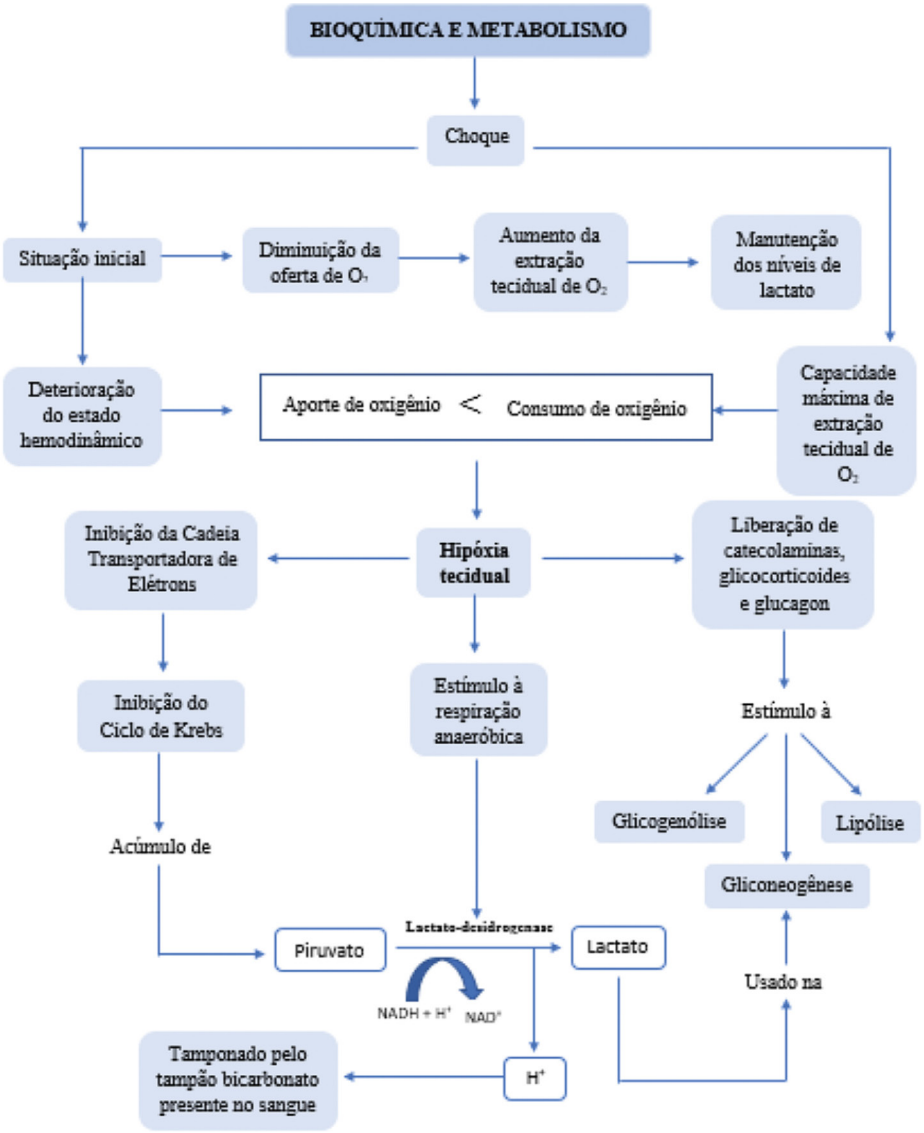


Figura 2: Respostas metabólicas no quadro de choque
Fonte: elaboração própria (2023).

6 – PERGUNTAS

a) Quais são os principais exames laboratoriais que podem ser pedidos para avaliação da hemodinâmica do paciente? Quais seriam os resultados esperados e por quê?
b) Como está a situação renal do paciente no desequilíbrio apresentado? Há algum exame que possa avaliá-la?

c) Quais são os demais exames laboratoriais que podem auxiliar na avaliação do paciente? Quais seriam os resultados esperados e por quê?

7 – FISIOPATOLOGIA

A Síndrome do Choque Circulatório, chamada apenas de choque, é comum em diversas doenças fatais. É caracterizada por um estado de hipoperfusão tecidual que afeta a microcirculação, ou seja, quando o fluxo sanguíneo é inadequado para suprir as necessidades celulares. Sendo assim, há um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio e nutrientes, causando acúmulo de produtos metabólicos e de excreção celular, como o gás carbônico, pela insuficiência na sua remoção. Esse quadro pode advir de causas distintas e, por isso, ter fisiopatologias distintas. No entanto, a má perfusão tecidual e a redução do fluxo sanguíneo em praticamente todos os órgãos é o que define o choque, independentemente da sua causa primária.

Caso não haja intervenção, o resultado final é a deterioração tecidual, ocasionada, além da hipóxia, pela baixa oferta de nutrientes, depuração de substâncias tóxicas reduzida, maior afluxo de substâncias nocivas aos tecidos, ativação de mecanismos agressores e redução de mecanismos de defesa.

Quando o choque atinge um estado em que os mecanismos compensatórios do organismo não são mais suficientes, o próprio choque gera mais choque, uma vez que a má perfusão compromete de forma geral os tecidos corporais, inclusive o Sistema Cardiovascular. Com esse sistema comprometido, a perfusão se tornará cada vez mais deteriorada, formando um círculo vicioso. Nesse ponto, sem a intervenção correta, o quadro torna-se irreversível e, portanto, a morte, inevitável.

Portanto, na tentativa de restabelecer a homeostase, o organismo lança mão de algumas estratégias fisiológicas, tais como:

• Resposta nervosa: ocorre ativação simpática que leva à liberação de catecolaminas como adrenalina e noradrenalina. Essa ativação desencadeia contração das arteríolas, que aumenta a resistência vascular periférica (RVP), e das veias, que tentam aumentar o retorno venoso e, assim, o débito sistólico. Também ocorrem efeitos cardíacos diretos, como aumento da frequência cardíaca e da força de contração do coração, na tentativa de aumentar o débito cardíaco (DC);

• Resposta hormonal: a redução do fluxo sanguíneo renal estimula o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, promovendo retenção hidrossalina. Além disso, a partir da liberação de vasopressina (ADH), também há estímulo à reabsorção de água, no intuito de aumentar o débito cardíaco;

As alterações hemodinâmicas que podem levar ao estado de choque são utilizadas como forma de classificação didática do choque, como redução do volume intravascular, falência da bomba cardíaca, aumento da resistência arterial periférica e obstrução ao fluxo sanguíneo. Contudo, ressalta-se que a maioria dos casos de choque demonstra mais de um componente em sua evolução, ou seja, tais mecanismos não são excludentes entre si conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Tipos de choque

Tipo de choque	Mecanismo causal	Mecanismo compensatório	Observações	Fisiopatologia
Hipovolêmico	Redução do volume sanguíneo por hemorragia (interna ou externa), desidratação e sequestro de líquidos.	Ocorre a resposta nervosa e hormonal, no intuito de aumentar a volemia e o DC.	Tipo mais frequente de choque. É facilmente identificado caso a fonte da perda de volume sanguíneo seja evidente.	O volume sanguíneo diminuído leva à redução do retorno venoso, que leva à redução do volume sistólico. Com isso, há redução do DC e, assim, diminuição da perfusão tecidual.
Cardiogênico	Disfunção cardíaca que impossibilita o DC adequado. Ex.: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias.	Ocorre ativação simpática, mas, como o coração está comprometido, os efeitos simpáticos pioram o quadro devido à alteração da função ventricular. O aumento da RVP pode ocasionar edema pulmonar ou periférico.	Não é a apresentação usual das doenças cardiovasculares, mas, quando presente, relaciona-se com altos índices de mortalidade. Pode haver sinais de baixo débito cardíaco e congestão pulmonar e/ou sistêmica.	Pela contratilidade cardíaca diminuída, o DC e o volume sistólico também reduzem, causando diminuição da perfusão tecidual sistêmica e miocárdica, que, por sua vez, dificulta ainda mais a função cardíaca de bomba.
Distributivo	A má perfusão é resultado de uma vasodilatação periférica global.	Ocorre vasoconstrição reflexa advinda da ativação simpática, mas esse mecanismo não consegue atuar, pois a musculatura lisa arteriolar não consegue responder ao estímulo simpático.	Única modalidade de choque que ocorre vasodilatação, que pode ser causada pelos subtipos séptico, anafilático, neurogênico e decorrente de crise adrenal. Pela ineficiência da compensação simpática, apresenta pior prognóstico e maiores índices de mortalidade.	Apesar da vasodilatação, há má distribuição do volume sanguíneo, ocasionando retorno venoso diminuído e volume sistólico diminuído. Assim, o DC é insuficiente e a perfusão tecidual torna-se reduzida.
Obstrutivo	Há bloqueio mecânico do fluxo sanguíneo na circulação pulmonar ou sistêmica. Ex.: pneumotórax, tamponamento cardíaco, tromboembolismo pulmonar.	Ocorrem os mecanismos compensatórios de resposta nervosa e resposta hormonal.	No pneumotórax hipertensivo pode haver diminuição do calibre de grandes veias e, no tamponamento cardíaco, por causa da compressão do coração, há comprometimento da dilatação na diástole, comprometendo o volume diastólico final.	Como há dificuldade no fluxo sanguíneo, o retorno venoso é comprometido, diminuindo, assim, o volume sistólico e o DC, ocasionando o choque.

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Quais são os principais exames laboratoriais que podem ser pedidos para avaliação da hemodinâmica do paciente? Quais seriam os resultados esperados e por quê?

Os principais exames laboratoriais que podem ser pedidos para avaliação da hemodinâmica do paciente são dosagem de nível de lactato e gasometria arterial, de acordo com a Tabela 2 abaixo:

Tabela 2: Nível de lactato

NÍVEL DE LACTATO		
Resultado esperado	**Motivo**	**Observações**
Hiperlactatemia	Realização de respiração anaeróbica pelas células em hipóxia.	Além de marcador de hipoperfusão tecidual, o lactato tem sido utilizado como biomarcador para morbidade e mortalidade, uma vez que a hiperlactatemia persistente em pacientes chocados é vista como mau prognóstico. Assim, na prática clínica, utiliza-se a análise seriada desse marcador, como forma de se observar sua evolução.

Fonte: elaboração própria (2023).

É importante lembrar que, no processo de respiração anaeróbica, há formação de ácido lático, que rapidamente se ioniza devido ao seu pka de 3,87 e ao pH sanguíneo de 7,35 a 7,45, transformando-se em lactato e liberando íon H^+ (Item 5). Dessa forma, a geração de lactato é sempre acompanhada pela geração equimolar de íons hidrogênio, os quais são tamponados pelo tampão bicarbonato presente no sangue, que utiliza o componente básico para tamponar os ácidos lançados no sangue, formando um ácido mais fraco e liberando a base conjugada, no caso, o ânion lactato, conforme a série de reações descritas a seguir na Figura 3.

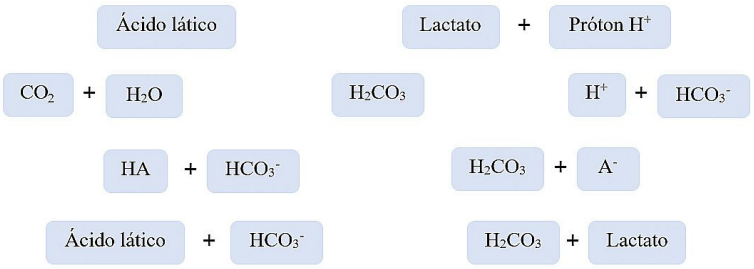


Figura 3: Reações do lactato

Fonte: elaboração própria (2023).

Além do tamponamento como resposta compensatória da acidose metabólica, tem-se a hiperventilação devido à maior produção de ácido carbônico que, por ação da enzima anidrase carbônica, é convertido em H_2O e CO_2. A acidose estimula a ventilação por meio do efeito nos quimiorreceptores aórticos e carotídeos e diretamente sobre o centro respiratório, fazendo com que o paciente apresente hiperventilação como forma de compensação respiratória. Na Tabela 3 estão detalhadas as informações sobre o exame de gasometria arterial.

Tabela 3: Gasometria arterial

GASOMETRIA ARTERIAL			
Parâmetro	**Resultado esperado**	**Motivo**	**Observações**
pH	Abaixo dos valores de referência	Quando há excessiva formação de lactato, de modo que o ânion HCO_3^- não consegue tamponar a grande quantidade de H^+ formado, haverá íons H^+ livres no sangue, o que causa redução do pH sanguíneo, causando acidose metabólica.	O valor do pH sanguíneo é dado pelo gasômetro, mas pode ser calculado a partir dos valores de $[HCO_3^-]$ e pCO_2, pela fórmula: $pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO2 \times 0,03}$
$[HCO_3^-]$	Abaixo dos valores de referência	Pelo processo de tamponamento realizado, há consumo do íon bicarbonato, havendo tendência de diminuição de sua concentração plasmática.	Pode-se observar o consumo do bicarbonato pela reação: $HA + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 + A^-$
Ânion Gap	Acima dos valores de referência	Pelo processo de tamponamento realizado, há maior produção da base conjugada, o lactato, o qual entra na mensuração do ânion gap.	É calculado pela diferença entre as cargas positivas e negativas medidas no plasma, utilizando-se, para o cálculo, a concentração dos íons sódio, cloreto e bicarbonato: $Na^+ = HCO_3^- + Cl^- + AG$
pCO_2	Dentro do intervalo de PCO_2 esperada, ou seja, valor necessário para compensar o meio ácido.	A faixa de pCO_2 seria de ± 2 a PCO_2 esperada, no caso do paciente, de 30 a 34 mmHg. Contudo, como o valor dado pelo gasômetro foi de 38 mmHg, acima da pCO_2 esperada, significa que o paciente não está realizando hiperventilação suficiente para haver compensação respiratória.	Cálculo da PCO_2 esperada: pCO_2 esperada = (1,5 x $[HCO_3^-]$) + 8 Como o paciente não está liberando todo o CO_2 produzido a partir do tamponamento, ocorre a produção de ácido carbônico pela reação inversa. Portanto, há acidose respiratória como distúrbio secundário.
Base Excess	Abaixo dos valores de referência	O "Buffer Base" representa a soma das bases presentes no organismo, além do íon bicarbonato. Valores negativos significam que há déficit de bases, ou seja, estão sendo consumidas por mecanismos compensatórios ou perdidas por mecanismos patológicos.	Se na gasometria todas as bases somadas não corresponderem ao valor de referência do "Buffer Base", o excesso ou déficit de bases corresponde ao parâmetro "Base Excess".

