



RSAL / MAIO - AGOSTO / 2017 / N.º 45

# REVISTA DE SAÚDE AMATO LUSITANO





Unidade Local de Saúde  
de Castelo Branco, EPE



REVISTA DE SAÚDE

AMATO  
LUSITANO



# AMATO LUSITANO

R E V I S T A D E S A Ú D E

## PROPRIEDADE

Unidade Local de Saúde de Castelo Branco  
Anotada no Instituto da Comunicação Social  
Depósito Legal - 105483/96  
eISSN - 2182-2603  
Latindex - Revista de Saúde Amato Lusitano 5057

## CONTACTOS

Av. Pedro Álvares Cabral 6000-085 Castelo Branco  
revsaude.amatolusitano@gmail.com  
272 000 245 (Alexandra Almeida)

## CONSELHO CIENTÍFICO

Prof. Doutor Alves de Moura (Medicina Interna)  
Prof. Doutor Alberto Barros (Genética)  
Prof. Doutor Artur Paiva (Cuidados Intensivos)  
Prof. Doutor Daniel Serrão (Ética)  
Prof. Doutor Filipe Caseiro Alves (Imagiologia)  
Prof. Doutor Guilherme Tralhão (Cirurgia)  
Prof. Doutor Massano Cardoso (Epid./Med. Preventiva)  
Prof. Doutor Nascimento Costa (Medicina Interna)  
Prof. Doutora Paula Sapeta (Enf. Médico Cirúrgica/Cuidados Paliativos)  
Prof. Doutor Rui Marinho (Hepatologia)  
Prof. Doutor Sérgio Deodato (Direito da Saúde)  
Dra. Almerinda Silva (Pediatria)  
Dra. Ângela Trindade (Enfermagem Saúde Materno-Infantil)  
Dr. António João (Gestão de Serviços de Saúde)  
Dr. António Lourenço Marques (Cuidados Paliativos)  
Dra. Arnandina Loureiro (Cirurgia Geral)  
Dr. Augusto Lourenço (Cirurgia Geral)  
Dra. Beatriz Craveiro Lopes (Dor)  
Dr. Carlos Gomes (Saúde Mental)  
Dr. Carlos Maia (Enfermagem Reabilitação)  
Dra. Emília Bengala (Enfermagem Saúde Infantil)  
Dr. Ernesto Rocha (Nefrologia)  
Dra. Helena Garcia (Anatomia Patológica)  
Dr. João Fonseca (Urologia)  
Dr. João Frederico (Cuidados Intensivos)  
Dr. João Morais (Cardiologia)  
Dr. Vieira Pires (Medicina Geral e Familiar)  
Dr. Pedro Henriques (Medicina Interna)  
Dr. Reis Pereira (Medicina Interna)  
Dra. Rute Crisóstomo (Fisioterapia)  
Dr. Sanches Pires (Medicina Geral e Familiar)  
Dra. Sandra Queimado (Farmácia)  
Dr. Sérgio Barroso (Oncologia)

## DIRECTOR

Dr. António Banhudo

## SUB DIRECTOR

Dr. Pedro Silva Vaz

## CONSELHO EDITORIAL

Dr. António Gouveia  
Prof. Doutora Assunção Vaz Patto  
Prof. Doutor Carlos Almeida  
Dra. Isabel Duque  
Dra. Maria Eugénia André  
Prof. Doutor Manuel Nunes

## CONSELHO REDACTORIAL

Dra. Ana Caldeira  
Enf. André Mendes  
Dr. Carlos Lozoya  
Dra. Gina Melo  
Dr. Joaquim Serrasqueiro  
Dr. Jorge Monteiro  
Dra. Rita Crisóstomo  
Dra. Rita Resende  
Dra. Rosa Silva  
Dr. Rui Alves Filipe  
Dr. Rui Sousa



# ÍNDICE

## **ARTIGO ORIGINAL - PÁG. 6 À PÁG. 13**

A IMUNOHISTOQUÍMICA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

THE IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

## **ARTIGO ORIGINAL - PÁG. 14 À PÁG. 19**

MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DO INTERVALO POST-MORTEM (IPM)

METHODS FOR DETERMINATION OF POST-MORTEM INTERVAL (PMI)

## **CASO CLÍNICO - PÁG. 20 À PÁG. 23**

A DOR INFLAMATÓRIA - A PROPÓSITO DE UM CASO DE ATRITE GOTOSA

INFLAMMATORY PAIN - ABOUT A CLINICAL CASE OF GOUT

## **CASO CLÍNICO - PÁG. 24 À PÁG. 27**

HIPOTIROIDISMO: DO MIXEDEMA AO COMA

HYPOTHYROIDISM: FROM MYXEDEMA TO COMA

## **IMAGENS EM MEDICINA- PÁG. 28 À PÁG. 29**

LEIOMIOMA DO CÓLON: LOCALIZAÇÃO INCOMUM DE TUMOR MESENQUIMATOSO GASTROINTESTINAL





AMATO LUSITANO  
REVISTA DE SAÚDE



# A IMUNOHISTOQUÍMICA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

The immunohistochemistry in the Diagnosis of Alzheimer's Disease

TIAGO BONACHO<sup>1</sup>, FRANCISCO JOSÉ BARBAS RODRIGUES<sup>2,3,4,5</sup>

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e a causa mais comum de demência. Caracteriza-se pela deposição cerebral de novos neurofibrilares e placas neuríticas que levam a uma diminuição das capacidades cognitivas. Um diagnóstico definitivo apenas pode ser obtido através de uma exame neuropatológico post-mortem, no qual a maioria dos patologistas utiliza colorações argênticas para identificar placas neuríticas e novos neurofibrilares. Contudo, a imunohistoquímica poderá ser também uma ferramenta útil, não só na visualização destes dois achados, como também em diversos biomarcadores. Neste trabalho abordaram-se alguns marcadores passíveis de serem identificados por técnicas imunohistoquímicas tais como a ubiquitina, o recetor ErbB4, a proteína associada a recetores (RAP), as proteínas CD68, HLA classe II e GFAP associadas à neuroinflamação, a enzima APE1/Ref-1, o péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) e a proteína tau hiperfosforilada (HP $\tau$ ) em amostras corticais e na retina de um novo modelo animal (*Octodon degus*). Os objetivos foram a realização de uma revisão sobre os biomarcadores supracitados, uma comparação entre a principal técnica histológica utilizada no diagnóstico post-mortem e um dos biomarcadores imunohistoquímicos, a comparação entre a precisão de exames a amostras autópticas e biópticas, assim como em relação aos diagnósticos clínicos e radiológicos. Os resultados da ubiquitina foram consistentes e reprodutíveis. Este método poderá ser uma alternativa futura às tecnicamente exigentes impregnações argênticas. O recetor ErbB4 apresentou diferenças regionais no hipocampo e uma distribuição alterada em pacientes com DA. A proteína RAP mostrou-se reduzida no córtex de pacientes com DA em relação a pacientes não afetados. Verificou-se que a atividade da micróglia e de astrócitos diminui ao longo do tempo, o que sugere que a relação entre a neuroinflamação e a DA é mais forte em

## ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. It is characterized by cerebral deposition of neurofibrillary tangles and neuritic plaques that lead to a reduction of cognitive abilities. A definitive diagnosis can only be obtained by a post-mortem neuropathological examination, in which most pathologists use silver impregnation stains to identify neuritic plaques and neurofibrillary tangles. However, immunohistochemistry may be a useful tool, not only in the recognition of these two findings, but also in several biomarkers. The present work deals with some biomarkers that can be identified by immunohistochemical techniques, such as ubiquitin, ErbB4 receptor, receptor-associated protein (RAP), proteins CD68, GFAP and HLA class II associated with neuroinflammation, APE1/Ref-1 enzyme,  $\beta$ -amyloid peptide (A $\beta$ ) and hyperphosphorylated tau protein (HP $\tau$ ) in cortical samples and retina of a new animal model (*Octodon degus*). Goals were to do a brief review on the abovementioned biomarkers, a comparison between the principal histologic technique used in post-mortem diagnosis and one of the immunohistochemical biomarkers, a precision comparison between autopsy and biopsy samples, as well as in clinical and radiological diagnosis. Ubiquitin results were consistent and reproducible. This method can be a future alternative to the technically demanding silver impregnation stains. ErbB4 receptor showed regional differences in hippocampus and an altered distribution in patients with DA. RAP protein was reduced in DA patient's cortex in contrast to non-affected individuals. Astrocytes and microglia activity reduces with time, which suggests that neuroinflammation and AD relation is stronger in

1. ESTUDANTE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS LABORATORIAIS

2. LICENCIADO EM ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA

3. MESTRE EM VIROLOGIA

4. DOUTOR EM SAÚDE PÚBLICA

5. DOUTOR EM MICROBIOLOGIA

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DR. LOPES DIAS, INSTITUTO POLITÉCNICO DE CASTELO BRANCO



casos de idades relativamente mais jovens. A enzima APE1/Ref-1 revelou uma clara distinção entre indivíduos afetados e não afetados, demonstrando que a sua presença está associada ao aumento do dano oxidativo na DA. Para estudos futuros de DA esporádica, o *Octodon degus* mostrou ser um modelo animal bastante promissor. A especificidade e sensibilidade da HP $\tau$  e A $\beta$  em amostras biópticas não se encontrou acima do limiar requerido para serem considerados biomarcadores e a concordância entre resultados de amostras biópticas e autópticas revelou-se inconclusiva e inconstante. Apesar da elevada percentagem de especificidade e sensibilidade dos diagnósticos clínicos e radiológicos, um diagnóstico definitivo apenas pode ser obtido através de um exame histopatológico cerebral post-mortem, e as técnicas imunohistoquímicas revelaram resultados bastante satisfatórios.

**Palavras-chave:** Alzheimer, Imunohistoquímica, Diagnóstico, Autópsia, Biópsia

younger cases. APE1/Ref-1 enzyme showed a clear distinction between affected and non-affected individuals, indicating that their presence is associated with oxidative damage in AD. For future studies of sporadic AD, *Octodon degus* proved to be a very promising animal model. HP $\tau$  e A $\beta$  specificity and sensibility in bioptic samples wasn't above the required threshold to be considered a biomarker and concordance between results of bioptic and autoptic samples were inconclusive and fickle. Despite the high percentage of specificity and sensitivity of clinical and radiological diagnosis, a definitive diagnosis can only be obtained from a brain postmortem histopathological examination, and immunohistochemical techniques revealed very satisfying results.

**Key-words:** Alzheimer, Immunohistochemistry, Diagnosis, Autopsy, Biopsy

Autor Correspondente:

Francisco José Barbas Rodrigues: francisobrodrigues@ipcb.pt

RECEBIDO: 01.01.2017 / ACEITE: 02.08.2017

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e a causa mais comum de demência<sup>(1)</sup>. Ocorre uma diminuição global das capacidades cognitivas, verificando-se uma perda progressiva da memória, da capacidade de orientação e de raciocínio<sup>(2)</sup>. Caracteriza-se pela presença de novos neurofibrilares (proteína tau hiperfosforilada) e placas neuríticas (péptidos  $\alpha$ -amiloides) no cérebro de indivíduos afetados<sup>(3)</sup>. Estudos demonstram que o declínio intelectual está correlacionado com a densidade destes achados e acredita-se que a sua formação e deposição resulta na destruição de corpos celulares, dendritos e sinapses, levando a um dano severo na neurotransmissão e a uma diminuição das capacidades cognitivas<sup>(2)</sup>.

Para além da forma esporádica (mais comum em 95% dos casos)<sup>(4)</sup>, a DA está também associada a fatores genéticos de risco, como a presença do alelo da apolipoproteína E4, mutações nos genes codificantes das presenilinas e na proteína precursora  $\alpha$ -amiloide. Assim, e uma vez que um diagnóstico definitivo apenas pode ser obtido através de um exame histopatológico cerebral post-mortem, a requisição de uma autópsia é frequente por familiares<sup>(5)</sup>.

Atualmente, o diagnóstico da DA baseia-se em fatores como a história clínica do paciente, exames físicos e neu-

rológicos, exames laboratoriais, exames especializados (raios x, tomografia computadorizada, ressonância magnética) ou avaliações neuropsicológicas. Contudo, não existe um único método capaz de, por si só, diagnosticar definitivamente a DA<sup>(6)</sup>.

No diagnóstico neuropatológico, a maioria dos patologistas utiliza colorações argênticas para identificar placas neuríticas e novos neurofibrilares<sup>(5)</sup>. Porém, a imunohistoquímica poderá ser também uma ferramenta útil, não só na visualização destes dois achados, como também em diversos biomarcadores. As técnicas imunohistoquímicas têm vindo a ser utilizadas desde meados dos anos 40 em diversos campos com o propósito de detetar moléculas em tecidos e células, sendo usados anticorpos devido à sua capacidade de ligação específica a moléculas alvo. Estes, poderão encontrar-se acoplados a diversos corantes ou enzimas, permitindo a visualização microscópica das estruturas coradas<sup>(7)</sup>.

O presente trabalho aborda alguns biomarcadores passíveis de serem identificados por técnicas imunohistoquímicas, tais como: Ubiquitina; Recetor ErbB4; Proteína associada a recetores (RAP); Proteínas CD68, HLA classe II e GFAP associadas à neuroinflamação; Enzima APE1/Ref-1.; Péptido  $\alpha$ -amiloide (A $\beta$ ) e a proteína tau hiperfosforilada (HP $\tau$ ) em biópsias corticais; A $\beta$  e HP $\tau$  na retina de um novo modelo animal (*Octodon degus*).

A ubiquitina consiste numa pequena proteína que marca proteínas danificadas para serem degradadas pelo proteassoma, acumulando-se em placas neuríticas e nos velos neurofibrilares<sup>(5)</sup>.

O recetor ErbB pertence a uma família de recetores transmembranares tirosina quinase estimulada pela neuregulina 1 (NRG1). A NRG1 participa em numerosos processos do desenvolvimento neuronal e está envolvida na diferenciação de células nervosas e na formação de sinapses. Pensa-se que o recetor ErbB4 seja o principal mediador das funções da NRG1 no cérebro e que possa estar alterado no hipocampo durante a progressão da DA<sup>(2)</sup>.