Fonte: elaboração própria (2023).

b) Como está a situação renal do paciente no desequilíbrio apresentado? Há algum exame que possa avaliá-la?

Os rins, além dos pulmões, também participam da manutenção do pH sanguíneo e de mecanismos compensatórios, os quais, entretanto, podem não estar funcionando de maneira adequada devido à hipoperfusão do órgão advinda do choque. O exame que pode ser feito para avaliar a participação renal na acidose metabólica é o cálculo do hiato aniônico urinário, além de marcadores de função renal como ureia e creatinina séricas (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação laboratorial da função renal

AVALIAÇÃO RENAL			
Parâmetro	**Resultado esperado**	**Motivo**	**Observações**
Hiato aniônico urinário	Abaixo dos valores de referência	Significa que os íons H^+ são secretados sob a forma de $NH4^+Cl$, ou seja, a excreção de cloreto está aumentada devido à grande eliminação de amônio em uma situação de acidose metabólica.	Cálculo do hiato aniônico urinário: HAU = ([Na^+] urina + [K^+] urina) – [Cl^-] urina Reflete a concentração de amônio na urina, que está aumentada em situações de acidose.
Ureia sérica	Dentro dos limites de normalidade caso não haja hipofluxo renal	No caso de hipoperfusão renal decorrente de uma situação grave de choque, a função renal e depuração são prejudicadas e pode haver aumento de excretas nitrogenadas no sangue.	A ureia é produto final do metabolismo de substâncias nitrogenadas e é filtrada livremente no glomérulo.
Creatinina sérica	Dentro dos limites de normalidade caso não haja hipofluxo renal	No caso de hipoperfusão renal decorrente de uma situação grave de choque, a função renal e depuração são prejudicadas e pode haver aumento de excretas nitrogenadas no sangue.	Devido à relação com a Taxa de Filtração Glomerular (TGF), pode ocorrer perda da função renal sem que sua concentração se eleve. Quando há alterações, a TFG já está seriamente comprometida.

Fonte: elaboração própria (2023).

c) Quais são os demais exames laboratoriais que podem auxiliar na avaliação do paciente? Quais seriam os resultados esperados e por quê?

Os demais exames laboratoriais que podem auxiliar na avaliação do paciente são hemograma e dosagem de marcadores de fase aguda. Na série

vermelha do hemograma, pode haver diminuição do número de hemácias em casos prolongados de acidose. Se o choque for hipovolêmico, há o fenômeno de contração e aumento relativo do hematócrito. Já na série branca, no caso de choque séptico, há leucocitose neutrofílica, ou seja, apresentação de desvio à esquerda, que demonstra quadros infecciosos. Sobre os marcadores de fase aguda, a proteína C reativa (PCR), produzida pelos hepatócitos após estímulo de mediadores como as interleucinas 6 e 8, pode estar aumentada, o que indica suspeita de choque séptico.

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 4 são descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de choque.

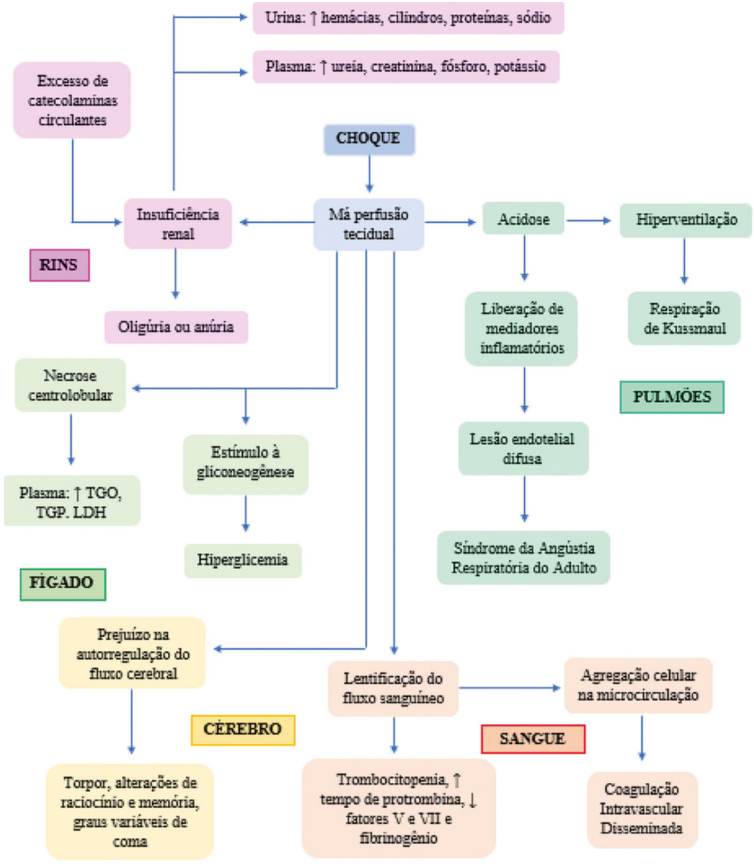


Figura 4: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais presentes no quadro de choque

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA

O choque, por seus diversos mecanismos, é causa importante de mortalidade e morbidade em pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), associadas à falência de múltiplos órgãos como desfecho final. Dessa forma, apesar do avanço da terapêutica nas últimas décadas, o choque circulatório ainda é uma condição bastante comum, representando cerca de 1/3 das internações em UTI. É importante ressaltar que a mortalidade advinda desse quadro depende do tempo para reconhecê-lo e tratá-lo e também da causa primária do choque.

Como exemplo, tem-se que a sepse grave, relacionada ao choque distributivo do tipo séptico, tem tido aumento de sua incidência, sendo que, a cada ano, é estimado que 18 milhões de pessoas sofram sepse e, dessas, aproximadamente 5 milhões faleçam a nível mundial, representando importante causa de óbito em ambientes de cuidado intensivo.

Outrossim, no tocante ao choque do tipo hipovolêmico, tem-se que o trauma é a principal causa associada. Nesse sentido, o traumatismo configura entre as principais causas de morte em todo o mundo, sobretudo em países subdesenvolvidos. Tal tipologia de choque relaciona-se a acidentes automobilísticos, quedas e lesões decorrentes de violência e tem grande impacto também na taxa de óbito pré-hospitalar.

Sobre o choque cardiogênico, tem-se que o infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por 80% dos casos. No entanto, apenas 7 a 10% dos pacientes desenvolvem choque, porcentagem que tem decrescido a partir do desenvolvimento dos medicamentos trombolíticos. Apesar de pouco comum, o choque cardiogênico possui elevada taxa de mortalidade, sendo a idade do paciente fator prognóstico importante.

Por esse panorama, nota-se que o conhecimento acerca do quadro de choque demonstra extrema importância na prática clínica, não somente para o profissional atuante em UTI. Nessa perspectiva, ressalta-se que tal condição ocorre usualmente naqueles pacientes em estado de saúde mais crítico, geralmente internados em locais mais especializados, e que permanecem nessa condição por tempo prolongado. Salienta-se, ainda, que a disponibilidade de leitos hospitalares de UTI não é uniforme em todo o país, o que dificulta a terapêutica desse quadro clínico. Tais fatores, somados, representam altos custos para o sistema de saúde.

11 – CLÍNICA

A terapêutica do choque está esquematizada na Figura 5.

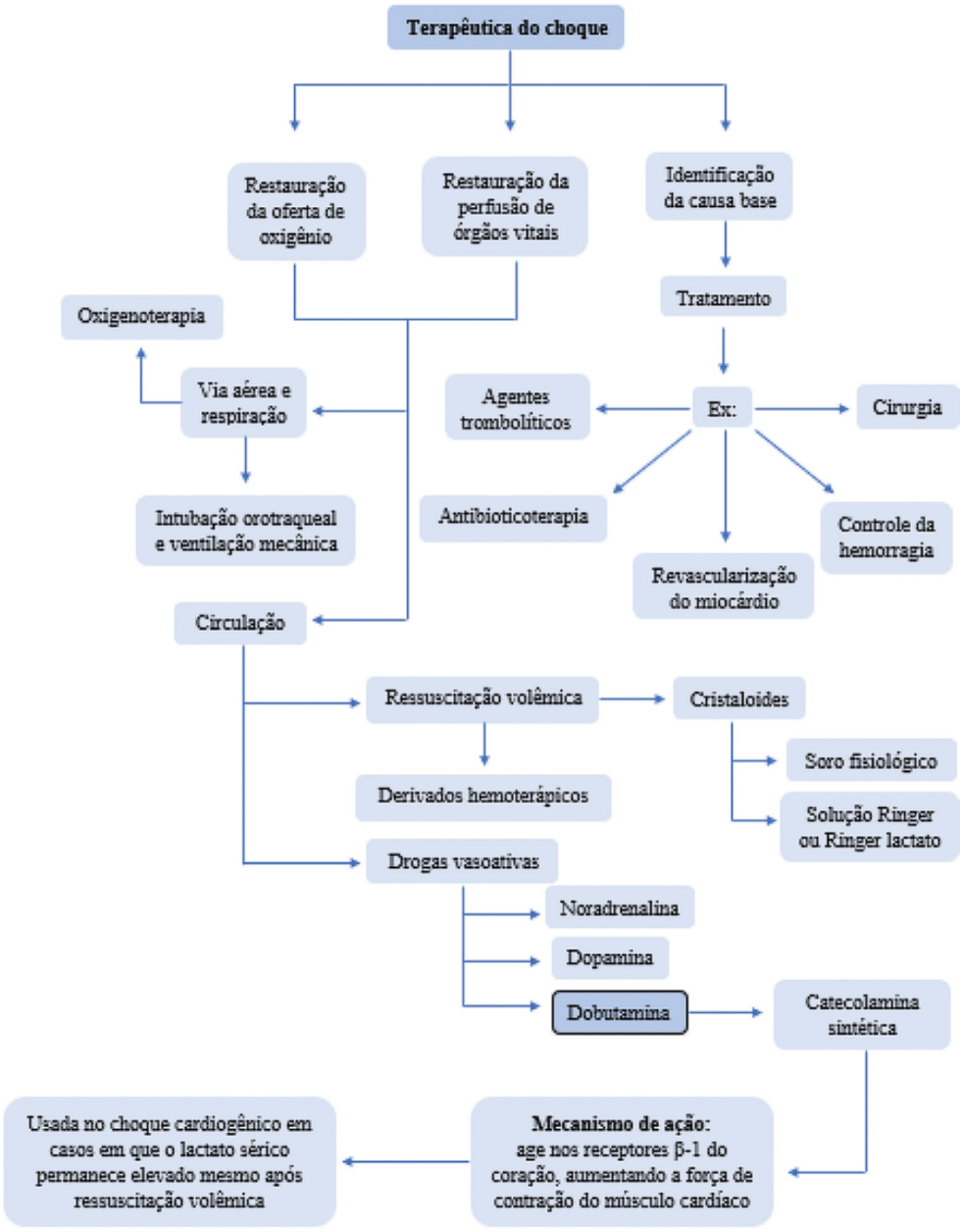


Figura 5: Terapêutica no choque.

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

• Independente da etiologia, o evento fisiopatológico primário do choque é a hipoperfusão tecidual, levando à hipóxia, acidose e disfunção orgânica. De maneira geral, a acidose é advinda de uma acidose lática, uma vez que o lactato aumenta devido ao desvio para o metabolismo anaeróbico;
• Devido à clínica do paciente e às alterações laboratoriais apresentadas, é provável que o paciente apresente choque cardiogênico, uma vez que apresenta ritmo cardíaco irregular com bulhas hipofonéticas e sinais de congestão pulmonar como dispneia, crepitação e diminuição de murmúrio vesicular em base esquerda, e sistêmica, como edema assimétrico em membro inferior esquerdo e turgência jugular patológica;
• Como não apresenta febre, desvio à esquerda no leucograma e alterações nos marcadores de fase aguda, o choque séptico é pouco provável. Ademais, não apresenta trauma, sangramento evidente e aumento do hematócrito, por isso o choque hipovolêmico também é pouco provável. No entanto, para confirmar o quadro clínico são necessários outros exames, como a dosagem de biomarcadores de lesão cardíaca para infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca;
• A partir da análise dos dados da gasometria do paciente, é possível afirmar que ele apresenta uma acidose metabólica com ânion gap aumentado e Base Excess negativo, advinda de uma acidose lática, como distúrbio primário, e acidose respiratória, como distúrbio secundário;
• Na acidose, há estratégias compensatórias renais, por isso, devido ao aumento da excreção de íons amônio, o hiato aniônico urinário do paciente está negativo. No entanto, devido à hipoperfusão renal, os mecanismos podem não ser efetivos e há aumento sérico dos marcadores de função renal, ureia e creatinina.
• A terapêutica do choque deve ser baseada na rápida restauração e manutenção da perfusão dos órgãos e oferta de oxigênio, além da identificação e tratamento da causa base.

13 – REFERÊNCIAS

BERTUZZI, R. C. M. *et al*. Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 11, n. 2, p. 226-234, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-0037.2009v11n2p226>. Acesso em: 30 de set. 2021.

CARLOTTI, A. P. C. P. Abordagem clínica dos distúrbios de equilíbrio ácido-base. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 45, n. 2, p. 244-262, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v45i2p244-262**>**. Acesso em: 29 de ago. 2021.

DIAMANT, L. *et al.* Cardiomiopatia de Takotsubo Evoluindo com Choque Cardiogênico em paciente de 38 anos: Relato de Caso. **Revista da SOCERJ**, v. 19, n. 3, mai/jun 2006. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2006_03/a2006_v19_n03_art11.pdf>. Acesso em; 13 de out. 2021.

ÉVORA, P. R. B. *et al*. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 32, p. 451-469, out./dez. 1999. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1999/vol32n4/>. Acesso em: 05 de ago. 2021.

FIGUEIREDO, L. F. P.; SILVA, E.; CORRÊA, T. D. Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico. **Rev Med (São Paulo)**, v. 87, n. 2, p. 84-91, jun. 2008. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59065>. Acesso em: 23 de set. 2021.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

JERÓNIMO, A. *et al.* Choque cardiogênico por Dissulfiram: Relato de Caso. **Arq Bras Cardiol**., v. 92, n. 3, p. 43-45, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc /v92n3/16.pdf>. Acesso em: 19 de out. 2021.

MOURÃO JÚNIOR, C. A.; SOUZA, L. C. Fisiopatologia do Choque. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 40, n. 1 e 2, p. 75-80, jan./jun. 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud. org/biblioref/2016/09/1892/2403-13547-1-pb.pdf>. Acesso em: 23 de out. 2021.

SALES JÚNIOR, J. A. L. *et al.* Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9-17, jan./mar. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/8j5m4qsnBh98dXXZN4QyR7k/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 de out. 2021.

AULER JÚNIOR, J. O.; CARVALHO, M. J. Fisiopatologia e Tratamento do choque. **Rev Bras Anest**., v. 41, n. 4, p. 257-265, 1991. Disponível em: <https://bjan-sba.org/article/5e498b9d0aec5119028b4707/pdf/rba-41-4-257.pdf>. Acesso em: 29 de set. 2021.

LAKS, R. *et al*. Sepse durante a gestação. Relato de caso. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 19, n. 2, abr./jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200018>. Acesso: em 4 de set. 2021.

MARSHALL, W. J. *et al.* **Bioquímica Clínica** – Aspectos Clínicos e Metabólicos. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MARTINS, H. S. *et al.* **Emergências Clínicas – Abordagem Prática**. Disciplina de Emergências Clínicas Hospital das Clínicas FMUSP. 10. ed. Barueri: Manole, 2015.

MEDEIROS, A. C.; ARAÚJO FILHO, I. Choque hemorrágico em cirurgia. **J Surg Cl Res**., v. 8, n. 2, p. 170-183, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/jscr/article/view/14306/9452>. Acesso em: 21 de set. 2021.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório, princípios e interpretações**. 5. ed. São Paulo: Medbook Missau, 2009.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PIRES, C. H. *et al*. Diabetes mellitus e acidose tubular renal hipercalêmica: relatos de caso e revisão da literatura. **J. Bras. Nefrol**., v. 39, n. 4, p.481-485, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170086>. Acesso em: 04 de out. 2021.

ROCHA, L. L. *et al*. Conceitos atuais sobre suporte hemodinâmico e terapia em choque séptico. **Rev Bras Anestesiol**., v. 65, n. 5, p. 395-402, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2015.07.003>. Acesso em: 19 de set. 2021.

ROCHA, L. R. M.; NASCIMENTO, J. S.; ROCHA, J. V. Levantamento epidemiológico retrospectivo de sepse na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Lauro Wanderley. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 1322-1333 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-090>. Acesso em: 03 de out. 2021.

ROSSI, I. *et al*. Fatores associados a mortalidade de pacientes traumatizados: um estudo caso-controle. **Arch. Health. Sci**. v. 27, n. 1, p. 23-26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/: 10.17696/2318-3691.27.1.2020.1617>. Acesso em: 29 de set. 2021.

RUIZ, G. O; CASTELL, C. D. Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia intensiva latino-americanas. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 261-2632016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/nGPS533hq6w6BJGSTRbckbP/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 02 de out. 2021.

SIQUEIRA, B. G.; SCHMIDT, A. Choque circulatório: Definição, classificação, diagnóstico e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, p. 145-150, abr./dez. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p145-150>. Acesso em: 23 de set. 2021.

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**., v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018 / v11103/pdf/edicao/172/#zoom=z>. Acesso em 10 out. 2021.

TRENTINI, M. C. **Choque**. 2011. 20 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Universidade Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/121>. Acesso em 09 de ago. 2021.

ZAVARIZ, S. M. R. *et al.* Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 16, n. 1, jan./mar. 2006. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/1611-ArticleText-45525-1-10-20120625>. Acesso em: 15 de ago. 2021.

Tema Central:
Avaliação Laboratorial da Função Renal

Caso 23

Pielonefrite Aguda

Elaboração: Júlia Helena Carvalho de Lima

Revisão: Alisson Rafael de Oliveira Pereira

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Anamnese

M.P.S., gênero feminino, 51 anos, branca. A paciente deu entrada no setor de emergência da Unidade de Pronto Atendimento do município de Lavras/MG, acompanhada da filha, queixando-se de "dores na parte inferior das costas, ardência ao urinar, tontura e calafrios". Em consulta com o médico plantonista, relatou, com a ajuda da filha que, quatro dias antes de comparecer ao pronto atendimento, iniciou-se um quadro de lombalgia à direita associada à presença de disúria, inicialmente graduada em 5/10, sem fatores de melhora ou piora, e de polaciúria, além de episódios de náuseas, vômitos, prostração, taquipneia, sonolência, adinamia e hiporexia. Segundo a paciente, o quadro se intensificou nos últimos dois dias, com piora da dor lombar, agora irradiando para a fossa ilíaca direita, e febre não mensurada, que, de acordo com a filha, melhorava com uso de dipirona.

Ao ser questionada, a paciente negou a existência de quadros prévios com sintomas sistêmicos semelhantes, afirmando, porém, que já vivenciou anteriormente dois episódios de cistite, nos quais geralmente apresentava dor suprapúbica, disúria, polaciúria, urgência miccional e urina com odor fétido. A filha contou que os quadros de cistite foram tratados apenas da primeira vez, com administração oral de ceftriaxona por sete dias (não informa posologia). Trouxe urocultura antiga com *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacino.

A paciente negou hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) ou qualquer outro problema médico. Não fazia uso regular de nenhuma medicação e negou o uso de medicamentos para aliviar o quadro álgico. Negou alergias, cirurgias, tabagismo e etilismo. Afirmou se alimentar bem e praticar exercícios físicos regulares.

Exame físico

No exame físico geral, constatou-se que a paciente apresentava os seguintes parâmetros:

- Regular estado geral (REG);
- Alteração do nível de consciência;
- Desidratada (++/4+);
- Hipocorada (++/4+);

• Anictérica;
• Acianótica;
• Temperatura axilar (Tax) de 38,4ºC – padrão: 35,8 a 37ºC;
• Frequência cardíaca (FC) de 106 bpm (batimentos por minuto) – padrão: 60 a 100 bpm;
• Frequência respiratória (FR) de 26 irpm (incursões respiratórias por minuto) – padrão: 12 a 18 irpm;
• Pressão arterial (PA) de 90 x 64 mmHg – padrão: 120 x 80mmHg;
• Pulsos finos e rápidos;
• Glasgow (ECG): 13 (Abertura ocular: 4 / Resposta verbal: 4 / Resposta motora: 5);
• Quick SOFA (qSOFA): 3 (FR > 22irpm / PA < 100mmHg / Glasgow < 15).

Apresentava, ainda, extremidades frias, pele pegajosa, taquicardia a um ritmo regular, ausência de déficits focais e significativa sensibilidade costovertebral no flanco direito (sinal de Giordano positivo).

Partindo disso, o médico plantonista solicitou os exames de rotina e alguns outros exames complementares, a fim de se avaliar o quadro da paciente e buscar um possível diagnóstico e a melhor conduta terapêutica.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

• Compreender o significado e a aplicação clínica das principais análises laboratoriais de avaliação da função renal;
• Reconhecer situações clínicas que envolvam distúrbios da homeostase a partir da avaliação laboratorial;
• Aprender a analisar e interpretar resultados de gasometria;
• Compreender mecanismos de regulação metabólica;
• Analisar e avaliar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

• Reconhecer o mecanismo bioquímico de desenvolvimento da acidose lática;
• Compreender o mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da sepse a partir da pielonefrite aguda.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

De acordo com a história clínica da paciente, foram solicitados, para auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento da conduta terapêutica, os seguintes exames laboratoriais apresentados abaixo.

HEMOGRAMA	Valores de referência:
Hemoglobina ..... 10,5 g/dL	(12 – 15 g/dL)
Hematócrito 34%	(35 – 47 %)

LEUCOGRAMA	Valores de referência:
Leucócitos 17.000/mm³	(4.000 – 10.000/mm³)

Obs.: desvio à esquerda (77% de neutrófilos, sendo 11% bastões)

GASOMETRIA ARTERIAL	Valores de referência:
pH ..... -	(7,35 - 7,45)
pCO_2 ..... 28,0 mmHg	(35 – 45 mmHg)
$[HCO_3^-]$ ..... 10,5 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)
Lactato ..... 3 mmol/L	(0,5 - 1,5 mmol/L)

PAINEL QUÍMICO DO SANGUE	Valores de referência:
Na^+ ..... 142 mEq/L	(135 - 145 mEq/L)
K^+ ..... 4,0 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Ureia ..... 65 mg/dL	(15 – 38 mg/dL)
Creatinina ..... 2,29 mg/dL	(0,6 – 1,2 mg/dL)
Glicose ..... 124 mg/dL	(70 – 99 mg/dL)

URINA TIPO 1	Valores de referência:
Aspecto ..... Turva	(Límpida)
Densidade 1,020	(1,015 – 1,025)
pH 5,3	(5,5 – 7,0)
Nitrito ..... Positivo	(Negativo)
Hemácias 40.000/mL	(<10.000/mL)
Piócitos 2.000.000/mL	(<10.000/mL)
Flora bacteriana ..... Aumentada	(Ausente ou normal)

Obs.: presença de cilindros leucocitários em grande quantidade.

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS E SIMULTÂNEOS

4.1 – Fisiologia do Sistema Respiratório

- Hipóxia x hipoxemia;
- Mecanismos causadores de hipóxia;
- Resposta do organismo à hipóxia;
- Regulação do equilíbrio ácido-base pelo Sistema Respiratório.

4.2 – Fisiologia do Sistema Urinário

- Funções renais: filtração glomerular e reabsorção e secreção tubulares;
- Principais processos que ocorrem em cada componente dos néfrons;
- Manejo da ureia e da creatinina ao longo dos néfrons;
- Regulação renal do equilíbrio ácido-base do líquido extracelular.

4.3 – Anatomia do Sistema Urinário

- Localização anatômica de cada componente do Sistema Urinário;
- Anatomia dos néfrons.

4.4 – Patologia

- Inflamação e mediadores inflamatórios;
- Lesões celulares e hipóxia;
- Fases hemodinâmicas do choque.

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Concentração de H^+ e distúrbios ácido-base

A concentração de H^+ é expressa pela escala de pH, sendo que o pH de um líquido corporal é dado por: $pH = log[H^+]$. O pH sanguíneo normal varia entre 7,35 e 7,45, podendo ser calculado pela Equação de Henderson-Hasselbach, demonstrada abaixo (MOTTA, 2011). Geralmente, a gasometria do sangue arterial fornece esse parâmetro, além da $[HCO_3^-]$, da pressão parcial de CO_2 (pCO_2) e outros valores.

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]mEq/L}{(pCO_2 \times 0{,}03)mmHg}$$

Nessa equação, o componente metabólico (manejado pelos rins) é representado pela concentração de HCO_3^-, enquanto o componente respiratório (manejado pelos pulmões) é representado pela pressão parcial de CO_2. Em geral, no organismo hemodinamicamente estável, a relação entre o componente básico ($[HCO_3^-]$) e o componente ácido (pCO_2 x 0,03) deve ser, idealmente, de aproximadamente 20:1. Assim, para o pH estar normalizado, a concentração sanguínea de bicarbonato deve ser cerca de 20 vezes maior do que a pressão parcial de CO_2. Valores distantes da relação de 20:1 podem indicar um distúrbio ácido-base: alcalose ou acidose. Enquanto um aumento de componente básico/metabólico ou redução de componente ácido/respiratório resulta em uma alcalose, uma redução de componente básico/metabólico ou aumento de componente ácido/respiratório resulta em uma acidose. Dessa forma, uma relação de, por exemplo, 30:1 indica que há componente básico em excesso, configurando uma alcalose (pH > 7,45). Já uma relação de 10:1 indica que há componente ácido em excesso, demonstrando a presença de uma acidose (pH < 7,35) (MOTTA, 2011). Na Figura 1 estão apresentados os principais distúrbios ácido-base.