A proteína acoplada a recetores (RAP) pertence a uma família de proteínas GTPase e desempenha um papel de chaperona em relação ao recetor da lipoproteína de baixa densidade (LRP). Este por sua vez trata-se de uma proteína de membrana que se liga à proteína precursora amiloide (APP). Uma vez que a proteína RAP tem a capacidade de modular as funções do LRP, pensa-se que poderá desempenhar um papel na passagem transmembranar da APP e na sua conversão em péptidos A $\beta$ <sup>(8)</sup>.

As placas neuríticas encontram-se associadas a respostas inflamatórias. Sugere-se que a neuroinflamação (particularmente a ativação da microglia) desempenhe um papel crucial na fase inicial da DA. Quando crónica, poderá levar a uma produção de citocinas pro-inflamatórias, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio que irão exacerbar a deposição A $\beta$  e induzir uma disfunção neuronal. Para a identificação de astrócitos e micrógliia (indicativos de resposta inflamatória), Hoozemans et al. utilizou anticorpos CR3/43 (antigénio HLA classe II), GFAP (antigénio GFAP) e KP1 (antigénio CD68). Para a identificação de A $\beta$  e de HP $\tau$  foram utilizados anticorpos AT8 e A $\beta$ 1-17, respetivamente<sup>(9)</sup>.

O stress oxidativo é uma característica comum em várias patologias neurológicas, na qual existe a produção de espécies reativas de oxigénio. Estas espécies reativas podem oxidar e danificar macromoléculas como proteínas, lípidos ou DNA. Pensa-se que o dano no DNA pode promover a morte neuronal em doenças neurodegenerativas. Um importante mecanismo de correção do DNA danificado é a via de Reparação de Excisão de Bases, sendo uma das suas principais enzimas a apurínica apirimidinica endonuclease/fator efetor redox 1 (APE1/Ref-1)<sup>(10)</sup>.

Dado o facto de se presumir que os agregados A $\beta$  se formam numa fase inicial da doença, Rummukainen et

al. efetuou um estudo preditivo em biópsias do córtex cerebral. As biópsias retiradas durante cirurgias ou procedimentos de diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal (HPN) permitiram a realização de estudos relacionados com a DA. A HPN trata-se de uma patologia neurodegenerativa que pode levar à demência e que apresenta lesões similares à DA<sup>(11)</sup>.

Estudos recentes mostram que a retina sofre também alterações patológicas durante o desenvolvimento da DA. Tal ocorrência poderá dever-se à expansão neurodegenerativa ao longo do SNC, uma vez que a retina é uma extensão neuronal do cérebro. Visto que os modelos transgénicos de ratos utilizados comumente não conseguem mimetizar a DA esporádica, considerou-se recentemente a espécie *Octodon degus* como um possível modelo. Esta espécie acumula HP $\tau$  e A $\beta$  no cérebro e as suas faculdades cognitivas diminuem com o envelhecimento<sup>(4)</sup>.

Os objetivos deste trabalho passaram pela realização de uma revisão sobre alguns biomarcadores envolvidos na neuropatologia da DA, uma comparação entre a principal técnica histológica utilizada no diagnóstico post-mortem da DA e um dos biomarcadores imunohistoquímicos, uma comparação entre a precisão de exames a amostras autópticas e biópticas, assim como em relação aos diagnósticos clínicos e radiológicos efetuados atualmente.

## MÉTODOS

O presente trabalho de revisão foi concretizado com recurso às bases de artigos científicos *Pubmed* e *B-on*, utilizando-se combinações das seguintes palavras: doença de alzheimer, imunohistoquímica, diagnóstico, autópsia, biópsia, ubiquitina, recetor ErbB4, proteína RAP, neuroinflamação, CD68, HLA classe II, GFAP, stress oxidativo, enzima APE1/Ref-1, péptido A $\beta$ , proteína HP $\tau$ , *Octodon degus*, diagnóstico clínico, diagnóstico radiológico, líquido cefalorraquidiano. Foram escolhidos artigos científicos de revisão e originais dentro do intervalo temporal de 14 de março a 11 de abril de 2016.

## DADOS RECOLHIDOS

### A ubiquitina como biomarcador

No estudo de Chu et al. as 16 amostras cerebrais foram diagnosticadas por um neuropatologista com base em colorações de hematoxilina e eosina, vermelho do Congo e impregnações de prata. Efetuaram-se os procedimentos imunohistoquímicos de rotina utilizando-se um





anticorpo primário policlonal pré-diluído e um anticorpo secundário conjugado com biotina. As imunomarcações foram analisadas por quatro patologistas com diferentes graus de experiência e categorizadas segundo os critérios do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) e do estadiamento de Braak. As placas neuríticas e os novelos neurofibrilares foram facilmente visualizados (Fig. 1). Foi alcançada uma classificação mais precisa de cada caso independentemente da experiência do patologista. Quando aplicados os critérios do CERAD, a percentagem de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foi de 92.5%, 97%, 98% e 89%, respetivamente. No caso do estadiamento de Braak, os valores obtidos foram mais variáveis, verificando-se uma correta categorização em 56-73% dos casos<sup>(5)</sup> (Fig 1)

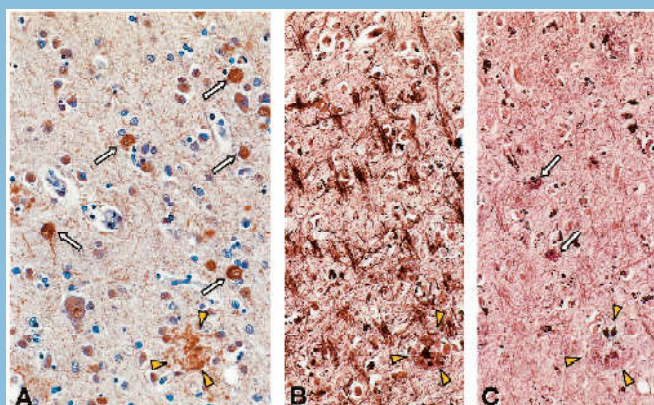


Figura 1 - A, Imunocoloração da ubiquitina com diversos novelos no córtex visual primário (setas) e uma placa (pontas de setas). B, Impregnação argêntica da mesma região do córtex visual primário, sendo apenas visível uma placa (pontas de setas); os novelos encontram-se obscurecidos por fibras. C, Impregnação argêntica do córtex visual de associação com um fundo mais "limpo" que o anterior. A visualização de placas (pontas de setas) e novelos (setas) continua mais difícil comparativamente com a coloração em A

### O recetor ErbB4 como biomarcador

O estudo de Woo et al analisou 15 cérebros com DA e 5 sem patologia. A imunohistoquímica foi efetuada pelo método biotina-avidina. Realizou-se uma coloração TUNEL de modo a avaliar a apoptose celular.

Nas áreas do hipocampo de amostras patológicas, o número de neurónios TUNEL-positivos verificou-se aumentado comparativamente ao grupo controlo, particularmente na área CA1 de amostras em estadios iniciais. A intensidade da imunoreatividade apresentada pelo ErbB4 foi superior em neurónios da zona CA2 do que em zonas

CA1 e CA3 de amostras controlo. Amostras de pacientes com DA em estadio inicial revelaram uma imunoreatividade aumentada em células apoptóticas da zona CA2. Numa fase avançada, a intensidade foi também superior na zona CA2. A densidade das células granulares ErbB4-positivas do giro dentado verificou-se gradualmente aumentada consoante a progressão da patologia em cérebros afetados<sup>(2)</sup> (Fig.2).

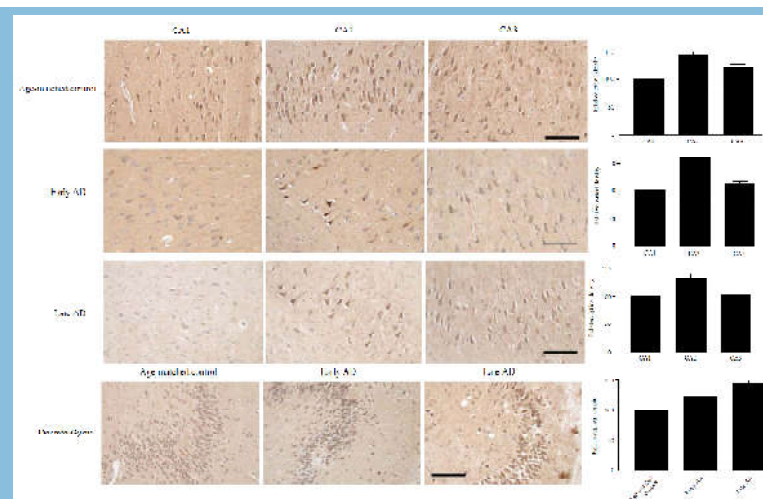


Figura 2 - Expressão do recetor ErbB4 nas zonas CA1, CA2, CA3 e Giro Dentado em amostras de controlo, de estadio inicial e de estadio avançado. Amplificação: x200

### A proteína RAP como biomarcador

O estudo de Provias et al. examinou 10 cérebros de pacientes com DA e 10 sem sintomatologia de demência. A técnica imunohistoquímica utilizou um anticorpo monoclonal de rato (diluição 1:200). Avaliou-se a intensidade da coloração com recurso a uma escala de 0 a 4+. Quanto ao grupo de controlo, verificou-se uma forte expressão cortical RAP em neurónios e células da glia. Observou-se positividade em células endoteliais de alguns capilares (Fig.3).

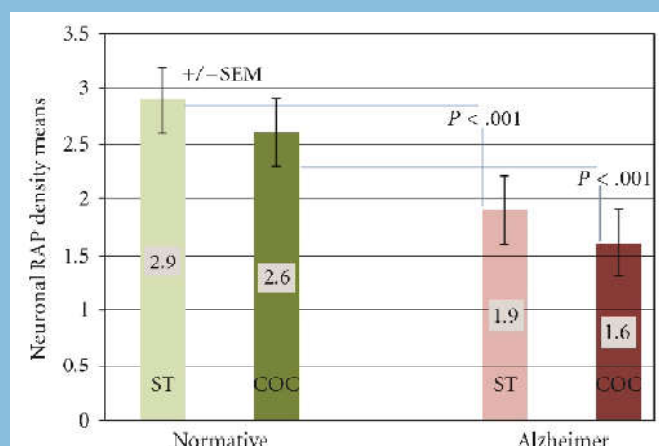
Em casos com DA, a positividade cortical esteve presente de igual forma como em amostras de controlo, embora menos intensa. Atribuiu-se um valor qualitativo médio em relação à densidade RAP de 2.9 e 2.6 para a área do córtex temporal superior (ST) e do córtex occipital (COC), respetivamente, em amostras sem patologia. Atribuiu-se um valor de 1.9 e 1.5, para as mesmas áreas, em amostras com DA (Fig.4). Verificaram-se diferenças significativas entre ambas as condições nas regiões ST e COC. Contudo, estas duas áreas demonstraram diferenças reduzidas entre si. A intensidade da marcação RAP foi tam-



**Figura 3** – A, Reação positiva RAP em células corticais de um cérebro não afetado. Amplificação: x100. B, Reação positiva RAP em células corticais de um cérebro com DA. Ausência de coloração em capilares (setas). Amplificação: x100. C Reação positiva RAP em células endoteliais de capilares de um cérebro não afetado. Amplificação: x400

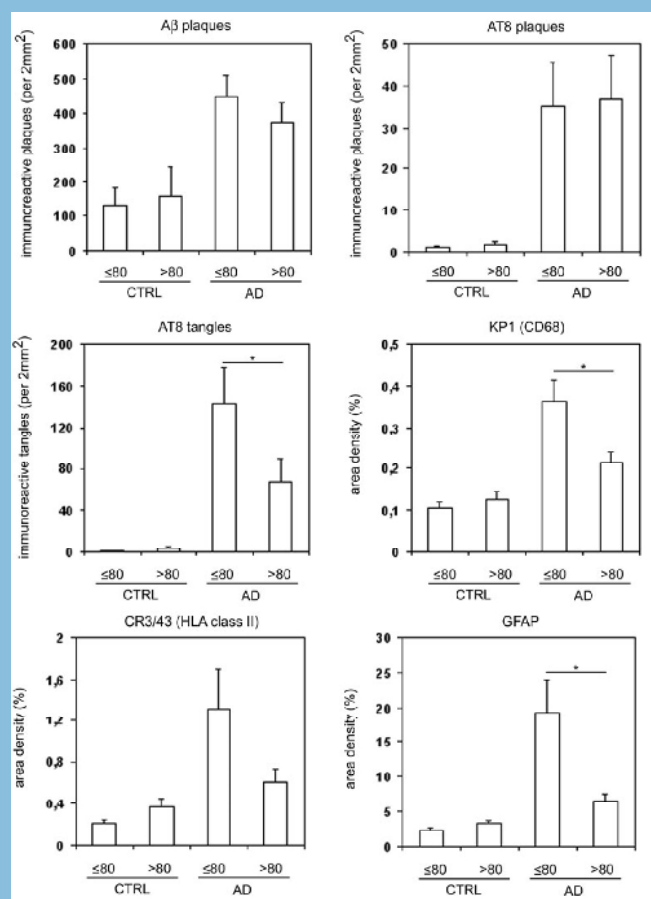
bém inferior em capilares de amostras com DA (Fig. 4) 3.4) CD68, HLA classe II e GFAP na neuroinflamação Hoozemans et al. utilizou 38 amostras cerebrais (19 com DA e 19 de controlo). Determinou-se o número de placas A $\beta$  imunorreativas e o número de placas e novos AT8 positivos. Para todos os biomarcadores verificaram-se diferenças significativas entre o grupo de controlo e os casos de DA com idades inferiores e superiores a 80 anos (Fig.5).

Observaram-se diferenças significativas em novos AT8 positivos, KP1 e GFAP entre pacientes com DA de idades



**Figura 4** – Resultados obtidos segundo a intensidade da reação positiva RAP nas regiões ST e COC entre amostras com DA e não afetadas

inferiores e superiores a 80 anos. Esta informação poderá indicar que, ao contrário das deposições A $\beta$  e de placas AT8 positivas, a existência de novos, microglia e astrócitos é inferior em idades mais avançadas (>80anos). Verificou-se uma imunorreação mais elevada de células da microglia e de astrócitos em casos de DA mais jovens (<80 anos). A marcação de KP1, CR3/43 e GFAP diminuiu



**Figura 5** – Valores da imunoreatividade de placas A $\beta$ , novos AT8, placas AT8 (número/2mm<sup>2</sup>), células KP1 (CD8), CR3/43 (HLA classe II) e GFAP (percentagem) em amostras de controlo e com DA, de indivíduos com idades inferiores e superiores a 80 anos. \* Representa diferenças significativas

rapidamente com a progressão da idade em casos patológicos, contrariamente aos casos de controlo, o que indica que a presença e atividade da microglia e de astrócitos diminui ao longo do tempo, sugerindo que a



relação entre a neuroinflamação e a DA é mais forte em casos de idades relativamente mais jovens<sup>(9)</sup> (Fig. 5).

#### Aenzima APE1/Ref-1 como biomarcador

Marcon et al. utilizou três amostras do córtex frontal de pacientes com DA e três sem patologia obtidas por autópsia, três biópsias do lobo frontal direito de pacientes com DA e duas biópsias de córtex peritumoral com características histológicas normais. As técnicas imunohistoquímicas efetuaram-se segundo os procedimentos rotineiros, utilizando-se o anticorpo anti-8-hidroxiguanosina como marcador de dano oxidativo de ácidos nucleicos.

No tecido peritumoral normal observaram-se diversas áreas sem reação para a enzima APE1/Ref-1 e outras com raras células que apresentavam positividade nuclear (Fig. 6A).

Nas biópsias com DA, observou-se um elevado número de células positivas para a APE1/Ref-1 em todas as camadas corticais (Fig. 6B). Não houve imunomarcagem das estruturas  $\beta$ -amiloides ou neurofibrilares com o anticorpo anti-APE1/Ref-1. O anticorpo anti-8-hidroxiguanosina marcou o citoplasma de um vasto número de neurónios no córtex cerebral. A imunomarcagem pelos dois anticorpos mostrou que a maioria dos núcleos marcados com anti-APE1/Ref-1 pertence a neurónios com uma imunoreatividade citoplasmática para anti-8-hidroxiguanosina (Fig. 6C/D). Desta forma, verifica-se que a positividade APE1/Ref-1 está associada ao aumento do dano oxidativo.

Em amostras autópticas com DA, observaram-se várias células positivas para a APE1/Ref-1 nas camadas do córtex

cerebral e no cerebelo. Porém, os resultados foram similares em pacientes com DA e em controlos, sendo a imunoreatividade principalmente citoplasmática<sup>(10)</sup> (Fig. 6).

#### A $\beta$ e HP $\tau$ como marcadores em biópsias corticais

Entre 1991 e 2006, Rummukainen et al. avaliou 433 pacientes com suspeitas de HPN e recolheu de cada um deles uma biópsia do córtex frontal. 42 amostras apresentaram ambos os achados A $\beta$  e HP $\tau$ , 144 revelaram apenas A $\beta$  e em 247 não foi observado nenhum dos dois. Noventa e quatro pacientes desenvolveram DA. Na predição da DA, a existência de ambos A $\beta$  e HP $\tau$  foi bastante específica (98%) mas pouco sensível (36%). A existência apenas de A $\beta$  teve uma especificidade menor (69%) e uma sensibilidade maior (87%). A presença concomitante de A $\beta$  e HP $\tau$  sugere a presença ou um potencial desenvolvimento futuro de DA, a ausência de ambos exclui quase na totalidade a existência de DA, e a presença apenas de A $\beta$  indica um risco de desenvolvimento da doença mas que não deve ser considerado inevitável. Realizou-se, posteriormente, um exame neuropatológico post-mortem em 10 dos 433 pacientes. Três das amostras em que se observaram agregados A $\beta$  na biópsia, possuíam patologias associadas a A $\beta$  na autópsia. Os 10 casos revelaram patologias A $\beta$  no estudo post-mortem mesmo em casos em que nada se observou na biópsia<sup>(11)</sup>.

A $\beta$  e HP $\tau$  como marcadores na retina de *Octodon degus*  
Du et al. recolheu e separou as retinas de 46 *degus* em três grupos: “jovem”, “adulto” e “idade avançada”.

Os anticorpos anti-A $\beta$ 4G8 e anti-A $\beta$ 6E10 detetaram

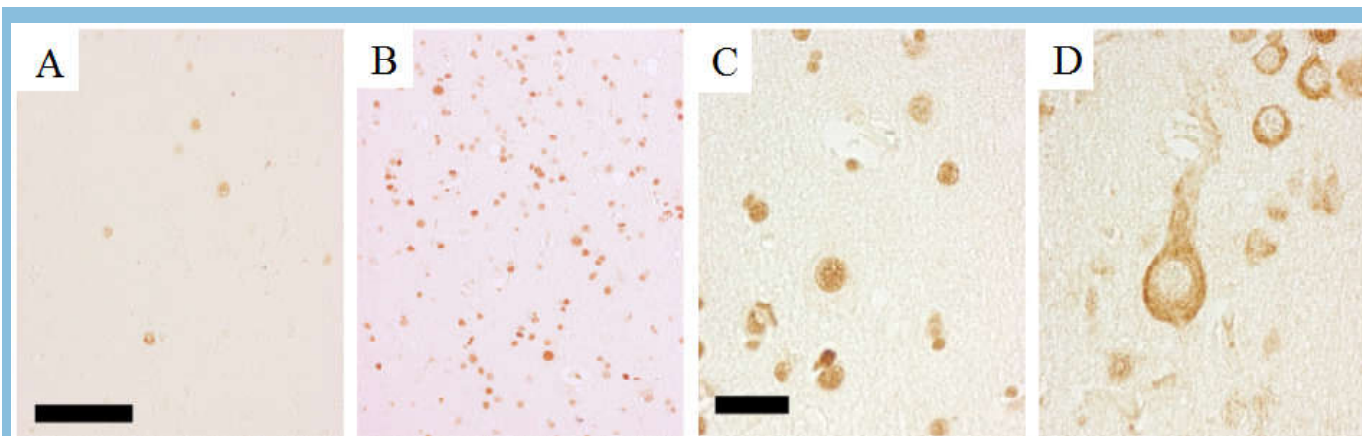


Figura 6 – A, Córtex normal com raras células marcadas a nível nuclear para APE1/Ref-1. Tamanho da barra: 100 $\mu$ m. B, Células com positividade nuclear para APE1/Ref-1 distribuídas de forma difusa por todas as camadas corticais (mesma ampliação de A). C e D, Núcleos marcados com anti-APE1/Ref-1 pertencentes a neurónios com uma imunoreatividade citoplasmática para anti-8-hidroxiguanosina (mesma ampliação). Tamanho da barra em C: 25 $\mu$ m.



péptidos A $\beta$  em alguns animais “jovens” mas a sua expressão foi superior em “adultos”. Estes foram observados nos segmentos interiores e exteriores dos fotorreceptores, na camada de fibras nervosas e na camada de células ganglionares (CCG), sendo a sua expressão superior na região central da retina do que na região periférica.

Os oligómeros-A $\beta$  foram detetados em todas as idades, mas a sua expressão foi superior em “adultos” e de “idade avançada”. Contudo, a sua marcação foi reduzida na CCG e a sua morfologia não se assemelhava a placas.

A HP $\tau$  verificou-se significativamente elevada em “adultos” na CCG<sup>(4)</sup>.

## DISCUSSÃO

A opinião dos quatro patologistas foi unânime de que as imunomarcações da ubiquitina foram mais facilmente interpretadas do que as impregnações argênticas, uma vez que o fundo cerebral não afetado se encontrava mais “limpo” e o contra-corante realçava as características da arquitetura celular. Contudo, os resultados obtidos podem variar, caso se utilizem diferentes anticorpos primários ou secundários. A variabilidade nos resultados do estadiamento Braak poderá dever-se ao facto de se tratar de um protocolo mais complexo, que depende de uma correta identificação de regiões cerebrais específicas. A imunohistoquímica dirigida à ubiquitina permitiu a patologistas inexperientes efetuar diagnósticos altamente comparáveis com os de neuropatologistas experientes<sup>(5)</sup>. O estudo de Woo et al. mostrou que a imunoreatividade do recetor ErbB4 apresenta diferenças regionais no hipocampo e que a sua distribuição se encontra alterada em pacientes com DA<sup>(2)</sup>. Porém, uma das possíveis desvantagens na determinação deste recetor é o facto de a intensidade da reação na zona CA2 não ser proporcional à progressão da doença.

No trabalho de Provias et al., em casos com DA, a positividade cortical esteve presente de igual forma como em amostras de controlo, embora menos intensa, o que indica que, a nível imunohistoquímico, existe uma redução da proteína RAP no córtex de pacientes afetados. Uma das limitações deste estudo foi o facto de não ter sido determinada e comparada a expressão da proteína RAP numa fase inicial de DA em relação a uma fase mais avançada<sup>(8)</sup>.

Hoozemans et al. demonstrou que a relação entre a neuroinflamação e a DA é mais forte em indivíduos relativamente mais jovens (<80 anos) do que em indivíduos com idades superiores a 80 anos<sup>(9)</sup>. Este facto foi tam-

bém constatado por Wojtera et al.<sup>(12)</sup>. Contudo, os resultados que obteve em relação aos marcadores da microglia HLA e CD68 foram um pouco diferentes; a diferença entre casos com DA e controlos foi nula. Tal facto poderá dever-se a um grau de neurodegeneração demasiado avançado nas suas amostras (pacientes de idades avançadas), nas quais o processo inflamatório já cessou. Desta forma, ambos os estudos realçam a importância em considerar-se a idade quando são interpretados resultados sobre biomarcadores inflamatórios na DA.

Os péptidos amiloides, oligómeros e HP $\tau$  foram detetados com maior incidência na retina de animais “adultos”. O seu padrão de expressão indica que o metabolismo da retina e o processo de envelhecimento é semelhante ao do cérebro, tornando o *degus* um modelo promissor para o estudo de biomarcadores oculares. Todavia, a ausência de placas e de novelos sugere algumas diferenças em relação à condição humana. Uma das suas desvantagens é facto de possuir uma vida bastante longa (9-10 anos), o que torna os estudos relacionados com a idade dispendiosos<sup>(4)</sup>.

Marcon et al. verificou que, em amostras biópticas, existe uma clara distinção na expressão APE1/Ref-1 entre indivíduos afetados e não afetados. Os resultados menos conclusivos em relação às amostras autópticas poderão dever-se a um dano no DNA durante a fase agónica ou a um longo intervalo post-mortem até à realização da análise. Demonstrou-se, contudo, que a positividade APE1/Ref-1 está associada ao aumento do dano oxidativo na DA<sup>(10)</sup>. No seu estudo não foi efetuado um exame neuropatológico post-mortem em pacientes que efetuaram biópsias, o que poderia ter sido benéfico para se obter um grau de comparação entre a precisão de exames em amostras biópticas e autópticas.

A especificidade e sensibilidade dos achados A $\beta$  e HP $\tau$  obtida por Rummukainen et al. não se encontrou acima do limiar requerido para serem considerados biomarcadores<sup>(11)</sup>. O autor indica que no exame neuropatológico post-mortem se verificaram em todos os 10 casos patologias A $\beta$ , não afirmando concretamente se estas patologias se trataram de DA ou de outras demências. Contudo, foram identificadas estruturas A $\beta$  na análise post-mortem que não foram visualizadas na biópsia, indicando que os exames autópticos são mais precisos e fiáveis do que amostras biópticas. Em trabalhos anteriores, Warren et al.<sup>(13)</sup> comparou os resultados obtidos de biópsias e autópsias de 10 amostras; a percentagem de concordância entre ambos foi de 40%. Porém, é necessário ter também em conta que o historial



clínico possui um papel preponderante no diagnóstico da DA, não podendo depender apenas das observações biópticas.

Para além disso, existem alguns riscos associados aos procedimentos biópticos. Ao longo do estudo, dois dos pacientes de Rummukainen et al. desenvolveram hematomas intracerebrais e um deles sofreu um Acidente Vascular Cerebral. Estas três ocorrências culminaram em morte. O autor afirma que não existiu uma relação direta com a biópsia em si, e que estas complicações teriam ocorrido independentemente da sua realização<sup>(11)</sup>.

Assim, a realização de biópsias destinadas a diagnosticar a DA em estadios iniciais poderá não ser posta em prática num futuro próximo, não só devido aos seus resultados inconstantes, mas também pelas possíveis complicações associadas. Para além disso, os métodos empregues atualmente são bastantes precisos e não acarretam riscos semelhantes. Beach et al. relata uma sensibilidade de 70,9-87% e uma especificidade de 44,3-70,8% em relação ao diagnóstico clínico<sup>(14)</sup>. Métodos radiológicos, como a ressonância magnética, possuem uma especificidade de 70-80% e uma sensibilidade de 90%<sup>(15)</sup>. A análise de biomarcadores (A $\beta$ , HP $\tau$  e  $\tau$  total) no líquido cefalorraquidiano por métodos ELISA revela uma sensibilidade >95% e uma especificidade >85%<sup>(16)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados da ubiquitina foram consistentes e reproduzíveis, podendo ser uma alternativa futura às impregnações argênticas. O recetor ErbB4 apresentou diferenças regionais no hipocampo e uma distribuição alterada em pacientes com DA. A proteína RAP mostrou-se reduzida no córtex de pacientes com DA em relação a pacientes não afetados. Verificou-se que a relação entre a neuroinflamação e a DA é mais forte em idades inferiores a 80 anos. A enzima APE1/Ref-1 revelou uma clara distinção entre indivíduos afetados e não afetados, demonstrando que a sua presença está associada ao aumento do dano oxidativo na DA. Para estudos futuros de DA esporádica, o *Octodon degus* mostrou ser um modelo animal promissor. A especificidade e sensibilidade da HP $\tau$  e A $\beta$  em amostras biópticas não se encontrou acima do limiar requerido para serem considerados biomarcadores e a concordância entre resultados de

amostras biópticas e autópticas revelou-se inconclusiva e inconstante.

Apesar da elevada percentagem de especificidade e sensibilidade dos diagnósticos clínicos e radiológicos, um diagnóstico definitivo apenas pode ser obtido através de um exame histopatológico cerebral post-mortem, e as técnicas imunohistoquímicas revelaram resultados bastante satisfatórios.