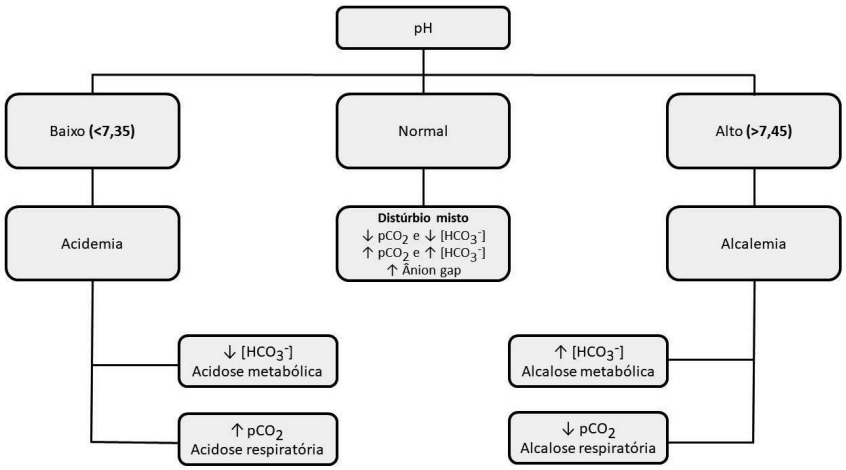


Figura 1: Distúrbios ácido-base

Fonte: elaboração própria (2023).

Para este caso clínico, o distúrbio ácido-base mais relevante é a acidose metabólica. Nela, os rins não são capazes de eliminar o excesso de íons H^+ e não

recuperam uma quantidade suficiente de bicarbonato, fazendo com que a relação entre o componente básico e o componente ácido fique menor do que 20:1. Segundo Motta (2011), esse distúrbio pode ser classificado de duas formas: acidose metabólica ânion *gap* normal, ou hiperclorêmica, e acidose metabólica ânion *gap* aumentado.

Glicólise e fermentação lática

Para o estudo e entendimento do caso clínico proposto para discussão, é importante ter conhecimento, também, da via glicolítica, que é o ponto inicial do metabolismo da glicose em todas as células do corpo humano (Figura 2).

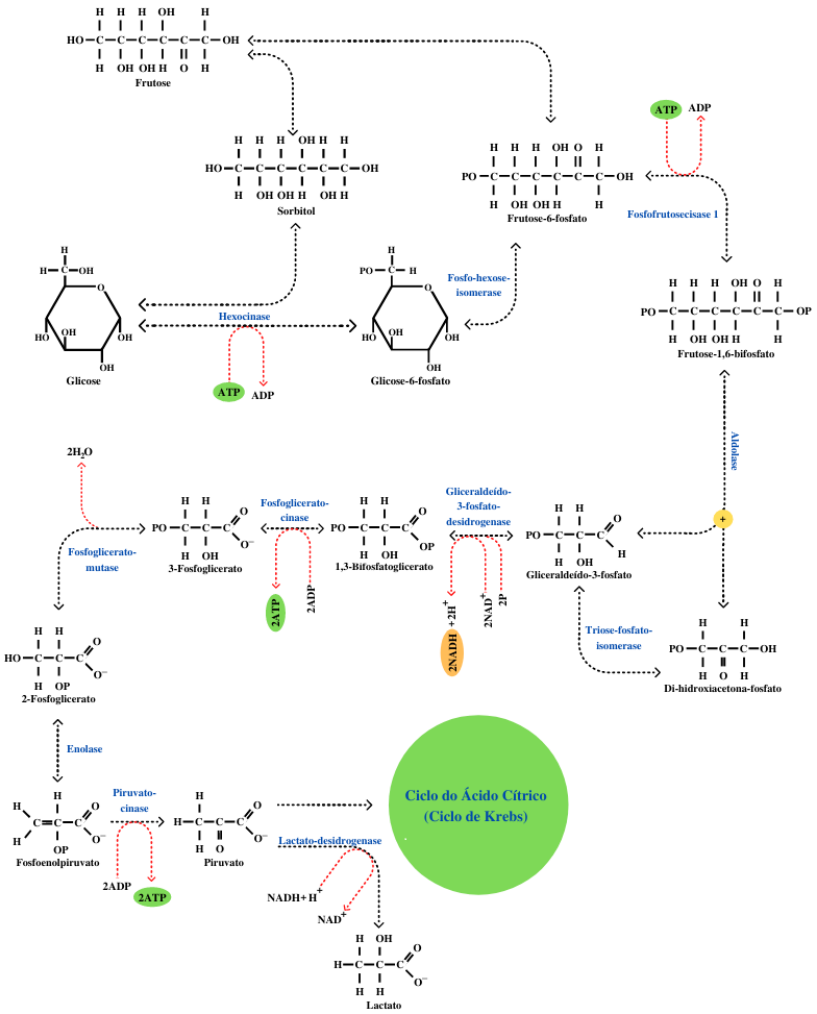


Figura 2: Via glicolítica

Fonte: elaboração própria (2023).

Nos tecidos que funcionam sob condições anaeróbicas, como o músculo esquelético durante atividade física vigorosa, e nas hemácias, que não possuem mitocôndrias para realizar o metabolismo oxidativo, o piruvato formado ao final da glicólise é reduzido a lactato para gerar novamente o NAD^+ via enzima lactato desidrogenase, o que permite a continuação da glicólise com baixa produção de ATP. O lactato produzido, então, é difundido para o sangue, a partir do qual chega ao fígado e é utilizado para formação de glicose pela gliconeogênese (MOTTA, 2011).

6 – PERGUNTAS

a) De acordo com os dados clínicos e com os achados do exame físico e dos exames laboratoriais, qual o diagnóstico mais provável para a condição apresentada pela paciente? Como é possível chegar nesta hipótese e quando é importante suspeitar dela?
b) Determine o valor do pH sanguíneo da paciente e o estado ácido-base apresentado por ela, sugerindo uma explicação bioquímica para este estado.
c) Há um motivo para a paciente apresentar, laboratorialmente, altos níveis de glicose e ureia? Se sim, qual(is)?

7 – FISIOPATOLOGIA

Na situação estudada, tem-se uma paciente que desenvolveu um quadro de sepse urinária, isto é, sepse causada por um foco infeccioso que partiu de uma infecção do trato urinário – neste caso, uma pielonefrite aguda. A pielonefrite aguda é uma infecção do trato urinário alto (rim e pelve renal) que tem como principais agentes etiológicos bactérias Gram-negativas encontradas na microbiota entérica normal (infecção endógena), sendo a *Escherichia coli* a principal delas (responsável por 85-90% das infecções urinárias) (BRASILEIRO FILHO, 2016).

A parede celular das bactérias patogênicas responsáveis pela pielonefrite é formada por diversos componentes capazes de ativar o sistema imune do organismo hospedeiro, como é o caso do lipopolissacarídeo (LPS) dos microrganismos Gram-negativos e do ácido teicoico dos Gram-positivos. Esses componentes, ao serem expostos aos mecanismos imunológicos inatos e adquiridos, desencadeiam uma intensa resposta inflamatória, a qual, dependendo da quantidade e da intensidade dos estímulos, pode se tornar extremamente exacerbada, desencadeando um quadro de sepse (PEREIRA *et al*., 2007).

A sepse progride de um foco infeccioso localizado, como a pielonefrite, e provoca, ao longo do tempo, uma reação inflamatória generalizada, a qual leva à disfunção de vários órgãos e sistemas, como os pulmões e o sistema cardiovascular. Assim, há prejuízo, por exemplo, na realização das trocas gasosas, com desenvolvimento de taquipneia compensatória. Além disso, ocorre aumento compensatório do débito cardíaco e consequente sobrecarga do coração, que é incapaz de manter uma saturação periférica de oxigênio adequada, gerando os sinais clínicos característicos da sepse: hipotensão arterial sistêmica, taquicardia, palidez cutânea, sinais de redução da perfusão sanguínea nos tecidos, plaquetopenia, confusão mental, entre outros (KASPER *et al*., 2017).

O esquema abaixo representado na Figura 3 sintetiza a fisiopatologia da sepse urinária.

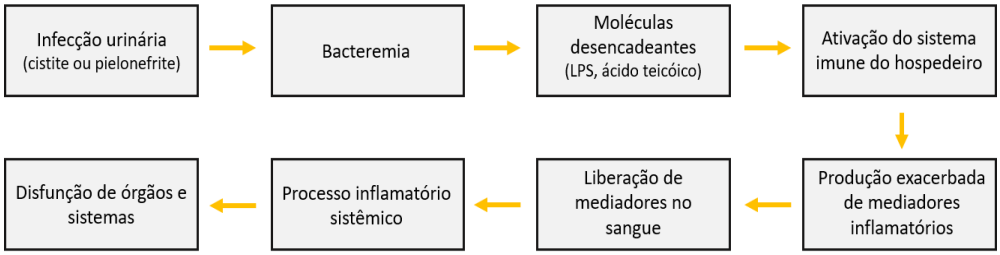


Figura 3: Fisiopatologia da sepse urinária

Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) Qual o diagnóstico mais provável para a condição apresentada pela paciente? Como é possível chegar nesta hipótese e quando é importante suspeitar dela?

Analisando-se a história clínica da paciente, percebe-se que ela vivenciou episódios anteriores de cistite, uma infecção do trato urinário inferior. No entanto, por ela apresentar, nos dias anteriores e durante o atendimento, sintomas sistêmicos não comuns à cistite (PORTO, 2014), deve-se presumir que a infecção ascendeu, configurando-se agora como uma pielonefrite. Alguns sinais e sintomas e achados laboratoriais sustentam a probabilidade de haver uma pielonefrite aguda (HERNESS; BUTTOLPH; HAMMER, 2020), como:

• Sinais e sintomas: febre elevada (maior ou igual a 38ºC), lombalgia com sinal de Giordano positivo, calafrios, disúria, polaciúria, náuseas, vômitos e hiporexia;
• Achados laboratoriais: leucocitose com desvio à esquerda, hiperuremia, hipercreatininemia, hiperglicemia, bacteriúria, hematúria, leucocitúria/piúria, presença de cilindros leucocitários e nitrito positivo na urina, urina turva e anemia discreta.

Porém, apenas a presença da pielonefrite aguda não explica todos os sinais, sintomas e achados do exame físico e dos exames laboratoriais apresentados pela paciente. Pensando nisso e sabendo que é comum que pacientes com pielonefrite desenvolvam sepse (ESCOLI, 2012), deve-se pensar nessa possibilidade. No caso da paciente do caso clínico discutido, alguns achados tornam maior a probabilidade do quadro de pielonefrite aguda que ela apresenta ter evoluído para sepse, como:
• Sinais e sintomas: sinais de *delirium* (sonolência e alteração do nível de consciência), desidratação, palidez cutânea moderada, adinamia, prostração, taquicardia, taquipneia, hipotensão arterial, extremidades frias, pele pegajosa e alteração do estado mental (Glasgow < 15);
• Achados laboratoriais: leucocitose com desvio à esquerda, hiperlactatemia e acidose metabólica por acúmulo de ácido lático.

O diagnóstico definitivo da sepse parte da identificação de um foco infeccioso e de disfunção orgânica (PULS, 2016). No caso da paciente em questão, o foco infeccioso já foi identificado, bastando apenas analisar a função orgânica. Para isso, utiliza-se o *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), um escore que avalia a disfunção de seis sistemas do organismo através de exames laboratoriais, sendo que uma disfunção de 2 ou mais parâmetros já confirma o diagnóstico.

Porém, como o SOFA depende de muitos testes, é comum, em situações que necessitam de um diagnóstico e conduta rápidos, a utilização do Quick SOFA (qSOFA), que avalia apenas três critérios, considerando-se que há disfunção orgânica quando há um resultado maior ou igual a 2 (PULS, 2016). Como o qSOFA da paciente do caso clínico demonstrou alteração nos três critérios (qSOFA = 3), há, definitivamente, o diagnóstico de sepse. Assim, pode-se afirmar que a paciente possui um quadro de pielonefrite aguda que evoluiu para sepse.

É viável suspeitar desse quadro sempre que o paciente apresentar os seguintes indicadores:
• História clínica de infecção do trato urinário recorrente e não tratada, com presença de sinais e sintomas sistêmicos, como a febre e os vômitos, além de dor lombar com sinal de Giordano positivo;

• Sinais de *delirium*, como sonolência e alteração do nível de consciência, além de palidez cutânea, extremidades frias e pele pegajosa, indicando hipotensão arterial.

b) Determine o valor do pH sanguíneo da paciente e o estado ácido-base apresentado por ela, sugerindo uma explicação bioquímica para este estado.

No caso da paciente do caso clínico discutido, tem-se os seguintes parâmetros, obtidos a partir da gasometria arterial: [HCO_3^-] = 10,5 mEq/L e pCO_2 = 28mmHg. Portanto, o pH sanguíneo é calculado da seguinte maneira (Figura 4):

$$pH = 6{,}1 + log \frac{10{,}5}{(28\ x\ 0{,}03)}$$

$$pH = 6{,}1 + log \frac{10{,}5}{0{,}84}$$

$$pH = 6{,}1 + log\ 12{,}5$$

$$pH = 6{,}1 + 1{,}1$$

$$\boldsymbol{pH = 7{,}2}$$

Figura 4: Cálculo do pH sanguíneo.

Fonte: elaboração própria (2023).

Sendo assim, o pH da paciente em questão é de 7,2, o que indica a presença de uma acidose. Isso é corroborado pela relação entre o componente básico ([HCO_3^-]) e o componente ácido (pCO_2 x 0,03), que é de **12,5:1**. Por apresentar uma baixa concentração plasmática de HCO_3^-, infere-se que a paciente apresenta uma acidose metabólica. Uma vez que ela apresentou episódios de vômito, nos quais pode ter ocorrido perda de eletrólitos, inclusive o Cl^-, e níveis aumentados de lactato (ânion *gap*), é possível afirmar que ela possui, então, uma **acidose metabólica ânion *gap* aumentado**, provavelmente derivada de um grande recrutamento do íon bicarbonato para tamponar o excesso de ácidos. A taquipneia aparece como uma tentativa de compensar esse estado.

A explicação bioquímica desse estado parte do desenvolvimento da hipotensão arterial devido à presença do processo infeccioso e, consequentemente, do quadro de sepse. A queda da pressão arterial faz com que todos os tecidos do corpo recebam uma quantidade insuficiente de hemácias e

de oxigênio. Assim, o sistema de transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa, por dependerem diretamente da disponibilidade de O_2, ficam comprometidos. Como consequência disso, os níveis citosólicos de ATP reduzem, ao passo que os níveis de ADP e AMP aumentam, fazendo com que haja a ativação alostérica das enzimas fosfofrutocinase-1 e piruvato-cinase, o que aumenta o fluxo de glicose pela via glicolítica (TOY *et al*., 2016).

A quebra de glicose pela via glicolítica gera um aumento na produção de NADH + H^+ e de piruvato. Para que a produção de ATP continue na via glicolítica, o NAD^+ deve ser regenerado, podendo aceitar mais equivalentes redutores quando o gliceraldeído-3-fosfato for oxidado a 1,3-bifosfoglicerato. Entretanto, uma vez que o transporte de elétrons está inibido pela falta de O_2, a regeneração de NAD^+ pelas lançadeiras do glicerol-3-fosfato e do malato-aspartato e a cadeia mitocondrial de transporte de elétrons (CMTE) também são inibidos. Para contornar isso, quando há aumento dos níveis de piruvato e de NADH + H^+, há também ativação da enzima lactato-desidrogenase, a qual, simultaneamente, converte piruvato em lactato e regenera o NAD^+ (TOY *et al*., 2016).

Uma vez que o lactato resultante dessa conversão não pode ser reutilizado pelas células que o produzem, ele é transportado para o meio extracelular, acumulando-se na corrente sanguínea (MOTTA, 2011). A partir de então, o lactato possui dois destinos metabólicos: ser utilizado como principal substrato da gliconeogênese hepática ($2\ C_3H_5O_6^- + 2H^+ \rightarrow C_6H_{12}O_6$) ou ser oxidado pelo SNC, coração e músculos ($2\ C_3H_5O_6^- + 3O_2 + H^+ \rightarrow 3CO_2 + 3H_2O$). Ambos os processos necessitam que tanto o sistema de transporte de elétrons quanto a fosforilação oxidativa estejam ativos. Portanto, a redução na oxigenação das células diminui a utilização do lactato, aumentando sua produção e, consequentemente, seu acúmulo, o que resulta em **acidose lática**, que é um tipo de acidose metabólica ânion *gap* aumentado (SANTOS, 2019).

c) Há um motivo para a paciente apresentar, laboratorialmente, altos níveis de glicose e ureia? Se sim, qual(is)?

As lesões causadas durante a pielonefrite aguda e a sepse provocam perda global de função renal. Com isso, substâncias que passam por todos os processos nos néfrons, como a ureia, acumulam-se na corrente sanguínea. O aumento de ureia sérica (hiperuremia) se justifica, também, pelo aumento da

via de quebra de aminoácidos (desaminação) no fígado, que ocorre porque a desaminação renal está comprometida pelas lesões. A desaminação hepática gera, concomitantemente, amônia, que forma ureia no ciclo da ureia, e ácidos que participam da gliconeogênese hepática, culminando na formação de glicose. Assim, é comum que pacientes com lesões renais apresentem hiperglicemia (MOTTA, 2011).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

As principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na sepse, pielonefrite aguda e acúmulo de lactato são apresentadas na Figura 5.

ALTERAÇÃO METABÓLICA/FISIOLÓGICA	RESULTADO LABORATORIAL	SINAL/SINTOMA/ACHADO
Infecção e resposta inflamatória exacerbada (Sepse)	Leucocitose com desvio à esquerda	Urina turva; Febre; Calafrios; Disúria; Náuseas; Vômitos; Hiporexia; Sinais de delirium; Desidratação; Palidez moderada; Adinamia; Prostração; Taquicardia; Hipotensão arterial; Extremidades frias; Pele pegajosa; Alteração do estado mental
	Leucocitúria/Piúria	
	Bacteriúria	
	Presença de cilindros leucocitários na urina	
	Nitrito positivo na urina	
	Flora bacteriana aumentada na urina	
Comprometimento renal (Pielonefrite Aguda)	Hiperuremia	Lombalgia com Giordano positivo; Disúria; Polaciúria; Anemia discreta
	Hipercreatininemia	
	Hiperglicemia	
	Hematúria	
Acúmulo de ácido lático	Hiperlactatemia (acidose lática)	Taquipneia
	Bicarbonato sérico reduzido	

Figura 5: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais na sepse, pielonefrite aguda e acúmulo de lactato

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA

Apesar do caso clínico proposto para discussão ser fictício, a pielonefrite aguda é uma infecção potencialmente fatal e relativamente comum, especialmente se for complicada por um quadro de sepse, como apresentado pela paciente em questão. Nos Estados Unidos, por exemplo, são diagnosticados anualmente cerca de 250 mil casos de pielonefrite aguda em ambulatório, sendo que pelo menos 100 mil requerem hospitalização. Na pielonefrite aguda, cada infecção pode levar a um prejuízo grave da função renal, à falência renal, à formação de abcessos, à sepse ou ao choque/falência multiorgânica (HERNESS; BUTTOLPH; HAMMER, 2020).

As infecções do trato urinário agudas ocorrem, habitualmente, em mulheres, o que se deve, principalmente, à proximidade anatômica da uretra feminina ao ânus, local do qual provém a *E. coli*, por exemplo, que é o patógeno mais comumente encontrado nesses casos. Além disso, as hospitalizações devido à pielonefrite aguda são cinco vezes mais comuns em mulheres do que em homens. Não somente no Brasil, mas no mundo todo, as estimativas gerais de prevalência e incidência de ITU são escassas e, portanto, desconhecidas (ESCOLI, 2012).

Apesar de a maioria dos casos de sepse evoluir a partir de um foco de infecção pulmonar, muitos casos são desencadeados por uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada a infecções do trato urinário, como cistite e pielonefrite, sendo que esta é responsável pela grande maioria dos casos de sepse urinária (PEREIRA JÚNIOR *et al*., 1998). Ainda de acordo com o mesmo autor, grande parte dos pacientes sépticos que não recebe o tratamento adequado e em tempo hábil evoluem para óbito.

Em vista disso, compreender a etiopatogenia da pielonefrite aguda e da sua evolução para sepse, junto dos principais sinais e sintomas e exames laboratoriais que sugerem o diagnóstico dessas patologias, é de extrema importância para que se estabeleça as condutas terapêuticas ideais o mais rapidamente possível, diminuindo, assim, a letalidade dessas doenças.

11 – CLÍNICA

11.1 – Tratamento

Quanto às possíveis condutas terapêuticas, inicialmente, deve ser realizada a admissão hospitalar da paciente e administração intravenosa de soro fisiológico

ou ringer lactato para reposição volêmica, visto que a paciente apresenta redução da volemia como resultado da vasodilatação, que é uma resposta à infecção. Caso a pressão arterial continue reduzida mesmo após a infusão da solução cristaloide, deve-se administrar fármacos vasoativos, como a noradrenalina, os quais, por provocarem vasoconstrição, elevam a pressão arterial (PEREIRA JÚNIOR *et al*., 1998). Outra medida importante é controlar a infecção que deu origem ao quadro de sepse, que, neste caso, é a pielonefrite aguda. Para isso, é importante que seja feita, inicialmente, antibioticoterapia via parenteral com antibiótico de amplo espectro, administrando-se antibiótico específico após urocultura com antibiograma (ARAÚJO *et al*., 1998).

A Tabela 1 abaixo sintetiza as condutas para manejo da sepse durante a primeira hora, segundo a atualização de 2018 do *Surviving Sepsis Campaign*.

Tabela 1: Manejo da sepse

MANEJO DA SEPSE – *Surviving Sepsis Campaign Bundle*: *2018 Update*
Dosar lactato sérico e repetir se lactato > 2 mmol/L
Obter hemoculturas (preferencialmente antes do antibiótico)
Antibioticoterapia empírica IV de amplo espectro
Reposição volêmica com 30 mL/Kg de cristaloide caso haja hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L
Iniciar vasopressor caso haja hipotensão refratária à reposição volêmica | Meta: PAM ≥ 65 mmol/L

Fonte: elaboração própria (2023).

12 – REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. N. M. *et al*. Pielonefrite aguda: diagnóstico e manejo. **Rev. Med. MG**, v. 18, p. 59-62, 2008. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/60457341/Pielonefrite_Aguda20190901-2623-5qqirg.pdf?1567379698=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DARTIGO_REVISAO_Pielonefrite_aguda_diagno.pdf&Expire>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

BÉRTOLO, M. B. *et al*. **Hiperuricemia e gota**: experiência em hemodialisados. 1992. 71p. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1992. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/310427/1/Bertolo_ManoelBarros_M.pdf>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

BERTUZZI, R. C. M. *et al.* Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 11, n. 2, p. 226-234, 2009. Disponível em: <https://blog.biocentroonline.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Lactato-RBCMH.pdf>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CARLOTTI, A. P. C. P. Abordagem clínica dos distúrbios do equilíbrio ácido-base. **Medicina** (Ribeirão Preto Online), v. 45, n. 2, p. 244-262, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47601>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

ESCOLI, R. S. **Pielonefrite aguda**: factores de risco e etiopatogenia. 2012. 96p. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade de Coimbra Coimbra, 2012. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/85276/1/Tese%20Mestrado. pdf>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2016

HERNESS, J.; BUTTOLPH, A.; HAMMER, N. C. AcutePyelonephritis in Adults: RapidEvidence Review. **American Family Physician**, v. 102, n. 3, p. 173-180, 2020. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2020/0801/p173.html>. Acesso em: 26 de abr. 2021.

ILAS – Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. **Sepse**: um problema de saúde pública. 1. ed. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2015.

PEREIRA JÚNIOR, G. A. *et al*. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina** (Ribeirão Preto. Online), v. 31, n. 3, p. 349-362, 1998. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1998/vol31n3/fisiopatologia_sepse.pdf>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

KASPER, D. L. *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 19. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins &Cotran Patologia** – Bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MARSHALL, W. J. *et al*. **Bioquímica clínica**: aspectos clínicos e metabólicos. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica Para o Laboratório**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011.

PEREIRA, K. R. *et al*. **Sepse**: Epidemiologia, Fisiopatologia e Tratamento. Multitemas. 2007. Disponível em: <https://multitemas.ucdb.br/multitemas/article/view/859>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Semiologia Médica**. 7a ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2014.

PULS, H. A. **Sepsis – 3**: novas definições de sepse. ISAEM (International Student Association of Emergency Medicine), 2016. Disponível em: <https://isaem.net/sepsis-3-novas-definicoes-de-sepse/>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

RODWELL, V. W. *et al*. **Bioquímica ilustrada de Harper**. 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

SANTOS, G. B. Lactato: de vilão a mocinho. **Rev Bras Nutr Func**, v. 42, n. 77, p. 23-30, 2019. Disponível em: <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/ce54c5ce 4b4f5d9a88797ca7966eca0d.pdf>. Acesso em: 25 de abr. 2021.

TOY, E. C. *et al*. **Casos clínicos em Bioquímica**. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

Tema Central: Homeostase Ácido-Base

Caso 24

Diabetes Mellitus tipo 2

Elaboração: Júlia Helena Carvalho de Lima

Revisão: Alisson Rafael de Oliveira Pereira

Coordenação, Revisão e Supervisão: Chrystian Araujo Pereira

1 – APRESENTAÇÃO DO CASO

Anamnese

N.S.M., gênero feminino, 54 anos, branca. A paciente deu entrada no setor de emergência da Unidade de Pronto Atendimento do município de Lavras/MG logo de manhã, acompanhada do marido, após cair de uma escada e perder a consciência por alguns minutos. Em consulta inicial com a médica plantonista, relatou que estava ajudando o marido a pintar uma das paredes da casa, que estava em processo de reforma, quando, de repente, sentiu náuseas e tontura, "escureceu a visão" e caiu, recobrando a consciência pouco antes de o marido acionar o SAMU. Contou que sua última refeição foi realizada na noite anterior, na qual ingeriu duas porções de caldo de mandioca. A paciente relatou que possui diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) há 12 anos e que há alguns meses foi instruída a iniciar insulinoterapia para controle desse quadro, mas não se adaptou à aplicação da insulina exógena, que foi suspensa há cerca de 40 dias. Segundo o marido, a paciente tem demonstrado, desde o dia em que soube que se tornou insulinodependente, resistência em seguir as orientações médicas para controle do DM2, além de se negar a procurar o médico para buscar uma alternativa às injeções de insulina. A paciente se queixou também de polidipsia, polifagia, poliúria e polaciúria, sintomas que se iniciaram pouco depois da interrupção da administração da insulina exógena de forma regular. Além disso, referiu astenia há cerca de um mês, evoluindo com piora. Não observou perda ponderal.

Ao ser questionada, a paciente negou possuir hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou qualquer outro problema médico além do DM2. Mencionou fazer uso regular somente de metformina (posologia não informada). Negou alergias, cirurgias, tabagismo e etilismo. Afirmou que costumava se alimentar bem antes de saber que se tornou insulinodependente, mas depois adotou hábitos alimentares piores. Afirmou praticar exercícios físicos de baixa intensidade (caminhada) de duas a três vezes na semana.