## BIBLIOGRAFIA

1. Peter J Nestor, Philip Scheltens, John R Hodges. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. Nat Med Published Online First: 1 July 2004. Doi:10.1038/nm1433.
2. Woo RS, Lee JH, Jung SS et al. An immunohistochemical study of ErbB4 receptor in Alzheimer's disease hippocampus. The Korean J Anat 2009;42:235-244.
3. Jin K, Peel AL, Mao XO et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:343-347.
4. Lucia Y Du, Lily YL Chang, Alvaro O Ardiles et al. Alzheimer's Disease-Related Protein Expression in the Retina of Octodon degus. PloS One Published Online First: 12 August 2015. Doi: 10.1371/journal.pone.0135499.
5. Chu CT, Caruso JL, Cummings TJ, Ervin J, Rosenberg C, Hulette CM. Ubiquitin immunohistochemistry as a diagnostic aid for community pathologists evaluating patients who have dementia. Mod Pathol 2000;13:420-426.
6. Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos doentes Alzheimer, 2016, <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-3-3-21-exames-utilizados-no-diagnostico-de-demencia>. Acedido em 2 de Abril de 2016.
7. Jennifer L Hellier. The Brain, the Nervous System, and their Diseases. California: Greenwood; 2015.
8. John Provias, Brian Jeynes. Immunohistochemical Detection of Receptor-Associated Protein in Normal Human Brain and Alzheimer's disease. Pathol Res Inter Published Online First: 2010. Doi:10.4061/2010/173496.
9. Hoozemans JM, Roze-muller JM, Haastert ES, Eikelenboom P, Gool WA. Neuroinflammation in Alzheimer's disease wanes with age. J Neuroinflammation 2011; 8:171.
10. Gabriella Marcon, Gianluca Tell, Lorena Perrone, Rita Garbelli, Franco Quadri-foglio, Fabrizio Tagliavini, Giorgio Giaccone. APE1/Ref-1 in Alzheimer's disease: An immunohistochemical study. Neurosci Lett Published Online First: 21 September 2009. Doi: 10.1016/j.neulet.2009.09.039.
11. Jaana Rummukainen, Anne M Koivisto, Irina Alafuzoff, Ville Leinonen. Amyloid- $\beta$  and Hyperphosphorylated Tau in the Prediction of Alzheimer's Disease. Eur Neurol Rev Published Online First 7 March 2011. Doi: 10.17925/ENR.2011.06.02.84.
12. Wojtera M, Sobow T, Kloszewska I, Liberski PP, Brown DR, Sikorska B. Expression of immunohistochemical markers on microglia in Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease: morphometric study and review of the literature. Folia Neuropathol 2012; 50: 74-84.
13. JD Warren, JM Schott, NC Fox et al. Brain biopsy in dementia. Brain Published Online First 18 May 2005. Doi: 10.1093/brain/awh543.
14. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 266-273.
15. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. Brain 2016; 139: 1211-1225.
16. Christian Humpel. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. Trends Biotechnol Published Online First January 2011. Doi: 10.1016/j.tibtech.2010.09.007.

# MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DO INTERVALO POST-MORTEM(IPM)

## Methods for determination of post-mortem interval (PMI)

ANA SOFIA MOREIRA CORREIA<sup>1</sup>, FRANCISCO JOSÉ BARBAS RODRIGUES<sup>2,3,4,5</sup>

### RESUMO

A morte é definida como a cessação total e permanente de todas as funções vitais do corpo humano, um processo que se desenrola ao longo de um determinado período de tempo.

A estimativa do momento de ocorrência do óbito, pode ser realizada com base no intervalo *post-mortem*, que corresponde ao período de tempo entre a ocorrência da morte e o momento em que o corpo é encontrado. Pode ser obtido através do estudo de fenómenos cadavéricos inevitáveis e progressivos que se iniciam com a morte.

Os fenómenos cadavéricos podem ser divididos em abióticos, que se subdividem em imediatos e consecutivos, e os transformativos, que se subdividem em destrutivos e conservativos.

Em caso de investigação criminal, este dado situa o crime num determinado espaço de tempo, podendo assim ser utilizado para comparar alibis e situar suspeitos na hora e local do crime.

Contudo, apesar dos inúmeros avanços científicos e tecnológicos, as técnicas utilizadas atualmente para determinação do intervalo *post-mortem* continuam a ser frequentemente inconclusivas porque estas são suscetíveis a fatores extrínsecos e podem funcionar como impulsionadores ou inibidores da decomposição do cadáver, o que poderá resultar em alterações.

Assim a capacidade para estimar a data da morte mantém-se limitada na prática forense não sendo possível determinar de forma exata a hora da morte, mas sim um intervalo de tempo aproximado em que esta ocorreu, sendo essencial criar novos métodos mais exatos e sensíveis para a determinação do intervalo *post-mortem*.

Os objetivos deste trabalho consistem na demonstração dos métodos utilizados atualmente para determinar o intervalo *post-mortem* e a necessidade de criar novos métodos mais sensíveis e exatos para essa determinação através de uma revisão bibliográfica.

Palavras chave: Tanatologia Forense; Medicina legal; Intervalo *post-mortem*; Fenómenos Cadavéricos.

### ABSTRACT

Death is defined as total and permanent cessation of all vital functions of the human body, a process that occurs over a certain period of time.

The estimate occurrence of death time, called post-mortem interval, which corresponds to the time period between the occurrence of death and the time at which the body is found, can be obtained by studying unavoidable progressive cadaveric phenomena that start with death.

The cadaveric phenomena can be divided into abiotics, which are divided into immediate and consecutive, and transformative, which are divided into destructive and conservative.

In case of criminal investigation, this data situates the crime in a particular time, and can be used to compare alibis and locate suspects in the time and place of crime. However, despite the numerous scientific and technological developments, the techniques currently used to determine post-mortem interval still very rudimentary and inconclusive because they are susceptible to extrinsic factors and may act as boosters or corpse decomposition inhibitors which will result in advance or delay of post-mortem interval.

So, the ability to estimate the date of death remains limited in forensic practice, not being possible to determine accurately the time of death, but an approximate time period in which this occurred, therefore essential to create new and more accurate and sensitive methods for determining post-mortem interval.

The aims of this study is to demonstrate the methods currently used to determine post-mortem interval as the need to create new methods more sensitive and accurate to determining the post-mortem interval through a literature review.

Autor Correspondente:

Francisco José Barbas Rodrigues: franciscobrodrigues@ipcb.pt

RECEBIDO: 01.01.2017 / ACEITE: 02.08.2017

1. ESTUDANTE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS LABORATORIAIS

2. LICENCIADO EM ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA

3. MESTRE EM VIROLOGIA

4. DOUTOR EM SAÚDE PÚBLICA

5. DOUTOR EM MICROBIOLOGIA

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DR. LOPES DIAS, INSTITUTO POLITÉCNICO DE CASTELO BRANCO





## INTRODUÇÃO

A tanatologia forense, um dos ramos da medicina legal, consiste na ciência que estuda a morte. A morte é definida como a cessação total e permanente de todas as funções vitais do corpo humano, um processo que se desenrola ao longo de um determinado período de tempo.<sup>(1)</sup>

Nesta área um dos objetivos principais passa pela determinação do local, hora, causa e circunstância da morte. Para isso, é necessário um processo de investigação que engloba a análise do corpo e todos elementos envolventes, ou seja, realização de autópsias, de forma a obter respostas que possam solucionar casos criminais.<sup>(1,2)</sup>

A autópsia consiste num exame macroscópico do hábito externo e do hábito interno, dos órgãos *in situ*, habitualmente complementado por exame microscópico e outros exames laboratoriais, com o objetivo de elucidar a causa da morte e os processos mórbidos naturais envolvidos.<sup>(3)</sup>

As autópsias dividem-se em dois grupos, as médico-legais e as clínicas. As autópsias médico-legais, realizadas com instruções das autoridades legais, têm como objetivo estudar as causas e circunstâncias de morte, por outro lado as autópsias clínicas necessitam de consentimento dos parentes e tem como objetivo determinar a causa fisiológica da morte em caso de dúvidas assim como a sua extensão.<sup>(3,4)</sup>

A estimativa do momento de ocorrência do óbito, denominada de intervalo *post-mortem* (IPM), que corresponde ao período de tempo entre a ocorrência da morte e o momento em que o corpo é encontrado, pode ser obtida através do estudo de fenómenos cadavéricos inevitáveis e progressivos que se iniciam com a morte. Esta análise é chamada cronotanatognose, e fornecerá um intervalo de tempo decorrido entre o óbito e o exame pericial. Em caso de investigação criminal, este dado situa o crime num determinado espaço de tempo, podendo assim ser utilizado para comparar alibis, situar suspeitos na hora e local do crime assim como relacionar o tempo de desaparecimento com o tempo desde a morte.<sup>(1,2)</sup>

É necessário ter em atenção a possibilidade de que o IPM pode ser precedido por um período de sobrevivência significativa (o tempo de uma lesão ou início da lesão que provoca a morte). O intervalo de sobrevivência é melhor estabelecido avaliando a gravidade e número de lesões presentes e a resposta do falecido para eles, tendo em conta doença natural pré-existente. Na autópsia é necessário ainda avaliar a evolução do processo inflamatório como a reparação na pele e vísceras como resposta fisiológica.<sup>(5)</sup>

Os métodos mais utilizados atualmente em Medicina Legal para a determinação do IPM são a rigidez cadavérica, a desidratação cadavérica, o arrefecimento cadavérico e a deposição de hipóstases que consistem em mudanças físico-químicas que ocorrem de forma sequencial no corpo, assim como métodos adicionais, utilizados apenas em caso de cadáveres frescos, ou seja, que não entram em processo de putrefação.<sup>(1,2)</sup>

Contudo, apesar dos inúmeros avanços científicos e tecnológicos, as técnicas utilizadas atualmente para determinação do IPM continuam a ser muito imprecisas e inconclusivas porque estas são suscetíveis a fatores extrínsecos e características intrínsecas, como a temperatura, que facilmente são adulteradas e podem funcionar como impulsionadores ou inibidores da decomposição do cadáver, o que irá resultar num adiamento ou atraso do IPM. Assim, a capacidade para estimar a data da morte mantém-se limitada na prática forense não sendo possível determinar de forma exata a hora da morte, mas sim um intervalo de tempo aproximado em que esta ocorreu.<sup>(1,2)</sup>

Para auxiliar essa datação com um intervalo de tempo mais curto, os profissionais recorrem ao cruzamento de informações obtidas de diversos métodos, nomeadamente de evidências do próprio cadáver, do meio que envolve o corpo e a partir da história clínica e dos acontecimentos e atividades que o indivíduo desenvolvia antes de morrer.<sup>(2)</sup>

A determinação da hora da morte é um dado fundamental na investigação criminal, como em casos de morte violenta, a datação do IPM tem importância na reconstrução do modo e das circunstâncias da morte, na ligação do suspeito à(s) cena(s) do crime ou à vítima e no estabelecimento da veracidade das informações fornecidas por testemunhas é essencial criar novos métodos mais exatos e sensíveis para a determinação do IPM.<sup>(1,2)</sup>

Os objetivos deste trabalho consistem na apresentação dos métodos utilizados atualmente para determinar o IPM e novos métodos em estudo, assim como a necessidade de criar novos métodos mais sensíveis e exatos para a determinação do IPM através de uma revisão bibliográfica.

## MÉTODOS ATUAIS PARA DETERMINAR O IPM

Os métodos para determinar o IPM usados atualmente baseiam-se em avaliações subjetivas do cadáver, com comparação dos dados observados e o conhecimento

prévio das alterações e fenómenos cadavéricos e a sua sequência após a morte. No entanto, visto que os métodos não proporcionam resultados exatos, podem ser adulterados involuntariamente e dependem da experiência do profissional que efetua a avaliação, das técnicas utilizadas e dos fatores externos que não são controlados que podem retardar ou acelerar os processos de decomposição do cadáver.<sup>(1)</sup>

Existem dois métodos para determinar o IPM: o método de taxa e o método da concordância.<sup>(5)</sup>

O método da taxa é caracterizado por medir a alteração produzida por um processo que tem lugar a uma velocidade conhecida, que foi iniciado ou parado pelo evento sob investigação, isto é, a morte. Exemplos incluem a quantidade e distribuição do *rigor mortis*, a alteração na temperatura do corpo, e o grau de putrefação do corpo.<sup>(5)</sup>

O método de concordância consiste na comparação da ocorrência de eventos que tiveram lugar em momentos conhecidos com o tempo de ocorrência do evento sob investigação, ou seja, a morte. Por exemplo, um relógio de pulso interrompido por um golpe durante um assalto, a extensão da digestão da última refeição conhecida.<sup>(5)</sup>

O primeiro método baseia-se na avaliação dos fenómenos que surgem após o óbito, ou seja, após a cessação da atividade biológica ou metabólica de um indivíduo, denominados de fenómenos *post-mortem*.<sup>(1)</sup> Categoricamente os fenómenos *post-mortem* podem ser divididos em fenómenos abióticos, podem ser subdivididos em imediatos e consecutivos, e em fenómenos transformativos.<sup>(1)</sup>

Os fenómenos imediatos são consequência da cessação das funções vitais e são considerados apenas sinais de presunção de morte, uma vez que podem ser revertidos, sendo eles a perda da consciência, imobilidade, paragem da circulação e da respiração, entre outros.<sup>(1)</sup>

Os fenómenos consecutivos surgem posteriormente aos imediatos, sendo utilizados para o diagnóstico propriamente dito da morte, entre eles a rigidez muscular, a desidratação cadavérica, o arrefecimento cadavérico e as hipóstases.<sup>(1)</sup>

Por fim, os fenómenos transformativos podem ser destrutivos (autólise, putrefação e maceração) ou conservadores (corificação, mumificação e saponificação).<sup>(1)</sup>

Os fenómenos abióticos são caracterizados pelo aparecimento logo após a cessação da atividade biológica ou metabólica e imediatamente antes da proliferação bacteriana. Estes têm curta duração e ocorrem constantemente independentemente da circunstância de morte.<sup>(2)</sup>

O arrefecimento cadavérico (*alvor mortis*), lividez e hipóstases (*livor mortis*), rigidez cadavérica (*rigor mortis*)

e desidratação cadavérica, entre outros, são exemplos de fenómenos cadavéricos abióticos.