A médica responsável, então, realizou o ABCDE do trauma e constatou que não havia hemorragias, fraturas ou quaisquer condições decorrentes da queda, partindo para o exame físico geral.

Exame físico

No exame físico geral, constatou-se que a paciente apresentava os seguintes parâmetros:

- Bom estado geral (BEG);
- Consciente e orientada no tempo e no espaço (COTE);
- Levemente desidratada (+/4+);
- Normocorada;
- Anictérica;
- Acianótica;
- Temperatura axilar (Tax) de 36,1ºC – *padrão: 35,8 a 37ºC*;
- Frequência cardíaca (FC) de 92 bpm (batimentos por minuto) – *padrão: 60 a 100 bpm*;
- Frequência respiratória (FR) de 20 irpm (incursões respiratórias por minuto) – *padrão: 12 a 18 irpm*;
- Pressão arterial (PA) de 110 x 70 mmHg – *padrão: 120 x 80mmHg*.

Apresentava, ainda, altura e peso estimados de 1,55 m e 74,7 kg. O estado nutricional, obtido a partir do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), revelou obesidade grau I (IMC= 31,09 kg/m^2). Não havia alterações no exame de sensibilidade dos pés. Apresentava hálito cetônico.

Partindo disso, a médica plantonista solicitou os exames de rotina e alguns exames complementares da paciente, iniciando-se, desse modo, a investigação dos dados clínicos, a fim de se chegar a um possível diagnóstico e a uma conduta terapêutica.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

- Reconhecer situações clínicas que envolvem distúrbios das homeostases a partir da avaliação laboratorial;
- Aprender a analisar e interpretar resultados de gasometria;
- Compreender mecanismos de regulação metabólica;
- Compreender o metabolismo no mapa (glicólise, gliconeogênese, lipólise e cetogênese);
- Analisar correlações sinal/sintoma-alteração metabólica-alteração laboratorial.

2.2 – Objetivos específicos

• Reconhecer o mecanismo bioquímico de desenvolvimento da cetoacidose;
• Aprender a diferenciar, laboratorialmente, as possíveis manifestações da crise hiperglicêmica;
• Compreender o mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da cetoacidose diabética.

3 – EXAMES COMPLEMENTARES

De acordo com a história clínica da paciente, foram solicitados, para auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento da conduta terapêutica, os seguintes exames laboratoriais:

HEMOGRAMA	**Valores de referência:**
Hemácias ..... 5,20 milhões/mm³	(4,00 – 5,50 milhões/mm³)
Hemoglobina ..... 15,7 g/dL	(12 – 15 g/dL)
Hematócrito 49%	(35 – 47 %)
VCH ..... 78 fL	(81 – 100 fL)
HCM ..... 29,3 pg	(26 – 32 pg)
CHCM 34%	(30 – 34 %)
RDW 13%	(12 – 16 %)

LEUCOGRAMA	**Valores de referência:**
Leucócitos 11.300/mm³	(4.000 – 10.000/mm³)

Obs.: Não foram observados desvios

GASOMETRIA ARTERIAL	**Valores de referência:**
pH 7,22	(7,35 - 7,45)
pCO_2 ..... 37,09 mmHg	(35 – 45 mmHg)
$[HCO_3^-]$ ..... 15 mEq/L	(22 – 26 mEq/L)
Ânion-gap (HA) ..... 16,3 mEq/l	(12 +/- 2 mEq/L)

PAINEL QUÍMICO DO SANGUE	Valores de referência:
Na^+ ..... 139 mEq/L	(135 - 145 mEq/L)
Cl^- 106	(98 - 110 mEq/L)
K^+ ..... 5,3 mEq/L	(3,5 – 5,3 mEq/L)
Ureia ..... 45 mg/dL	(15 – 38 mg/dL)
Creatinina ..... 1,1 mg/dL	(0,6 – 1,2 mg/dL)
Glicose ..... 429 mg/dL	(70 – 99 mg/dL)

URINA TIPO 1	Valores de referência:
Aspecto ..... Límpida	(Límpida)
Densidade 1,018	(1,015 – 1,025)
pH 6,7	(5,5 – 7,0)
Hemácias ..... Raras	(<10.000/mL)
Piócitos ..... Raros	(<10.000/mL)
Corpos cetônicos ..... Positivo 3+/4	(Negativo)
Glicose ..... Positivo 4+/4+	(Negativo)

4 – CONHECIMENTOS PRÉVIOS E SIMULTÂNEOS

Para o entendimento das informações trazidas neste capítulo, é necessário dominar os seguintes assuntos:

4.1 – Fisiologia Geral

• Osmolaridade e líquidos corporais.

4.2 – Fisiologia do Sistema Respiratório

• Regulação do equilíbrio ácido-base pelo Sistema Respiratório.

4.3 – Fisiologia do Sistema Endócrino

• Mecanismo de ação da insulina e dos hormônios contrarreguladores (glucagon, cortisol, catecolaminas e GH);
• Principais ações da insulina e dos hormônios contrarreguladores (glucagon, cortisol, catecolaminas e GH);
• Mecanismos de resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2;
• Patofisiologia do diabetes *mellitus* (tipos 1 e 2).

5 – INFORMAÇÕES BIOQUÍMICO-METABÓLICAS

Glicose e estímulos para liberação de insulina e de hormônios contrarreguladores

A glicose é a fonte de energia mais importante para o organismo humano, sendo, nas células, degradada e armazenada por diferentes vias. A glicólise, isto é, a quebra de glicose, é a via central do metabolismo desse carboidrato. Porém, antes de iniciá-la, a glicose deve ser transportada para o interior das células. Esse transporte é mediado por uma família de proteínas transportadoras de glicose denominadas GLUT1 a GLUT5. A GLUT4 talvez seja a mais importante delas, visto que sua concentração nas membranas citoplasmáticas aumenta rapidamente sob o estímulo da insulina, permitindo que haja a captação da glicose presente na corrente sanguínea para o meio intracelular (MOTTA, 2011).

A insulina atua em diversos tecidos, possuindo diferentes efeitos em cada um deles, todos consistentes com as necessidades anabólicas do organismo no estado alimentado (hiperglicemia). Contudo, outros hormônios, denominados contrarreguladores, opõem-se às ações da insulina e coordenam a mobilização de combustível e produção de energia durante o jejum ou o exercício (hipoglicemia). Sendo assim, enquanto a insulina estimula a atividade de enzimas-chave regulatórias nas vias que utilizam glicose, como a glicogênese e a glicólise, inibindo as vias produtoras de glicose (gliconeogênese e glicogenólise), o glucagon, principal hormônio contrarregulador, provoca o efeito contrário, pois estimula a glicogenólise e a gliconeogênese e inibe as vias de armazenamento de energia (glicogênese), além de outras ações (MOTTA, 2011).

Gliconeogênese ou neoglicogênese

A gliconeogênese é a formação de novas moléculas de glicose a partir de precursores não-carboidratos endógenos. Ocorre principalmente no fígado (80%) e nos rins (15%), em situações de inanição (esgotamento do glicogênio hepático) ou acidose metabólica. O piruvato pode ser considerado o ponto inicial da gliconeogênese. A partir dele, seguem-se, praticamente, as mesmas reações da via glicolítica (Figura 1), porém no sentido inverso. Entretanto, na via glicolítica, tem-se três reações irreversíveis: a da piruvato cinase (PK), a da fosfofrutocinase (PPK) e a da hexocinase, as quais devem ser contornadas. Assim, a gliconeogênese conta com as mesmas enzimas da glicólise, com exceção das três citadas anteriormente (MOTTA, 2011).

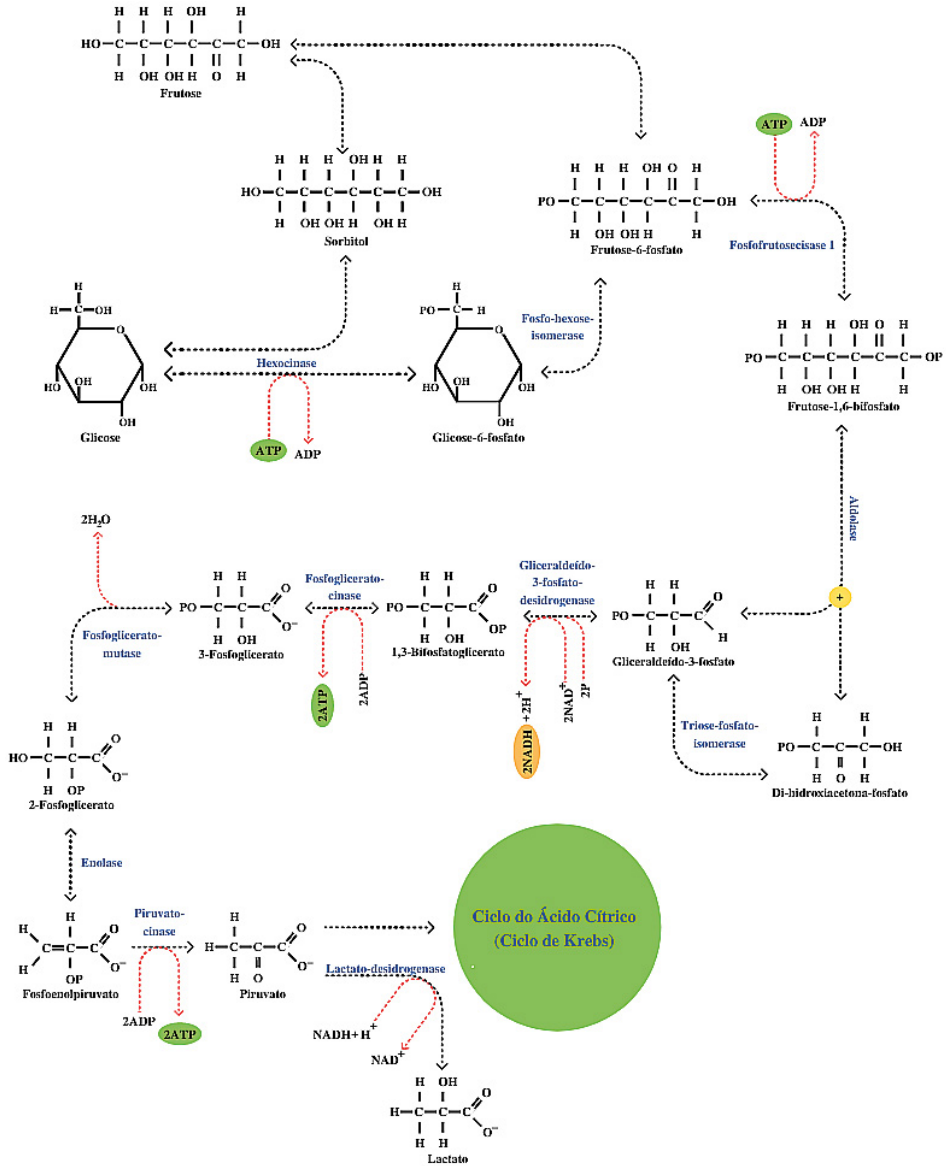


Figura 1: Via glicolítica

Fonte: elaboração própria (2023).

Cetogênese

Segundo Motta (2011), durante os períodos de jejum (12 a 24 horas) e inanição, os ácidos graxos liberados dos triacilgliceróis nos adipócitos por meio de lipases são as principais fontes de energia para o organismo. A metabolização desses compostos é denominada β-oxidação. Nesse processo, os ácidos graxos

são oxidados a acil-CoA, que entra na mitocôndria e gera o acetil-CoA. O acetil-CoA formado durante a β-oxidação é oxidado fundamentalmente no ciclo de Krebs, além de ser utilizado na síntese de esteroides ou de corpos cetônicos, que são utilizados fisiologicamente como combustível pelo tecido nervoso, por exemplo. Contudo, em certas condições metabólicas, como jejum prolongado, inanição ou diabetes não tratado, ocorre um aumento na velocidade da β-oxidação, tornando necessário reciclar o excesso de acetil-CoA e liberar a Coenzima A (CoA) livre para novas β-oxidações, nas quais o grupo acetil do acetil-CoA é convertido a corpos cetônicos no fígado, processo denominado cetogênese (Figura 2).

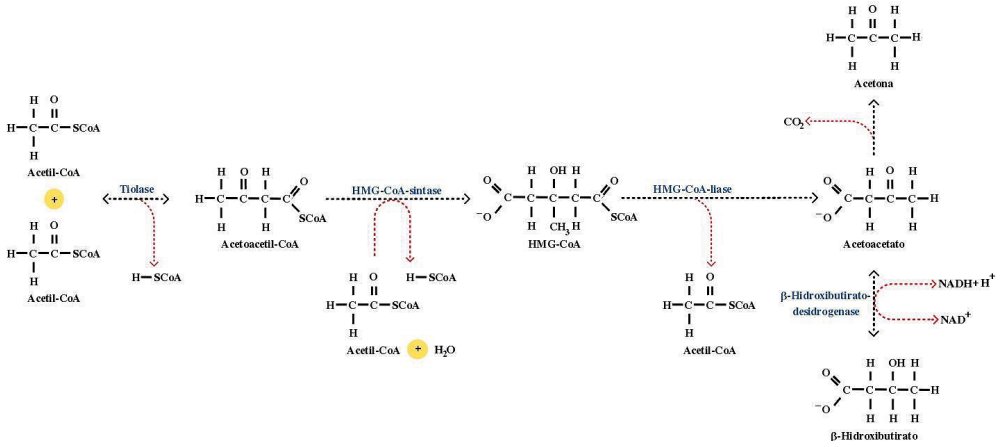


Figura 2: Cetogênese
Fonte: elaboração própria (2023).