A produção de calor metabólico que ocorre principalmente nos músculos e fígado, não cessa de maneira uniforme e ocorre alguma geração de calor continua durante um tempo variável mesmo após a morte. Quando a transferência de calor dentro do corpo, através da circulação cessa com paragem cardíaca o organismo perde a sua capacidade de manter a homeostasia e a superfície da pele começa a perder calor imediatamente, o que leva a que a temperatura corporal entre em equilíbrio com a temperatura ambiente.<sup>(4)</sup> Assim, o *alvor mortis* ou arrefecimento corporal consiste na diminuição da temperatura corporal gradualmente de modo a que esta fique semelhante à temperatura ambiente, contudo em caso de temperatura ambiente elevada não ocorre arrefecimento corporal. Prevê-se que o corpo humano perca em torno de 1°C por hora após a morte.<sup>(1,6)</sup>

A medição da temperatura do cadáver é um método válido para determinar o IPM, através de uma fórmula matemática que calcula o IPM com base na temperatura ambiental e corporal. A temperatura corporal normalmente é obtida de regiões que não estão em contato direto com o meio ambiente, como por exemplo, das axilas e da região retal.<sup>(4,6)</sup>

Os métodos de determinação do IPM baseados na temperatura corporal no momento em que o cadáver é analisado são dos mais utilizados, principalmente nas primeiras 24h. Uma vez que no exato momento de ocorrência do óbito a temperatura corporal é desconhecida, nas fórmulas de cálculo do IPM é assumida que a temperatura inicial é a temperatura média normal, tornando assim este método pouco sensível. Para o cálculo do IPM é fundamental o conhecimento exato da temperatura ambiente e local do corpo ao longo do tempo, não sendo sempre possível tal determinação.<sup>(1)</sup> Estima-se que a temperatura corporal tem um arrefecimento menos acentuado nas primeiras horas após o óbito e apresentam quedas mais intensas 3 horas após. Além disso, o decréscimo da temperatura corporal depende da causa e circunstância de morte assim como flutuações da temperatura ambiente, da quantidade de roupa que a vítima tinha vestida e da quantidade de tecido adiposo no corpo.<sup>(1,2,6)</sup> A utilização de estimativas da temperatura corporal para avaliar o tempo de morte é aplicável apenas em climas frios e temperados uma vez que em regiões tropicais pode haver uma queda mínima na temperatura do corpo *post mortem* e em alguns climas extremos, a temperatura do corpo pode subir após a morte.<sup>(5)</sup>



Assim que a circulação sanguínea é interrompida a pressão intravascular diminui até que ocorre a cessação da mesma. Deste modo, a ação gravitacional constitui a única força que atua sobre o sangue visto que a pressão arterial e o retorno venoso tornam-se incapazes de mover o sangue ao longo da rede capilar.<sup>(1)</sup> A força gravitacional atrai assim os elementos sanguíneos para as partes mais baixas do corpo, mais próximas do solo, e sendo os eritrócitos os elementos com maior densidade são estes que se irão acumular maioritariamente nas porções mais baixas dos vasos. O plasma acaba por se difundir para fora dos vasos por falta de pressão coloidal o que proporciona um hematócrito acima dos 80% nestas regiões. A concentração de eritrócitos e a difusão do plasma nas zonas mais baixas do corpo provocam colorações vermelho-arroxeadas nos tecidos adjacentes, denominadas de Hipóstases.<sup>(1)</sup>

Sendo a força da gravidade um forte impulsionador no aparecimento destas manchas, a formação das hipóstases depende da posição em que o corpo se encontra e não ocorrem em zonas onde há um aumento da pressão ou rompimento dos vasos. Nestes locais, devido ao aumento da pressão, os componentes sanguíneos são movidos para zonas com menos pressão devido à compressão do corpo contra a superfície em contacto e aparecem como zonas sem cor, ou seja, sem sangue dentro dos vasos sanguíneo, denominadas de livores.<sup>(1)</sup>

A velocidade de ocorrência destes fenómenos varia consoante o diâmetro dos vasos presentes na zona e da viscosidade do sangue, sendo a deposição de componentes sanguíneos, nomeadamente eritrócitos, mais rápida em vasos mais dilatados e com menos viscosidade.<sup>(1)</sup>

Se o corpo for movido antes da fixação da hipóstase esta migra para o local mais próximo perto do solo. Mas, após a formação completa da hipóstase esta começa o processo de fixação, ou seja, deixa de ser móvel e passa a estar fixa no local onde se encontra, independentemente da alteração da posição do corpo.<sup>(1)</sup> O aparecimento de livores e hipóstases, *livor mortis*, são dois fenómenos com características distintas que ocorrem ao mesmo tempo e nunca isoladamente. Começam a surgir nas primeiras horas (entre 30 a 120 minutos) após o óbito e existem relatos na literatura que indicam que a fixação das manchas ocorre de 6 a 15 horas após o óbito e depende das condições ambientais e individuais.<sup>(1,6)</sup>

Assim, o aparecimento deste tipo de fenómeno cadavérico abiótico é utilizado frequentemente como método de determinação do IPM, mas como não é exato apenas fa-

culta informação sobre um intervalo de tempo que compreende a hora da morte, como todos os métodos utilizados.<sup>(2)</sup>

Logo após a morte começam a ocorrer alterações químicas no mioplasma que originam endurecimento dos músculos. Este fenómeno é denominado de rigidez cadavérica ou *rigor mortis* e apesar destas alterações começam a acontecer logo após a morte, apenas algumas horas depois são detetadas exteriormente.<sup>(1)</sup>

O *rigor mortis* é um dos últimos fenómenos cadavéricos de curta duração. Tem início de 2 a 4 horas após a morte e apresenta duração média de 12 e 24 horas até que se dê o início aos fenómenos de putrefação.<sup>(6)</sup>

Em situações fisiológicas normais, as contrações musculares ocorrem pela ligação da actina e da miosina presentes nas fibras musculares em que a energia necessária provém da quebra da adenosina trifosfato (ATP), também responsável pela elasticidade e plasticidade muscular, em adenosina difosfato (ADP) constituindo um mecanismo aeróbio.<sup>(1)</sup>

Após a morte, o oxigénio tecidual não é fornecido, levando à diminuição do ATP e aumento do ácido láctico, o que provoca uma ligação mais forte e duradoura da actina com a miosina originando uma rigidez muscular.<sup>(1)</sup>

Imediatamente após a morte ocorre, normalmente, um período de flacidez muscular que se estende por 3 a 6 horas até surgir a rigidez cadavérica. O *rigor mortis*, como outros fenómenos cadavéricos, surge de forma sequencial nos diversos músculos, sendo os primeiros a ser afetados os músculos menores da cabeça, nomeadamente a mandíbula, face e região cervical posterior, seguindo-se os membros superiores, o tronco e por último os membros inferiores. O nível de rigidez muscular máxima é atingida após 18-36h, seguindo-se novamente um período de flacidez muscular, devido à quebra das ligações entre a actina e a miosina, na mesma ordem com que surge.<sup>(4)</sup>

O grau de rigidez cadavérica depende de fatores como a temperatura ambiente, a temperatura corporal, a idade do indivíduo, a massa muscular, a atividade física imediatamente antes da morte e causa de morte, sendo por isso um método de determinação do IPM pouco preciso.<sup>(1)</sup>

Temperaturas ambientais elevadas e locais com forte ventilação originam a evaporação de líquidos no cadáver, levando à diminuição do peso e a mucosas e tecido cutâneo ressecado.<sup>(1)</sup>

A desidratação cadavérica varia com as condições do ambiente e fatores individuais como a idade. Pode ser utilizado para determinar o IPM, sabendo o peso inicial



na hora da morte e o peso do corpo quando encontrado<sup>(1)</sup> Apesar deste método ser utilizado para determinar o IPM, é necessário saber o peso exato do indivíduo no momento da morte assim como as variáveis presentes, que nem sempre é possível.<sup>(1)</sup>

Em relação aos fenómenos cadavéricos transformativos, quando ocorre a morte de um indivíduo, constata-se que a morte celular não ocorre de forma simultânea em todas as células e tecidos porque o tempo necessário para a cessação das suas funções é variável e depende das necessidades metabólicas.<sup>(7)</sup>

As células ao morrer, libertam as enzimas armazenadas nos seus lisossomas que desencadeiam uma auto digestão tecidular, designada autólise. Este processo começa a desenvolver-se poucas horas após a morte.<sup>(7)</sup> As primeiras células a sofrerem autólise são as células nervosas e da medula suprarrenal, seguindo-se as células do trato intestinal e epitélios especializados de algumas vísceras. As últimas a sofrerem este processo são a pele, tecidos fibrosos, cartilagem e osso.<sup>(7)</sup>

Em situações fisiológicas normais, a flora existente no trato digestivo é mantida no seu interior e em casos de penetração dos microrganismos na parede intestinal estes são rapidamente destruídos pelo sistema imunitário.<sup>(8)</sup>

Nos cadáveres, esta barreira, após algum tempo, é ultrapassada pelos microrganismos que penetram no tecido e nos vasos sanguíneos, onde se multiplicam rapidamente, promovendo a generalização do processo de putrefação no corpo.<sup>(8)</sup> A putrefação, sendo o processo destrutivo que ocorre com maior frequência, consiste num tipo de decomposição fermentativa, de origem bacteriana, no qual ocorre a desintegração das moléculas através de reações de redução e oxidação.<sup>(8)</sup> A putrefação divide-se em 4 períodos: período cromático – caracterizado pelo surgimento da mancha verde abdominal; período enfisematoso – surge um enfisema putrefativo causado pela infiltração gasosa no tecido subcutâneo; período de liquefação – verifica-se um amolecimento dos órgãos e uma coloração vermelho-rosada devido ao desprendimento da epiderme, formando flictenas de dimensões variáveis, contendo líquido sero-hemático; período de redução esquelética – ocorre eventualmente o desaparecimento dos tecidos moles, restando apenas os órgãos mais sólidos como o coração e os elementos mais resistentes tais como tecidos fibrosos, ligamentos e cartilagens, ou, em casos extremos, ocorre a esqueletização completa.<sup>(8)</sup> O estudo destas modificações putrefactivas e a rapidez com que estas se instalam deve ter em conta a interfe-

rência de fatores ambientais (humidade, temperatura e ventilação) e fatores individuais (idade, estrutura física, estado clínico e causa de morte), contudo podem constituir marcadores importantes na determinação do IPM.<sup>(6,8)</sup> O fenómeno de maceração está também classificado entre os fenómenos cadavéricos transformativos destrutivos. Este é um processo que ocorre quando o cadáver é mantido em meio líquido estagnado, sob ação de bactérias em que ocorre uma rápida sucessão da putrefação e tem como consequência o desprendimento dos tecidos moles, à exceção de casos de fetos onde o fenómeno de putrefação não ocorre.<sup>(1,2)</sup>

Os fenómenos conservativos, tal como o nome sugere, permitem um atraso no processo de decomposição do cadáver e uma falsa conservação do mesmo. São causados essencialmente pelas condições ambientais e do próprio corpo e são classificados como: corificação (quando enclausuramento hermético em caixão metálico ou túmulo), saponificação e mumificação.<sup>(2,6)</sup>

A saponificação consiste ao processo de hidrólise e hidrogenação de gordura que dá origem à formação de uma substância cerosa, que é inicialmente gordurosa mas posteriormente quebradiça, de cor branca-amarela. Surge após três meses do óbito e as zonas onde ocorre são essencialmente as bochechas, as órbitas, o peito, a parede abdominal e as nádegas. Nas zonas onde ocorre a saponificação a putrefação é inibida.<sup>(4)</sup>

A mumificação consiste na desidratação, de forma rápida, quando o cadáver se encontra em locais secos, quentes e com correntes de ar após algumas semanas ou meses. Apresenta fisicamente pele e tecidos secos, cor de pele castanha e redução do peso do cadáver.<sup>(4)</sup>

Apesar da existência de uma classificação dos diferentes tipos de fenómenos cadavéricos, estes são sempre dependentes de condições intrínsecas e extrínsecas ao cadáver. Ou seja, cada cadáver reage de forma diferente e apresenta estes fenómenos tendo em conta o local onde se encontra e as circunstâncias de morte, entre outras. É ainda frequente encontrar cadáveres que apresentem diferentes estados de preservação/ decomposição em simultâneo nas diferentes partes do corpo. Este fenómeno ocorre devido aos diferentes locais anatómicos apresentarem diferentes composições corporais, nomeadamente presença ou ausência de tecido adiposo e vestuário presente, entre outros interferentes e por isso reagirem de forma acelerada ou retardada aos diversos processos.<sup>(2)</sup>



## TÉCNICAS AUXILIARES PARA ESTIMATIVA DO IPM

Existem ainda outras técnicas que são utilizadas como métodos complementares para a determinação do IPM: conteúdo gástrico; humor vítreo; entomologia.<sup>(1)</sup>

A presença, o aspeto e a quantidade de alimentos contidos no estômago do cadáver podem dar informações relevantes para a determinação do IPM. Esta análise deve considerar que o esvaziamento gástrico ocorre a velocidades conhecidas e é fundamental saber a hora e composição da última refeição. No entanto, o esvaziamento gástrico é influenciado pela quantidade e tipo de alimentos ingeridos, ingestão de fármacos ou drogas, patologias existentes, entre outros fatores.<sup>(1)</sup>

O humor vítreo, nomeadamente a concentração de potássio, também pode ser uma mais-valia na determinação do IPM visto a concentração de potássio aumentar, de forma proporcional, com o aumento do IPM. Contudo, a fórmula para o cálculo do IPM baseada neste valor apenas apresenta resultados confiáveis se não ocorrer distúrbios metabólicos antes da morte.<sup>(1)</sup>

A entomologia tem uma enorme importância na determinação do IPM, sendo um dos métodos complementares mais utilizados, demonstrando resultados mais sensíveis que outros métodos. É um ramo da ciência forense que se baseia no estudo da vida dos insetos e outros artrópodes para determinar o IPM. Para tal é estudada a sucessão ecológica dos insetos no cadáver e o estágio de metamorfose dos dípteros cujas larvas têm atividade necrofágica para, paralelamente, estabelecer uma cronologia da morte. Sabendo que vários tipos de insetos se instalam no cadáver em diferentes fases da decomposição, através da análise do ciclo de vida das espécies presentes e conhecendo-se bem o período de reprodução desses insetos é possível estimar o IPM.<sup>(6)</sup>

Além destas técnicas auxiliares, os exames complementares de imagem têm sido utilizados para facilitar a determinação do IPM, como é o exemplo da tomografia computadorizada.<sup>(1)</sup>

## CONCLUSÃO

A determinação do IPM constitui um dado importante na reconstrução do modo e circunstâncias da morte, na ligação do suspeito à(s) cena(s) do crime ou à vítima e no

estabelecimento da veracidade das informações fornecidas por testemunhas na investigação criminal.