Tais substâncias são, então, utilizadas como combustível hidrossolúvel nos tecidos extra-hepáticos. Quando a velocidade de produção dos corpos cetônicos pelo fígado ultrapassa sua utilização pelos tecidos extra-hepáticos, há o acúmulo de corpos cetônicos no sangue (cetonemia). Ao superarem o limiar renal, essas substâncias aparecem na urina (cetonúria). A presença de hipercetonemia, cetonúria e hálito com odor de acetona configuram um quadro denominado cetose (MOTTA, 2011).

6 – PERGUNTAS

a) De acordo com os dados clínicos e com os achados do exame físico e dos exames laboratoriais, qual o diagnóstico mais provável para a condição apresentada pela paciente? Quando suspeitar desse diagnóstico?

b) Determine o estado ácido-base apresentado pela paciente.
c) Quais vias metabólicas se alteram para gerar essa condição, e quais as principais consequências dessas alterações?

7 – FISIOPATOLOGIA

A cetoacidose diabética (CAD) é um complexo distúrbio metabólico causado pela deficiência relativa ou absoluta de insulina circulante e pela consequente estimulação da liberação de hormônios contrarreguladores hiperglicemiantes, a saber, glucagon, o principal deles, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento (GH). Tudo isso provoca um aumento da gliconeogênese hepática e renal, com redução da utilização periférica de glicose, o que resulta, simultaneamente, em piora da hiperglicemia e em hiperosmolaridade sérica. A manutenção deste estado leva ao desvio de água do meio intracelular para o extracelular, glicosúria e importantes perdas urinárias de eletrólitos, provocando hipovolemia. Simultaneamente, a lipólise, provocada pela ação do glucagon, cortisol e do GH associados à deficiência de insulina, promove a oxidação hepática de ácidos graxos a corpos cetônicos, resultando em cetonemia e consequente perda de bicarbonato, caracterizando uma acidose metabólica (TÁVORA, 2010). A fisiopatologia detalhada desse distúrbio será explicada mais adiante e está resumida na Figura 3 abaixo.

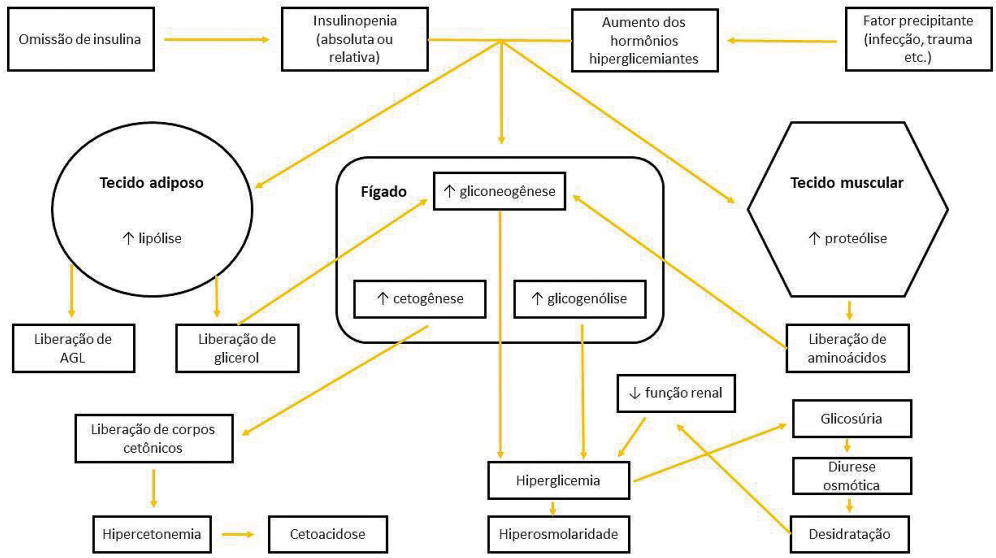


Figura 3: Fisiopatologia da CAD
Fonte: elaboração própria (2023).

8 – RESPOSTAS

a) De acordo com os dados clínicos e com os achados do exame físico e dos exames laboratoriais, qual o diagnóstico mais provável para a condição apresentada pela paciente? Quando suspeitar desse diagnóstico?

O diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 dependente de insulina, associado à suspensão da insulinoterapia, às náuseas e à tontura após a ingestão de glicídios, leva a crer que a paciente desenvolveu um quadro de crise hiperglicêmica. Segundo Laguna Neto *et al.* (2010), a crise hiperglicêmica pode se manifestar a partir da cetoacidose diabética (CAD) ou do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), duas complicações agudas do diabetes *mellitus*. O diagnóstico diferencial dessas duas manifestações clínicas é feito a partir de análises laboratoriais, como demonstrado na Figura 4 abaixo (LAGUNA NETO *et al*., 2010).

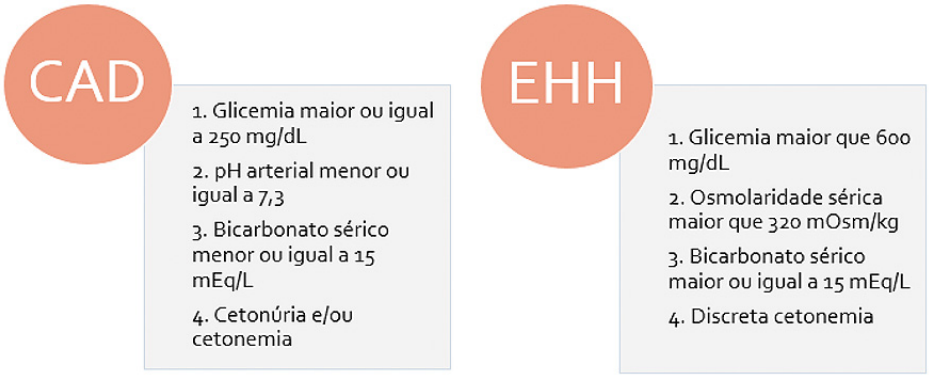


Figura 4: Diagnóstico diferencial de CAD e EHH

Fonte: elaboração própria (2023).

Uma vez que os níveis séricos de glicose estão em torno de 429 mg/dL, que o pH sanguíneo arterial está em torno de 7,22, que a concentração plasmática de bicarbonato é de 15 mEq/L e que há presença de cetonúria, pode-se dizer que a paciente apresenta, então, cetoacidose diabética. A poliúria, a polaciúria, a polidipsia, a polifagia, a hipotensão arterial, a taquipneia, a turvação visual, a astenia e o hálito cetônico citados na história clínica da paciente auxiliam na confirmação desse diagnóstico.

É viável suspeitar dessa condição sempre que o paciente apresentar os seguintes indicadores:

• Sintomas como polidipsia, polaciúria, náuseas e vômitos, polifagia, poliúria e astenia;
• Sinais de *delirium* (sonolência, confusão e alteração do nível de consciência);
• Perda ponderal;
• Taquipneia;
• Hipotensão arterial;
• Desidratação;
• Hálito cetônico.

b) Determine o estado ácido-base apresentado pela paciente.

Por possuir um baixo pH e uma baixa concentração plasmática de bicarbonato, pode-se concluir que a paciente do caso clínico em questão apresenta um quadro de acidose metabólica. Dessa forma, infere-se que a taquipneia (aumento da frequência respiratória) apresentada por ela no exame físico provavelmente decorre da tentativa de realizar a compensação respiratória desse estado. Segundo Carlotti (2012), a redução da concentração plasmática de bicarbonato pode ser derivada de dois fatores:
• Distúrbio de perda de base, causando perda real de bicarbonato e aumento dos níveis séricos do íon cloreto (acidose metabólica ânion *gap* normal ou hiperclorêmica);
• Recrutamento de bicarbonato para realizar o tamponamento do excesso de ácidos, gerando um aumento de ânions gap (acidose metabólica ânion *gap* aumentado).

No caso da cetoacidose diabética, tem-se, na corrente sanguínea, um excesso de cetoácidos, os quais derivam dos ácidos graxos livres resultantes da degradação de lipídeos armazenados no tecido adiposo. Um deles é o ácido β-hidroxibutírico, formado por H^+ e β-hidroxibutirato (β–HB^-). No sangue, os íons H^+ são removidos da circulação após reagirem com o HCO_3^- do tampão sanguíneo, formando, como produto, CO_2 e H_2O. O resultado disso é o déficit de HCO_3^- e o ganho de ânions β-HB- no compartimento extracelular, os quais compõem o grupo dos ânions indeterminados (ânions *gap*). Devido a isso, é possível inferir que a cetoacidose diabética é, na realidade, uma acidose metabólica ânion *gap* aumentado (CARLOTTI, 2012). Isso pode ser confirmado pela análise do ânion gap, parâmetro que é fornecido na gasometria do sangue arterial e, no caso clínico discutido, encontra-se aumentado.

c) Quais vias metabólicas se alteram para gerar essa condição, e quais as principais consequências dessas alterações?

O surgimento dessa condição está diretamente relacionado ao diabetes *mellitus*. No diabético insulinodependente, a falta da administração da insulina exógena provoca uma menor concentração efetiva de insulina circulante, desencadeando um quadro de hiperglicemia, isto é, alta concentração de glicose no sangue, e de glicopenia intracelular, ou seja, déficit de glicose nos tecidos. A falta de glicose nos tecidos, em especial no tecido nervoso, estimula a liberação excessiva de catecolaminas, em especial a epinefrina, e, subsequentemente, de hormônios contrarreguladores, isto é, glucagon, cortisol e GH. Esses hormônios estimulam a gliconeogênese e a glicogenólise, a fim de disponibilizar mais glicose para ser utilizada como fonte energética para manter os tecidos. No entanto, esses processos acabam disponibilizando maior quantidade de glicose livre na corrente sanguínea, o que piora o quadro hiperglicêmico (LAGUNA NETO *et al*., 2010).

Além disso, a combinação da deficiência de insulina com o aumento de hormônios contrarreguladores estimula, no músculo esquelético, a proteólise, que fornece aminoácidos para serem utilizados como substrato da gliconeogênese, e, no tecido adiposo, a lipólise, a qual fornece o glicerol, também substrato da gliconeogênese. A lipólise, nessa condição, leva à liberação excessiva de ácidos graxos livres no tecido adiposo, os quais, no fígado, serão oxidados a acetil-CoA (LAGUNA NETO *et al*., 2010). Quando a produção de acetil-CoA ultrapassa a capacidade de utilização hepática, essa substância passa a ser convertida em corpos cetônicos, a saber, acetona, ácido β-hidroxibutírico e ácido acetoacético. Como essa via está muito ativa devido à deficiência de glicose nos tecidos, ocorre o aumento dos níveis séricos de corpos cetônicos, condição denominada hipercetonemia. Enquanto a acetona é eliminada pelos pulmões a partir da expiração, podendo gerar o hálito cetônico, os cetoácidos se acumulam na corrente sanguínea, gerando, assim, cetoacidose metabólica (BARONE *et al*., 2007).

Como consequência, a hiperglicemia e a hipercetonemia causam, nos rins, cetonúria e glicosúria (LAGUNA NETO *et al*., 2010). Uma vez que a glicose possui alto poder osmótico, a glicosúria leva à poliúria, visto que, devido ao gradiente osmótico, a água que seria reabsorvida nos néfrons acompanha essa molécula, sendo, assim, eliminada na urina – diurese osmótica (MOTTA, 2009). Devido à

grande excreção de água, a poliúria leva à redução da volemia (hipovolemia) e, consequentemente, ao aumento da osmolaridade sérica (TEIXEIRA *et al*., 2010). Com isso, há um deslocamento de fluidos do espaço intra para o extracelular na tentativa de diminuir e equilibrar a osmolaridade sérica, o que leva ao desenvolvimento de desidratação celular (BARBOSA; SZTAJNBOK, 1999). Estes dois fatores (hipovolemia e desidratação celular) explicam a desidratação que pode acompanhar a cetoacidose diabética.

Além disso, uma vez que o líquido perdido na poliúria é hipotônico em relação ao plasma sanguíneo, este se torna relativamente hipertônico, caracterizando esse processo como uma contração hipertônica. A contração hipertônica leva à hemoconcentração, que, junto da desidratação, causa o aumento relativo de alguns dos parâmetros indicados no hemograma, como, por exemplo, o hematócrito (BARONE *et al*., 2007). Por fim, a hiperosmolaridade sérica relativa decorrente da hipovolemia é percebida por osmorreceptores hipotalâmicos, os quais desencadeiam a sede, condição denominada polidipsia (ROCHA, 2011).

9 – CORRELAÇÕES CLÍNICO-METABÓLICO-LABORATORIAIS

Na Figura 5 são descritas as principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no DM2 e CAD.

Alteração Metabólica/Fisiológica	Resultado Laboratorial	Sinal/Sintoma/Achado
Diabetes *mellitus* tipo 2 descompensado	Hiperglicemia	Náuseas e vômitos; Tontura; Poliúria; Polaciúria; Polidipsia; Polifagia; Hipotensão arterial; Turvação visual; Astenia; Desidratação
	Presença de glicose na urina (glicosúria)	
Acúmulo de corpos cetônicos (cetoacidose diabética)	Baixo pH	Taquipneia; Hálito cetônico
	Hipercetonemia	
	Bicarbonato sérico reduzido	
	Presença de corpos cetônicos na urina (cetonúria)	

Figura 5: Principais correlações clínico-metabólico-laboratoriais no DM2 e CAD

Fonte: elaboração própria (2023).