Os métodos atuais de determinação do IPM são muito subjetivos devido às oscilações nas características individuais do cadáver, como a idade, a constituição física, o seu estilo de vida, a atividade desenvolvida antes de ocorrer a morte, a existência ou inexistência de doenças, entre outros fatores condicionantes. Assim, para uma melhor conclusão devem ser tidas em conta todas estas influências possíveis, que são muitas vezes desconhecidas dos investigadores.

Contudo apesar dos inúmeros avanços científicos e tecnológicos, as técnicas utilizadas atualmente para determinação do IPM continuam a ser muito rudimentares e inconclusivas porque são suscetíveis a fatores extrínsecos e podem funcionar como impulsioneiros ou inibidores da decomposição do cadáver, o que irá resultar num adiamento ou atraso do IPM, não sendo assim possível determinar de forma exata a hora da morte, mas sim um intervalo de tempo aproximado em que esta ocorreu.

A capacidade para estimar a data da morte mantém-se limitada na prática forense sendo por isso necessário criar novos métodos mais exatos e sensíveis para a determinação do IPM.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zerbini T, Saldiva PHN. A Evolução Histórica das Ferramentas Disponíveis para a Cronotanagnose Inicial. *Braz J Forensic Sci Med Law Bioeth.* 2014;3(2):165-85.
2. Naia MJT. Determinação do intervalo postmortem através do decréscimo de citrato e DNA em ossos: influência das condições tropicais. 2014 [cited 2016 May 6]; Available from: <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/77705>
3. Amendt J, Richards CS, Campobasso CP, Zehner R, Hall MJR. Forensic entomology: applications and limitations. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011 Dec;7(4):379-92.
4. Saukko P, Knight B. *Knight's Forensic Pathology*, 3Ed. 3 edition. London/: New York: CRC Press; 2004. 720 p.
5. Prahlow DJA, Byard DRW. Postmortem Changes and Time of Death. In: Prahlow JA, Byard RW, editors. *Atlas of Forensic Pathology* [Internet]. Humana Press; 2012 [cited 2016 May 8]. p. 145-98. Available from: [http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-61779-058-4\\_8](http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-61779-058-4_8)
6. Garrido RG, Naia MJT. Cronotanagnose: a influência do Clima tropical na determinação do Intervalo post-mortem. *Lex Humana.* 2014;6(1):180-95.
7. Cainé LSRM. Entomologia forense/: identificação genética de espécies em Portugal. 2010 Dec 10 [cited 2016 May 7]; Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/14540>
8. Bandarra EP, Sequeira JL. Tanatologia: fenômenos cadavéricos transformativos. *Rev Educ Contin Em Med Veterinária E Zootec.* 1999;2(3):72-6.

# A DOR INFLAMATÓRIA - A PROPÓSITO DE UM CASO DE ATRITE GOTOSA

## Inflammatory Pain - About a clinical case of gout

CRISTINA A. LOPES<sup>1</sup>, ANDRÉ REAL<sup>1</sup>, FÁTIMA PIMENTA<sup>2</sup>

### RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico sobre o tratamento percutâneo na dor inflamatória num homem de 71 anos de idade, com antecedentes de artrite gotosa não medicada. Recorreu ao Serviço de Urgência por poliartralgias intensas e impotência funcional de início agudo. Ao exame objetivo verificaram-se múltiplos tofos gotosos em várias articulações, destacando-se importante atingimento dos cotovelos e joelhos. Analiticamente houve aumento da uricémica, com subida de parâmetros inflamatórios, transaminases e agravamento da função renal. Admitindo-se o diagnóstico de poliartrite gotosa e doença renal crónica agudizada, iniciou medicação com colchicina em dose sub-ótima para evitar agravar a função renal, corticoterapia, Losartan 50mg/dia como uricosúrico e fluidoterapia. Após a punção e aspiração intra-articular e injeção local de corticoide verificou-se melhoria franca e imediata da dor e rápida evolução positiva, salientando-se portanto esta medida como um importante pilar na terapêutica da dor.

**PALAVRAS CHAVE:** dor, inflamação, tratamento percutâneo, artrite gotosa.

### ABSTRACT

The authors describe an approach for the treatment in inflammatory pain in a 71 years old male patient, with prior history of unmedicated gouty arthritis. He was admitted for intense polyarthralgias and acute onset of functional impotence. There were multiple gouty tophi in several joints, with an important effect on the elbows and knees. Laboratory analysis showed hyperuricemia, with increase inflammatory parameters, transaminases and worsening of renal function. We started medication for gouty arthritis and acute chronic renal disease, with colchicine at a suboptimal dose to avoid aggravating renal function, corticosteroid therapy, Losartan 50 mg / day as uricosuric and fluid therapy, with little improvement. After joint aspiration and local corticosteroid injection, there was a frank and immediate improvement of pain and a rapid positive evolution, emphasizing therefore this measure as an important pillar in the treatment of pain.

**KEYWORDS:** pain, inflammation, joint aspiration, gouty arthritis.

Autor Correspondente:  
Cristina Andrade Lopes: cristina.lopes@chmt-min.saude.pt

RECEBIDO: 02.02.2017 / ACEITE: 31.08.2017

### INTRODUÇÃO

A gota é uma artropatia inflamatória comum na qual cristais de urato se depositam nas articulações levando a artrite auto-limitada e por vezes a artropatia crónica deformante e tofos gotosos<sup>1,2</sup>.

Nesta fase de artrite gotosa crónica, em que as articulações envolvidas estão permanentemente dolorosas e inflamadas, o estabelecimento de deformações articulares resultantes da destruição das articulações, contribui para a dor e incapacidade concomitantes. A dor associada ao tofo gotoso e à artrite é um dado importante a valorizar, exigindo terapêutica dirigida.

Quando a dor evolui para o estado crónico, torna-se um

problema de saúde e é causadora de morbilidade, absenteísmo ao trabalho e incapacidade temporária ou permanente, gerando elevados custos aos sistemas de saúde, com grande impacto na qualidade de vida do doente<sup>3</sup>.

### DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Doente JC de 71 anos, sexo masculino, leucodérmico. Reformado (Profissão: Serralheiro). Com antecedentes de artrite gotosa (não medicada), autónomo para as atividades de vida diária até cerca de 5 dias antes do internamento, recorre ao Serviço de Urgência por quadro de poliartralgias com dor a nível dos cotovelos, pu-

1. INTERNA DE FORMAÇÃO ESPECÍFICA MEDICINA INTERNA

2. DIRETORA DO SERVIÇO

Serviço de Medicina Interna - Centro Hospitalar Médio Tejo (Unidade de Abrantes)





nhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, joelhos e tibio-társicas. A dor é intensa e constante, presente á mobilização passiva, sem fatores de alívio, de início agudo e incapacitante para a marcha e as atividades da vida diária. Como antecedentes pessoais conhecidos tem Hipertensão arterial essencial. Hábitos tabágicos de 45 Unidades Maço Ano. Hábitos etílicos estimados em 100gr/dia. Medicado habitualmente com Perindopril e Tramadol.

Ao exame objetivo na admissão salientam-se múltiplos tofos gotosos dispersos nas articulações interfalângicas com sinais de artrite (fig.1). Cotovelo esquerdo com volumosos tofos gotosos, cotovelo direito com bursite olecrania (fig.2) e com vários tofos no seu interior. Joelhos e tibio-társicas com artrite.

Analiticamente (Tabela 1.), em comparação com análises de 8 dias antes, verifica-se aumento dos parâmetros de inflamação, agravamento da função renal sem alterações iónicas, hiperuricémia importante e aumento das provas de função hepática.

Tabela 1. Análises laboratoriais

	Dia da Urgência	Oito dias antes
Leucócitos	16 300	n/d
Neutrofilia	87%	n/d
VS	n/d	52 mm/h
PCR	11.6 mg/dL	n/d
Ureia	139 mg/dL	n/d
Creatinina	2.1 mg/dl	1.8 mg/dL
Ácido úrico	14.2 mg/dL	11.0 mg/dL
FA	433 UI/L	n/d
GGT	n/d	90 UI/L
AST	102 UI/L	n/d
ALT	97 UI/L	n/d
Bilirrubina total	1.7mg/dL	n/d
Sumário de Urina	30mg/dl de proteinúria	Sem alterações

n/d significa "não disponível"

- Radiografia dos punhos e mãos: à direita (fig.3): múltiplas erosões ósseas em "saca bocados".

- Rx joelho esquerdo (fig. 4): calcificação do ligamento rotuliano (inserção extremidade superior rotula), erosão na região mediana do côndilo interno. Côndilo externo com alterações da densidade óssea.

O doente é internado com as hipóteses de diagnóstico de Poliartrite gotosa e Doença renal crónica agudizada. Durante o internamento destaca-se: Início de terapêutica com colchicina 1,5mg seguido de 1mg/dia, corticoterapia (prednisolona 15mg oral) e fluidoterapia endovenosa com descida acentuada dos parâmetros de inflamação e melhoria da função renal. A destacar que os exames culturais (hemoculturas e urocultura) foram negativos. Descida do valor da uricémia (apenas com Losartan 50mg/dia como único uricosúrico) até um valor de 10mg/dl.

Por manutenção de sinais artrite no joelho e derrame articular, fez-se artrocentese, com aspiração de líquido sinovial turvo, de coloração alaranjada, viscoso, com fibrina e cristais de ácido úrico (Fig.5), tendo-se administrado 40mg de Metilprednisolona intrarticular. O líquido sinovial foi enviado para análise citoquímica que revelou: Glucose 40 mg/dL, Proteínas totais 3.4 g/dL, Ácido Úrico 11 mg/dL, Desidrogenase láctica (LDH) 3546 UI/L, Contagem celular 450 cél./uL (73% linfócitos, 27% neutrófilos). O exame cultural do líquido articular foi negativo. Fez-se também aspiração da bursa olecraneana direita com saída de abundante líquido de cor branca/ "pó de giz" (Fig.6) e fez-se lavagem com soro fisiológico. Após estas medidas houve melhoria franca da dor e dos sinais inflamatórios, com recuperação da funcionalidade articular.

Analiticamente observou-se normalização do valor das transaminases e fosfatase alcalina, mantendo, contudo, aumento da GGt o que, juntamente com VGM no limite superior do normal, presume-se que estejam no contexto de alcoolismo crónico.

O doente teve alta melhorado clinicamente e analiticamente com indicação para manter a seguinte medicação: Losartan 50mg/dia; Fenofibrato 267mg/dia; Colchicina 1mg/dia; Prednisolona 5mg/dia; Esomeprazol 20mg/dia. Admitiu-se como diagnóstico final principal Gota tofácea crónica.

## DISCUSSÃO

O tratamento da gota assenta em vários pilares farmacológicos e não-farmacológicos, destacando-se nes-



Figura 1 - Mão direita com múltiplos tofos gotosos dispersos nas articulações interfalângicas com sinais de artrite



Figura 2 - cotovelo direito com bursite olecraniana e com vários tofos no seu interior



Figura 3 - Radiografia da mão direita: erosões ósseas em "saca bocados" na 1ª Metacarpofalângica e Interfalângica proximal (com crescentes ósseos), 2ª Metacarpofalângica, 2ª Interfalângica proximal e 3ª Interfalângica distal



Figura 4 - Radiografia do joelho esquerdo: calcificação do ligamento rotuliano (inserção extremidade superior rotula), erosão na região mediana do côndilo interno. Côndilo externo com alterações da densidade óssea



Figura 5 - Líquido sinovial aspirado na artrocentese do joelho



Figura 6 - Líquido sinovial aspirado na artrocentese do cotovelo

te caso, a punção e aspiração intra-articular e injeção local de corticoide como um dos tratamentos de primeira linha em associação à medicação oral<sup>4,5</sup>. Trata-se de um procedimento valioso para o diagnóstico e tratamento da doença articular. A injeção intra-articular de um corticoide insolúvel de longa duração é um procedimento bem estabelecido que produz alívio rápido da dor e resolução da inflamação na maioria das articulações injectadas<sup>6,7</sup>.

No caso apresentado, a terapêutica com colchicina foi iniciada numa dose sub-ótima devido à presença de lesão renal aguda e potencial agravamento desta associado à diarreia, como efeito secundário da colchicina. Estando a terapêutica oral/sistémica comprometida tornou-se, portanto, importante a abordagem percutânea e tratamento local do tofo gotoso no alívio sintomático e na rápida evolução positiva.

Outras medidas tópicas como a aplicação de gelo também têm o seu lugar no tratamento da dor, pelo efeito anestésico local naturalmente conhecido e pelo efeito anti-inflamatório associado à redução do volume de fluido intra-articular, embora que mais controverso<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

No caso clínico que apresentamos salienta-se a punção e aspiração intra-articular como fator importante para a melhoria franca da dor, reduzindo o volume intra-articular que por si só causa dor e como medida para o controlo da mesma.