10 – EPIDEMIOLOGIA

O diabetes *mellitus* (DM) é, independentemente do tipo e do grau de desenvolvimento, um importante e crescente problema de saúde pública mundial. Nos últimos anos, a prevalência de indivíduos que vivem com essa doença cresceu significativamente, o que pode estar associado a diversos fatores, como o crescimento e o envelhecimento populacional, a maior urbanização, a crescente prevalência da obesidade e do sedentarismo, bem como a maior sobrevida de pacientes com DM. No ano de 2015, por exemplo, dados da *International Diabetes Federation* (IDF) demonstraram que cerca de 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade vivia com diabetes *mellitus*, número que já passou para 9,3% no ano de 2019. Atualmente, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) corresponde a cerca de 90-95% de todos os casos de DM. Por sofrer forte influência do estilo de vida, em particular do padrão alimentar, que interage com uma provável suscetibilidade genética, essa patologia acomete, principalmente, indivíduos a partir da quarta década de vida, sendo que, no Brasil, a maioria dos pacientes possui entre 60 e 69 anos de idade. Contudo, mesmo sendo uma doença de extrema relevância, estudos analíticos de base populacional relacionados ao DM, com representatividade nacional, são, ainda, escassos (SBD, 2019).

Uma complicação grave que pode ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 é a cetoacidose diabética (CAD), tema central do caso clínico proposto para discussão neste capítulo. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, a CAD é mais comum em pacientes com DM1, mas a incidência desse distúrbio tem aumentado em pacientes com DM2, o que pode ser observado pela grande quantidade de relatos de casos de CAD em indivíduos com DM2 publicados na literatura. A CAD está presente em cerca de 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1 e é a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com essa patologia. Antes do advento da insulina, a taxa de mortalidade da CAD oscilava em torno de 90%. No entanto, com a evolução de todo o arsenal terapêutico, como antibioticoterapia, a ênfase no processo de hidratação, o controle eletrolítico e o uso de insulina regular, essa taxa foi reduzida para aproximadamente 10%, sendo que, em centros de excelência no tratamento de CAD, a mortalidade geral é inferior a 1%. A principal causa de morte por CAD é o edema cerebral, uma complicação rara e grave que possui uma taxa de mortalidade de aproximadamente 30% (SBD, 2019).

Diante do exposto e considerando a gravidade desse quadro, compreender a etiopatogenia da cetoacidose diabética, bem como os principais sinais e sintomas e exames laboratoriais que sugerem o diagnóstico dessa patologia, é de suma importância para que se estabeleça as condutas terapêuticas ideais o mais rapidamente possível, diminuindo, assim, a letalidade desse distúrbio.

11 – CLÍNICA

11.1 – Diagnóstico

Na Figura 6 estão descritos os critérios para diagnóstico de CAD.

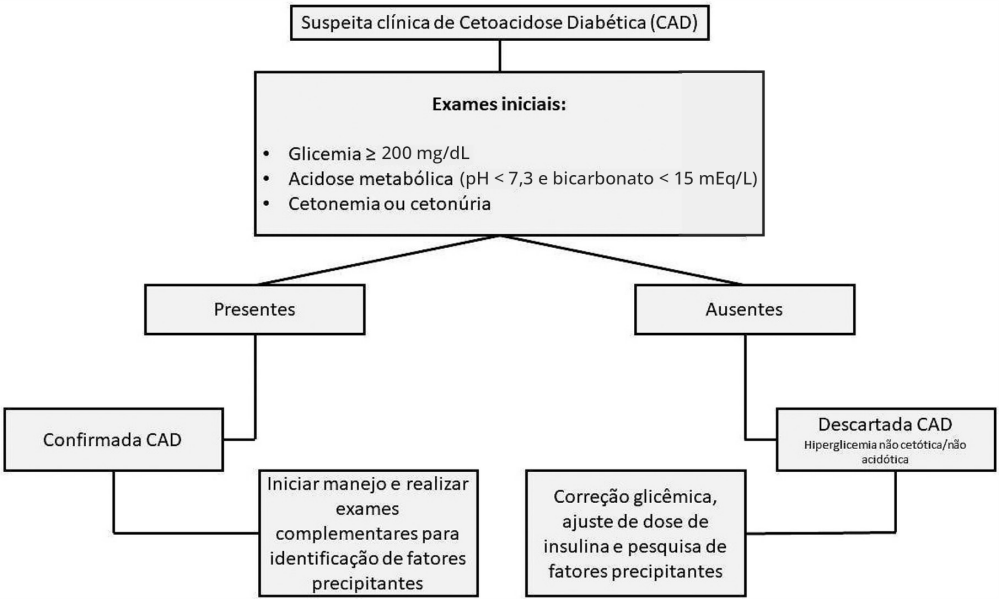


Figura 6: Critérios para diagnóstico de CAD
Fonte: elaboração própria (2023).

11.2 – Tratamento

A cetoacidose diabética pode ser classificada, quanto à gravidade, em leve, moderada ou grave. Para isso, utiliza-se critérios como bicarbonato sérico (mEq/L), pressão arterial, ânion *gap*, excesso de base e osmolaridade sérica. Independentemente da classificação, em todos os casos de CAD a conduta terapêutica se baseia, geralmente, em hidratação, insulinoterapia e correção de

possíveis anormalidades hidroeletrolíticas e outras complicações que vierem a surgir durante o tratamento, como hipoglicemia, que pode ser resultado da administração excessiva de insulina, hipocalemia, que pode ser decorrente da terapia com insulina e do tratamento da acidose com bicarbonato, e , por fim, hiperglicemia, que pode ocorrer na transição entre insulinoterapia endovenosa para subcutânea (BARONE *et al*., 2007).

12 – REFERÊNCIAS

BARBOSA, A. P.; SZTAJNBOK, J. Distúrbios hidroeletrolíticos. **Jornal de pediatria**, v. 75, Supl 2, p. S223, 1999. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/261025728_Disturbios_hidroeletroliticos_Fluid_and_electrolyte_disorders>. Acesso em: 03 de mai. 2021.

BARONE, B. *et al*. Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v51n9/03.pdf>. Acesso em: 03 de mai. 2021.

BÉRTOLO, M. B. *et al.* **Hiperuricemia e gota**: experiência em hemodialisados. 1992. 71p. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1992. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/310427/1/Bertolo_Manoel Barros_M.pdf>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

BOSCARIOL, R. *et al*. Diabetes mellitus tipo 2: educação, prática de exercícios e dieta no controle glicêmico. Revista Saúde em Foco, v. 10, 2018. Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/016_DIABETES_MELLITUS_TIPO_2_EDUCA%C3%87%C3%83O.pdf>. Acesso em: 05 de mai. 2021.

CARLOTTI, A. P. C. P. Abordagem clínica dos distúrbios do equilíbrio ácido-base. **Medicina** (Ribeirão Preto Online), v. 45, n. 2, p. 244-262, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47601>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

FARIA, D. K.; MENDES, M. E.; SUMITA, N. M. A medida da osmolalidade sérica e sua aplicação na prática clínica e laboratorial: revisão da literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 1, p. 38-45, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442017000100038&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 05 de mai. 2021.

FERREIRA, L. T. *et al*. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, 2011. Disponível em: <https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/59>. Acesso em: 05 de mai. 2021.

MOTTA, V. T. **Bioquímica**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Medbook, 2011.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica Para o Laboratório**: Princípios e Interpretações. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009.

LAGUNA NETO, D.; PIRES, A. C. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes *mellitus*. Aspectos atuais. **Rev Bras Med**, v. 8, n. 3, p. 246-53, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a011.pdf>. Acesso em: 04 de mai. 2021.

VIEIRA NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 36, n. 2/4, p. 325-337, 2003.

ROCHA, P. N. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 248-260, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002011000200022&script=sci_arttext>. Acesso em: 04 de mai. 2021.

SALGADO, P. P. C. A. *et al*. **Fisiopatologia da nefropatia diabética**. 2004. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1490>. Acesso em: 04 de mai. 2021.

SILVA, I. F. S. da. **Adesão ao tratamento em adolescentes com diabetes Tipo 1**: dois estudos de caso. 2011. Dissertação (Área: Psicologia) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/10822/1/Dissertacao_AdesaoTratamentoAdolescentes.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2021.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 05 de mai. 2021.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3935/393541937005.pdf>. Acesso em: 05 de mai. 2021.

TÁVORA, N. Y. O. **Cetoacidose Diabética**. 2010. Disponível em: <http://www.studylibpt.com/doc/1152945/cetoacidose-diabetica>. Acesso em: 06 de mai. 2021.

TEIXEIRA, A. *et al*. Hipertonia Plasmática na Criança. **Acta Med Port**, v. 23, p. 455-464, 2010.

TOY, E. C. *et al.* **Casos clínicos em Bioquímica**. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

INFORMAÇÕES DOS AUTORES

Alisson Rafael de Oliveira Pereira



Aluno de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.2, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA) e monitor da disciplina Bases Morfofisiológicas I no Departamento de Medicina (DME/UFLA).

Álvaro Eduardo Alves



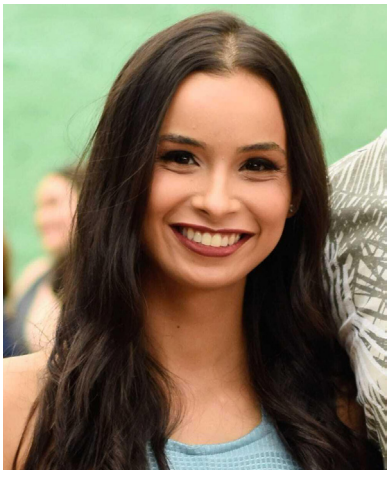
Aluno de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.2, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA) e monitor da disciplina Bases Metabólicas e Bioquímica no Departamento de Medicina (DME/UFLA).

Brenda Araújo Salvador Vidal



Aluna de graduação da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Lavras - UFLA, com início em 2018.1. Monitora, por um ano, da disciplina de Bases Metabólicas e Bioquímicas e membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Bruna Laíne Costa



Aluna de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.1, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Emilly Mões Oliveira



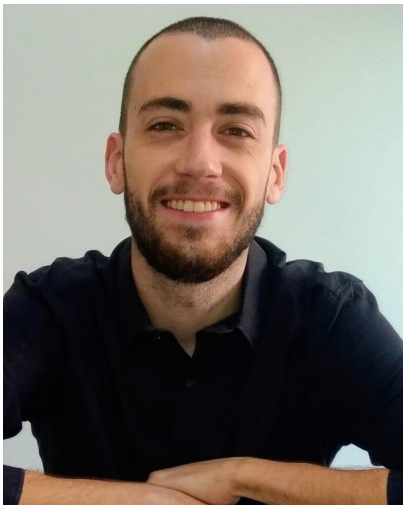
Aluna de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.1. Membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA) desde 2020.

Júlia Helena Carvalho de Lima



Aluna de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.1. Membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Lucas Abreu Dias



Aluno de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.2, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD$^+$/UFLA).

Caio Eduardo de Carvalho



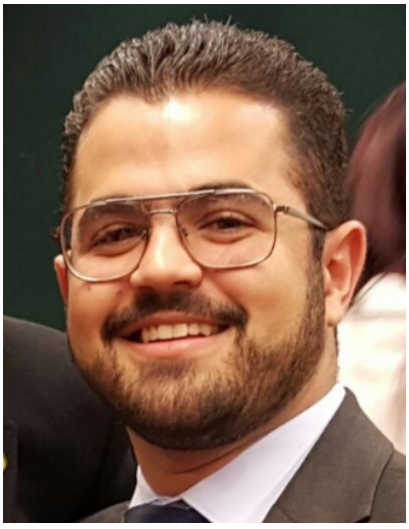
Graduando do 11º período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Lavras – UFLA. Monitor, por um ano, da disciplina de Bases Metabólicas e Bioquímicas e membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD$^+$/UFLA).

Gabriel Augusto Nava Taveira



Aluno de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.2, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Rafael Faria de Souza



Bacharel em Direito pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), aluno de graduação em Medicina na Universidade Federal de Lavras (UFLA), com início em 2019.2, membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Ana Karen Alves



Aluna de graduação da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Lavras - UFLA, com início em 2018.1. Monitora, por um ano, da disciplina de Bases Metabólicas e Bioquímicas e membro do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

Chrystian Araujo Pereira



Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela UFJF (2001) e especialização em Farmacologia pela UFLA (2004). Mestre (2007) e Doutor (2010) em Ciências pela UFLA. Atuação no ensino e produção de materiais didáticos alternativos na área de Bioquímica e Metabolismo. Professor Associado III - Disciplina de Bases Metabólicas e Bioquímicas do curso de Medicina da Universidade Federal de Lavras (DME/FCS/UFLA). Coordenador do Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD^+/UFLA).

9 788581 271736

Dado o cenário de necessidade de inovação e busca por alternativas didáticas, o livro didático "BIOQUÍMICA em casos clínicos" traz uma abordagem de conteúdos teóricos contextualizados e multidisciplinares (Bioquímica Básica, Bioquímica Metabólica e Bioquímica Clínica) para otimização do aprendizado em disciplinas de cursos de Graduação e programas de Pós-Graduação da área de Saúde.

Adicionalmente, levando em conta o processo ensino-aprendizagem na área da Saúde e a abordagem do conteúdo em casos clínicos, o livro apresenta a possibilidade de contextualização da teoria, simulando um cenário mais próximo da realidade do exercício profissional.

Finalmente, cabe ressaltar que o livro "BIOQUÍMICA em casos clínicos" é um dos frutos das atividades desenvolvidas pelo Núcleo de Alternativas Didáticas (NAD+/UFLA).

Núcleo de Alternativas Didáticas

NAD+