## BIBLIOGRAFIA

1. McLean L and Becker M. Etiology and pathogenesis of gout. In: Hochberg MC, Silman AJ, et al. Rheumatology. Philadelphia: Elsevier. 2011;1841-1858.
2. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Rovisco J, Ramiro S, Mourão AF, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. Acta Reumatol Port. 2014;39:158-171.
3. Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. Pain 2003;102(1-2):167-78.
4. P Richette, M Doherty, E Pascual, V Barskova, F Becce, J Castañeda-Sanabria, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2016;0:1-14.
5. D Khanna, JD Fitzgerald, PP Khanna, S Bae, MK Singh, T Neogi, et al. ACR Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care & Research. 2012;64(10):1431-1446.
6. P Courtney, M Doherty. Joint aspiration and injection and synovial fluid Analysis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2013;27:137-169.
7. T Neogi. Gout. N Engl J Med. 2011;364:443-52.
8. N Schlesinger, MA Detry, BK Holland, DG Baker, AM Beutler, M Rull, et al. Local Ice Therapy During Bouts of Acute Gouty Arthritis. The Journal of Rheumatology. 2001;29(2):331-334



# HIPOTIROIDISMO: DO MIXEDEMA AO COMA

## Hypothyroidism: from myxedema to coma

INÊS B. MESQUITA<sup>1</sup>, LUÍS CARVALHO<sup>1</sup>, SÓNIA CHAN<sup>1</sup>, CARIANA LEAL<sup>2</sup>, CONCEIÇÃO NEVES<sup>3</sup>, MARTA ALMEIDA FERREIRA<sup>4</sup>

### RESUMO

O hipotiroidismo caracteriza-se pela deficiência de hormona tiroideia. Mais frequente nas mulheres e nas últimas décadas de vida, o seu espectro de manifestações clínicas é extenso, desde formas assintomáticas (hipotiroidismo subclínico) a outras graves, como o coma mixedematoso. Os autores apresentam dois casos clínicos que o exemplificam. No primeiro, o diagnóstico surge numa mulher de 60 anos com síncope de repetição e mixedema; no segundo, num homem de 80 anos com alteração de estado de consciência e hipotermia.

A presença de estigmas sugestivos de hipotiroidismo facilita o diagnóstico. No entanto, em doentes com apresentações atípicas, o diagnóstico tardio pode tornar esta condição fatal. Com uma taxa de mortalidade de 50%, o coma mixedematoso representa a manifestação mais grave e rara. A suspeita clínica e o tratamento precoce são a chave para a orientação correcta destes doentes. Neste artigo é possível rever a etiologia, o diagnóstico e o tratamento desta entidade.

**Palavras chave:** Hipotiroidismo, Coma mixedematoso, Tiroidite

### ABSTRACT

Hypothyroidism is characterized by a deficiency of thyroid hormone. More frequent among women and in the last decades of life, it has a wide spectrum of clinical manifestations, from asymptomatic stages (subclinical hypothyroidism) to severe cases, as myxedema coma. Authors present two distinct cases which exemplify this. In the first one, diagnosis is made in a 60 years old woman with repeated syncope; in the second, it is made in a 80 years old man with altered mental status and hypothermia.

The presence of hypothyroidism stigmas facilitates diagnosis. Nevertheless, in patients with atypical features, diagnosis can be delayed and the condition may be fatal. With a mortality rate of about 50%, myxedema coma is the most rare and severe form of hypothyroidism.

Clinical suspicion and early treatment are the key to the correct managing of these patients. In this paper it's possible to review etiology, diagnosis and treatment of hypothyroidism.

**Key words:** hypothyroidism, myxedema coma, thyroiditis

RECEBIDO: 30.08.2017 / ACEITE: 31.08.2017

### INTRODUÇÃO

O hipotiroidismo caracteriza-se pela deficiência de hormonas tiroideias, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3).<sup>1</sup> É mais frequente nas mulheres e nas últimas décadas de vida.<sup>2</sup> Pode ser primário (cerca de 95% dos casos) ou mais raramente secundário ou terciário (formas hipofisárias ou hipotalâmicas, respetivamente).<sup>3</sup> A tiroidite crónica autoimune é a causa mais comum das formas primárias, em áreas ricas em iodo. A elevada concentração sérica de anticorpos anti-peroxidase (Acs anti-TPO) e/ou anti-tiroglobulina (Acs anti-Tg) e a infiltração linfocítica evidente na histologia são características frequentes.<sup>1,3,4</sup>

As manifestações clínicas são variáveis, dependendo da

duração da doença e da gravidade da deficiência hormonal.<sup>3</sup> Muitas delas devem-se à existência de mixedema, caracterizado pela acumulação de ácido hialurónico na derme e outros tecidos, condicionando espessamento da pele, edema, cabelo seco e quebradiço (sinais clássicos).<sup>5</sup>

O coma mixedematoso é uma emergência endócrina rara, já que se trata de um hipotiroidismo grave, potencialmente fatal (mortalidade de cerca de 50%).<sup>6</sup> O diagnóstico não é fácil, pois não existem critérios clínicos específicos. No entanto, considera-se como tríade clássica a alteração do estado de consciência, da termorregulação e a existência de um factor precipitante.<sup>7,8</sup> A maioria dos

1. INTERNO DE FORMAÇÃO ESPECÍFICA DE MEDICINA INTERNA, SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA I

2. INTERNA DE FORMAÇÃO ESPECÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA, SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA I

3. ASSISTENTE HOSPITALAR DE MEDICINA INTERNA, SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA I

4. ASSISTENTE HOSPITALAR DE ENDOCRINOLOGIA

CENTRO HOSPITALAR DE LEIRIA (CHL)



doentes não se apresenta verdadeiramente em coma, podendo existir vários graus de depressão do estado neurológico (prostração, letargia ou confusão).<sup>7</sup> A hipotermia é a principal alteração da termorregulação, resultando da redução da termogénese que acompanha a redução do metabolismo basal.<sup>9</sup> O factor precipitante é frequentemente uma infeção ou alterações hemodinâmicas induzidas por fármacos, como por exemplo, num doente já com baixo volume circulante decorrente do hipotireoidismo.<sup>10-11</sup>

A reposição de hormona tiroideia não é suficiente para a recuperação do doente, embora seja fundamental. Nos casos mais graves é essencial assegurar todas as medidas de suporte até resolução do quadro.<sup>7,12</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Mulher de 60 anos, de raça negra, com síncope de repetição com pródromos (tonturas, náuseas, visão turva), sem traumatismo crânio-encefálico. Referia cansaço fácil, dispneia a médios esforços, insónia, sonolência diurna, mialgias e obstipação. Apresentava hipercolesterolemia de diagnóstico recente (há 5 meses), medicada com pravastatina 20mg id. Ao exame objectivo: consciente, orientada em relação a si, tempo e espaço; pressão arterial (PA)=102/65mmHg; frequência cardíaca (FC)=60bpm, pulso rítmico; temperatura auricular (Taur)=37,3°C, saturação periférica de oxigénio (SpO2) a ar ambiente=98%; discreto edema da face e dos membros inferiores, sem sinal de godet. Analiticamente: anemia normocítica normocrómica [Hb=9,9g/dL (valores normais (VN):13,0-17,7)], creatinina=1,18mg/dL (VN:0,67-1,18), aspartato aminotransferase (ALT)=88U/L (VN:3-45), alanina aminotransferase (AST)=120U/L (VN:15-50), lactato desidrogenase (LDH)=689U/L (VN:100-247), creatina cinase (CK)=2585U/L (VN:100-171), colesterol total (CLT)=211mg/dL (VN<190), lipoproteína de alta densidade (c-HDL)=75mg/dL (VN:40-60), lipoproteína de baixa densidade (c-LDL)=118mg/dL (VN<101), triglicéridos (TG)=107mg/dL (VN<150). Radiografia de tórax: exuberante aumento de índice cardio-torácico. Holter de 24h: extrassístolia ventricular muito frequente, polimorfa; 46 episódios de bigeminismo; 58 episódios de trigeminismo; ritmo sinusal de base. Ecocardiograma: disfunção diastólica grau I, ventrículo direito não dilatado, com compromisso da função sistólica; derrame pericárdico circunferencial, com presença de fibrina aderente às cavidades direitas, condicionando colapso parcial da aurícula.

Ecografia abdominal: hepatomegalia homogénea, sem lesões focais; ectasia da veia cava inferior e veias supra-hepáticas;

finia lâmina de ascite nos recessos peritoneais inferiores.

Por manutenção de CK>1500U/L e enzimas hepáticas acima do dobro do normal, expandiu-se o estudo: marcadores virais negativos, VDRL negativo, TSH=139,5µU/L (VN:0,38-5,33) e T4 livre (T4L)=1pmol/L (VN:7,99-14,4).

Diagnosticou-se então um hipotireoidismo com mixedema, derrame pericárdico e ascite. Iniciou-se tratamento com corticoterapia (prednisolona 30mg, *per os*) e levotiroxina sódica (LT4) oral, 25µg, com aumento progressivo. Houve melhoria clínica e analítica, ainda que paulatinamente. Suspendeu-se a corticoterapia perante um cortisol às 8h00=15µg/dL (VN:6,7-22,6).

A ecografia tiroideia mostrou uma glândula com textura heterogénea e ecogenicidade reduzida. Assim, a tiroidite crónica afigurava-se como a etiologia deste hipotireoidismo. À data de alta, referia melhoria sintomática e analítica: CK=206U/L; ALT=67U/L; AST=50U/L; TSH=35,98µU/L; T4L=7,3pmol/L.

Homem de 80 anos, raça caucasiana, com antecedentes de alcoolismo, deu entrada no Serviço de Urgência por alteração de estado de consciência, em estupor, hipotenso (PA=74/49mmHg), bradicárdico, em fibrilhação auricular (FC=28-40bpm) e hipotérmico (Taur=30,9°C). A auscultação pulmonar mostrava diminuição do murmúrio vesicular nas bases. Analiticamente: anemia macrocítica [Hb=10,7g/dL, VGM=105,8fL (VN:80-100)], trombocitopenia [plaquetas=117 10<sup>3</sup>/µL (VN:150-500 10<sup>3</sup>/µL)], elevação das transaminases (ALT=130U/L, AST=196U/L), creatinina=1,98mg/dL, Na+=147mmol/L (VN:136-146), CK=4719U/L, LDH=469U/L e PCR=16,7mg/L (VN<5), alcoolemia=0g/L. Gasometria (FiO2=28%): pH=7,37 (VN:7,35-7,45); pCO2=45,6mmHg (VN:35-45), pO2=45,6mmHg (VN:83-108), SpO2=81,6% (VN:95-98), lactatos=0,8mmol/L (VN:0,5-1,6), bicarbonato=27mmol/L (VN:21-28).

Efetuada tomografia computadorizada tórax e abdómen que evidenciou derrame pleural bilateral com colapso passivo no lobo inferior esquerdo; sem derrame pericárdico ou ascite. Por choque distributivo, com disfunção cardiovascular, respiratória e renal houve necessidade de suporte aminérgico. Por suspeita de infeção, iniciou-se ceftriaxone e doxiciclina. Levantou-se a hipótese de coma mixedematoso e o hipotireoidismo foi confirmado analiticamente: TSH=82,36µU/L e T4L=1,2pmol/L. Iniciou-se tratamento com LT4 (250µg) e hidrocortisona 100mg 8/8h endovenosas, bem como 50µg de LT4 oral; sendo posteriormente suspensa a corticoterapia aquando da exclusão de insuficiência suprarrenal (cortisol às 8h00=18,6µg/dL).

A elevação de Acs anti-TPO=82,7UI/mL (VN:1-16) e Acs anti-Tg>5.000UI/mL (VN:5-100), estabeleceu a tiroidite de Hashimoto como etiologia do hipotireoidismo primário. Na ecografia da tiróide, era visível uma glândula homogênea, com micronódulos no lobo direito (diâmetro<4,5 mm).

O coma mixedematoso teve como fator precipitante uma infecção por *Coxiella burnetti*, confirmada por serologia. Progressivamente o doente melhorou o seu estado de consciência e resolveu as disfunções diagnosticadas à admissão. Actualmente apresenta-se assintomático. Analiticamente encontra-se eutiroideu com LT4 75µg id.

## DISCUSSÃO

A redução da hormona tiroideia é a característica essencial do hipotireoidismo.<sup>3</sup> Pode ser subclínico ou estabelecido, neste caso existindo uma TSH habitualmente acima 10mUI/L, com T4L abaixo do limite inferior do normal do intervalo de referência.<sup>4</sup>

A incidência do hipotireoidismo é superior nalguns grupos raciais e étnicos, idosos e mulheres (5-8 vezes em relação aos homens), sendo maior em mulheres com baixo peso corporal ao nascimento e na adolescência.<sup>1,3</sup>

No hipotireoidismo primário, definido pela diminuição da secreção das hormonas tiroideas pela tiróide, a deficiência de iodo é a causa mais comum no mundo. Em áreas ricas em iodo, a autoimunidade é responsável por mais de 90% dos casos (mais frequente em caucasianos, asiáticos e no género feminino).<sup>1,4,9</sup>

A tiroidite crónica autoimune (tiroidite de Hashimoto) é caracterizada patologicamente pela infiltração de linfócitos T e sericamente pela circulação de anticorpos anti-tiroideus (Acs anti-TPO e/ou anti-Tg), embora estejam ausentes em cerca de 25% dos doentes.<sup>1,3,4</sup>

A glândula com tiroidite autoimune surge heterogênea na ecografia, pelo que poderá efectuar-se para confirmar ou apoiar o diagnóstico.<sup>1</sup> Nos casos clínicos apresentados, o diagnóstico foi desafiante. A tiroidite de Hashimoto foi confirmada, por resultados analíticos e ecográficos consistentes.

As manifestações clínicas podem afectar todos os órgãos e sistemas, sendo condicionadas, não apenas pela condição em si, mas pela a idade do doente. Os doentes descritos apresentavam um atraso no processo metabólico generalizado, em proporções diferentes.<sup>13</sup>

A presença de sintomas clássicos de hipotireoidismo, como fadiga, letargia, sonolência, obstipação, intolerância ao frio e rouquidão devem fazer suscitar o diagnóstico, pois constituem estigmas facilmente identificáveis.<sup>14</sup>

Na primeira doente, o sintoma de alarme e o motivo de internamento foi a síncope. Não apresentava disritmias cardíacas, o que tornava menos prováveis as causas cardiovasculares que surgiam como primeira hipótese de diagnóstico. Contudo, foi evidenciado um derrame pericárdico, com sinais de cronicidade no ecocardiograma, condicionando colapso parcial da aurícula direita. Aliado a este derrame, a presença de ascite e o edema da face e dos membros inferiores apontava para um estado de anasarca. A acumulação de ácido hialurónico altera a composição da derme e de outros tecidos que origina um edema duro, que ocorre num hipotireoidismo grave, podendo ser generalizado.<sup>1</sup> O derrame pericárdico e a ascite são raros, podendo estar relacionados com o aumento da permeabilidade capilar e pelo hipometabolismo.<sup>14</sup>

A anasarca, os sintomas referidos, o mixedema e as alterações analíticas (anemia, hipercolesterolemia, elevação das transaminases e rhabdomiólise) tornaram evidente um hipotireoidismo. Cursa a dúvida se esta condição poderá estar na base da síncope. Aquilo que se reconhece é que, nesta doente, há várias alterações que poderão ter contribuído para essa manifestação.<sup>12,14</sup>

No doente com coma mixedematoso, a suspeita surgiu por se tratar de um idoso com um quadro dominado pela alteração do estado de consciência associado a hipotermia. Apesar da denominação de coma mixedematoso, podem existir vários graus de depressão do estado neurológico que englobam prostração, letargia ou confusão até ao coma.<sup>2,7</sup>

Iniciou-se terapêutica com antibiótico de espectro alargado por suspeita de infecção como factor precipitante (o mais frequente), sendo previamente feitas colheitas para hemoculturas, urocultura, cultura de secreções e serologias. Deste estudo, apenas surgiu positividade para IgG fase II de *Coxiella burnetti*. De realçar que, nestes casos, os sinais clássicos como febre, taquicardia e leucocitose estão geralmente ausentes.<sup>2</sup>

A depressão do estímulo respiratório, presente neste doente, resultou por um lado pela hipoxia e hipercapnia e por outro pelo derrame pleural bilateral.<sup>12,15-16</sup> O choque distributivo com falência cardiovascular, ocorre em fases avançadas, por diminuição do débito cardíaco, que é mediado pela redução da frequência cardíaca e da contractilidade.

As elevações de CK e LDH, presentes nos dois doentes, surgem por alteração das membranas capilares, atraso na contração e relaxamento muscular e da redução ou dilatação de massa muscular pelo mixedema intersticial.<sup>1,10</sup>





Há uma redução dos eritrócitos pela menor produção de eritropoetina e necessidade de oxigénio, condicionado uma anemia, geralmente normocítica normocrómica, mas por vezes macrocítica por deficiência de vitamina B12.<sup>1</sup> Outro achado analítico relevante foi o aumento de colesterol total e c-LDL, que se deve a uma diminuição da sua depuração.<sup>13</sup> Na análise do primeiro caso, pode inferir-se que a dislipidemia com 5 meses de diagnóstico poderá estar relacionada com o hipotiroidismo.

Ao contrário do que seria de esperar, os valores de TSH e T4 livre, não se correlacionam directamente com a gravidade do quadro clínico, o que é exemplificado pelos casos clínicos apresentados.<sup>7</sup>

O hipotiroidismo grave está associado a uma diminuição da taxa de produção de cortisol. Com a suplementação de hormona tiroideia há um aumento da sua metabolização, existindo o risco de se precipitar uma insuficiência adrenal transitória.<sup>2,9</sup> Assim, e existindo a possibilidade de coexistir insuficiência adrenal associada ao hipotiroidismo, é cauteloso, seguro e eficaz administrar glucocorticóides nos primeiros dias de tratamento. A dose recomendada é 100 mg de hidrocortisona endovenosa de 8 em 8 horas até exclusão de insuficiência supra-renal.<sup>2,14</sup>

A LT4 é a terapêutica de eleição para o tratamento do hipotiroidismo. Actua mais lentamente, mas não sofre tantas flutuações e tem menos efeitos laterais. Alguns autores defendem a associação de liotironina (LT3) pela diminuição da conversão de T4 em T3.<sup>14-15</sup> Contudo, está associada a maior mortalidade e efeitos laterais cardiovasculares.<sup>7,14</sup> Não existe consenso acerca de qual a preparação mais indicada, (monoterapia *versus* combinação), nem qual a dose a utilizar.<sup>5</sup> Em Portugal, não temos disponível LT3 para tratamento. Nos casos de coma mixedematoso, opta-se por iniciar uma dose de carga segura de LT4, 200-500µg, para restaurar rapidamente os níveis hormonais, sendo administrado por via endovenosa, pelo risco de má absorção, sobretudo se existir atonia gástrica.<sup>14</sup> A transição para via oral, por tolerância e restabelecimento de trânsito intestinal, deve ser iniciada numa dose ajustada pelo peso, idade e doença cardiovascular prévia, tão precocemente quanto possível.<sup>5</sup> Nos idosos e magros, a dose inicial (endovenosa e oral) deverá ser menor pelo risco acrescido de complicações cardiovasculares (enfarte agudo do miocárdio e arritmias).<sup>2,14</sup>

As medidas de suporte são extremamente importantes no tratamento dos doentes com coma mixedematoso, marcando a diferença entre vida e morte.<sup>5</sup> Incluem aque-

cimento corporal passivo (o activo pode causar vasodilatação e colapso vascular), ventilação mecânica se necessário, fluidoterapia cautelosa, antibioterapia de largo espectro pela probabilidade de infecção, que deverá ser mantida até surgirem culturas negativas.<sup>2,14</sup>

O sucesso no tratamento depende do reconhecimento atempado. A mortalidade é elevada nos doentes com coma mixedematoso (30-50%). Os preditores de morte são a idade, complicações cardíacas, hipotermia persistente, necessidade de ventilação mecânica e sépsis.<sup>7,10</sup>

O hipotiroidismo primário é uma doença linear se estiver presente que a suas manifestações clínicas poderão ser variáveis, não dependentes da idade, nem de gravidade do défice de hormonas tiroideias. Se não aliarmos uma história clínica cuidada ao raciocínio clínico, o hipotiroidismo, com as suas complicações mais graves, passa de um conceito teórico para uma realidade que poderá ser fatal. Aí, urge a arte na aplicação da ciência que combina a descoberta terapêutica com a rapidez da sua instituição.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brent GA, Davies, TF Hypothyroidism and thyroiditis. In Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H, editores. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 406-433
2. Oliveira AI, Vinha E, Carvalho-Braga D, Medina JL. Diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso. Breve revisão e protocolo de actuação. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2008; 2:93-97
3. Ross D. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 1 Aug 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults>
4. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-1235.
5. Garrido S, Carvalho R, Borges F. Coma mixedematoso – revisão. *Cuidados Intensivos em Perspectiva*. 2013; 3:18-23
6. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors Associated with Mortality of Myxedema Coma: Report of Eight Cases and Literature Survey. *Thyroid*. 1999;9(12):1167-1174
7. Fliers E, Wiersinga W. Myxedema coma. *Rev Endocr Metab*. 2003; 4:137-41
8. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema Coma: a form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 279-90
9. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism [Internet]. 2017 [cited 1 Aug 2017]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/#toc-9-9-myxedema-coma>
10. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor R V. Factors associated with mortality of patients with myxedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol*. 2004; 180:347-50
11. Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am*. 1995; 79:185-94.
12. Kwak MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med*. 2007; 22: 224-31.
13. Surks M. Clinical manifestations of hypothyroidism [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 1 Aug 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism>
14. Ross, D. Myxedema coma [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 1 August 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma>
- Wartofsky L. Myxedema Coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35(4): 687-98.

## LEIOMIOMA DO CÓLON: LOCALIZAÇÃO INCOMUM DE TUMOR MESENQUIMATOSO GASTROINTESTINAL

ANA NUNES VIEIRA<sup>1</sup>, SÍLVIA BORGES<sup>1</sup>, SÓNIA CHAN<sup>1</sup>, GINA MELO<sup>2</sup>, AIDA PAULINO<sup>3</sup>, ANTÓNIO GOUVEIA<sup>4</sup>

Doente do sexo feminino de 37 anos de idade, sem antecedentes patológicos de relevo, recorreu ao médico assistente por tumefação abdominal assintomática. Ao exame objetivo apresentava massa oval móvel de grandes dimensões palpável nos quadrantes esquerdos do abdómen. O estudo analítico não evidenciava alterações e o estudo imagiológico por ecografia e tomografia computadorizada abdominal e pélvica (Figura 1) mostrava formação ovalada com mais de 13cm de limites bem definidos, aparentemente na dependência do colon esquerdo. A colonoscopia (Figura 2) evidenciava abaulamento de metade da circunferência cólica ao nível do angulo esplénico. Perante estes achados foi colocada hipótese de tumor mesenquimatoso do trato gastrointestinal e a doente foi proposta para colectomia segmentar. Intraoperatoriamente (Figura 3) constou-se uma lesão de aproximadamente 13cm, na dependência do cólon descendente, móvel, sem aderência aos planos profundos e sem adenopatias associadas (Figura 4), tendo submetida a colectomia esquerda segmentar. O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo tido alta ao 5º dia de pós-operatório.

O exame histológico mostrou tratar-se de uma lesão mesenquimatosa do cólon concordante com leiomioma submucoso. Atualmente no segundo ano de pós-operatório, assintomática e sem lesões de novo.

Os tumores mesenquimatosos do trato gastrointestinal são incomuns e representam uma

pequena percentagem de todas as neoplasias gastrointestinais. Este grupo é constituído por vários tipos de tumores com diferenças morfológicas, imunohistoquímicas, estruturais, mas também clínicas e prognósticas<sup>(1)(2)</sup>. A predominância numérica dos GISTs inevitavelmente leva à minimização de outros tumores mesenquimatosos digestivos. Os leiomiomas são provenientes do músculo liso e podem surgir em todo o trato gastrointestinal, mas a sua localização no cólon é rara<sup>(3)</sup>. O diagnóstico diferencial entre GISTs e leiomiomas gastrointestinais é difícil dada a sobreposição de sinais clínicos e aspetos cito/histológicos. O exame imunohistoquímico é essencial para o diagnóstico diferencial<sup>(1)(2)</sup>. Neste estudo os leiomiomas são positivos para actina e desmina e negativos para CD 117<sup>(1)</sup>. É importante a confirmação do diagnóstico de leiomioma dado o seu comportamento benigno<sup>(3)</sup>. O presente trabalho mostra a complexidade diagnóstica das neoplasias mesenquimatosas, através da apresentação de um caso leiomioma do cólon.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Diaconescu MR. and Diaconescu S. Mesenchymal (non-epithelial) "non-GIST" tumors of the digestive tract. *Chirurgia (Bucur)*. 2012 Nov-Dec;107(6):742-750.
- (2) Stelow E. et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Findings of Gastrointestinal Leiomyomas and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(5):703-708.
- (3) Sagnotta A et al. Giant Extraluminal Leiomyoma of the Colon: Rare Cause of Symptomatic Pelvic Mass. *Int Surg*. 2012;100:805-808.

Autor Correspondente:  
Ana Vieira:ananunesvieira86@gmail.com

RECEBIDO: 24.07.2017 / ACEITE: 03.08.2017

1. INTERNA DE CIRURGIA GERAL  
2. ASSISTENTE GRADUADA DE CIRURGIA GERAL  
3. ASSISTENTE GRADUADA DE CIRURGIA GERAL, CONSULTORA  
4. DIRETOR DO SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL, CONSULTOR  
HOSPITAL AMATO LUSITANO - UNIDADE LOCAL DE SAÚDE CASTELO BRANCO, EPE



Figura 1 - TC abdominal e pélvica: lesão de 13 cm de limites bem definidos na dependência do cólon descendente

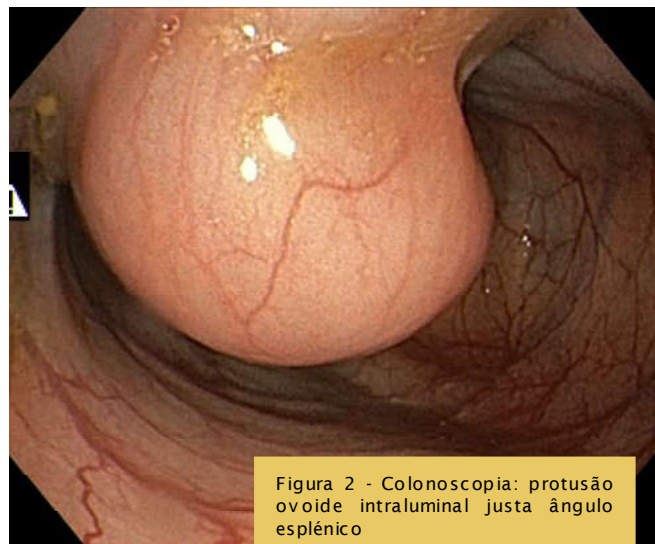


Figura 2 - Colonoscopia: protusão ovoide intraluminal justa ângulo esplênico

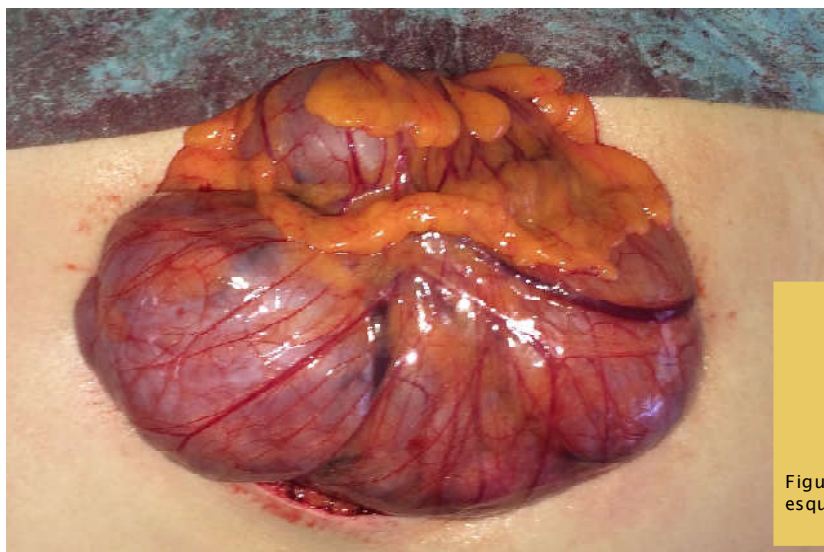


Figura 3 - Cirurgia: colectomia esquerda segmentar

Figura 4 - Visão intraluminal da peça operatória







Unidade Local de Saúde  
de Castelo Branco, EPE



REVISTA DE SAÚDE

AMATO  
LUSITANO