



# SESSÃO DE ANATOMIA CLÍNICA

## COXSAKIE B?

Carla Regina (R2 Pediatria)

Danielle Nardi (R2 Pediatria)

Priscila Dias (R3 UTI Pediátrica)

Coordenação: Andersen Fernandes, Marcos  
E.A.Segura (Patologista), Paulo R. Margotto

[www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)

Brasília, 6 de julho de 2012

# HISTÓRIA CLÍNICA

**26/02/2012, às 22h30min**

- Id.: J.G.C.S, masculino, 10 meses, peso 10 kg
- QP: “Cansaço e vômitos, hoje.”
- HMA: História de cansaço e 3 episódios de vômito, iniciados hoje, sem febre. Diurese ausente há 8 horas, evacuação preservada. Inapetente há 3 dias. Sem outras queixas.
- Antecedentes
  - Nega doenças, alergias, cirurgias ou internações anteriores
  - História de alteração no Teste do pezinho, porém mãe não sabe dizer qual foi o achado

# HISTÓRIA CLÍNICA

- Ao exame físico: grave estado geral, desidratado, taquidispneico, com respiração superficial, pálido, pele mosqueada, anictérico, acianótico. FR 70 irpm, FC 190 bpm, PA 90x42 mmHg, SatO2 88% (ar ambiente)
- ACV: RCR em 2T, BNF, sem sopros
- Ausculta respiratória com murmúrio fisiológico, sem ruídos adventícios
- Abdome: flácido, indolor, sem VCM, RHA+
- Extremidades: frias, TEC 4s, pulsos filiformes
- SNC: Pupilas isocóricas, fotorreagentes, Sem sinais meníngeos. Rebaixamento do nível de consciência, oscilando sensório. Escala de Coma de Glasgow 13.

# EVOLUÇÃO

- Piora do nível de consciência: ECG entre 5-7
- Encaminhado à sala de reanimação do PS
- Não foram obtidos exames
  - Perfusão débil e dificuldade de palpação de pulso
- Acesso periférico em MSE
- Oxigenioterapia por Máscara não reinalante com reservatório (SatO2 95-100%)
- 70 ml/kg de soro fisiológico para expansão volêmica
- Ceftriaxona 100mg/kg dentro da primeira hora do atendimento
- Regulado para UTI Pediátrica
- Apresentou 1 convulsão tônico-clônica: administrado 0,4ml de diazepam

# EVOLUÇÃO

- Intubado, após dose de midazolam
- Apresentou parada cardiorrespiratória
  - MCE e ventilação com dispositivo bolsa-válvula-máscara pelo TOT
  - 4 doses de adrenalina
  - PCR revertida após 40 minutos de RCP
- Encaminhado para UTI Pediátrica por volta de meia-noite de 27/02/2012 (após 1h30min de manejo no PS)

# EVOLUÇÃO NA UTIP HMIB

- Sistema informatizado não estava disponível
  - Registros em papel relatam eventos a partir de 04h de 27/02/12
- **04h10min** Resultado de exames: Glic 150, **Ur 69, Creat 0,9, TGO 330, TGP 207**, Na 143, K 5,3, Cl 111; Ca 8,6, **Hto 30,8, Hb 10,7, Leuc 16900 (38s 05bt 52L 04m 01e)**, plq 360000
- **04h30min** Continua chocado. Inicialmente PA = 71x67 (64) mmHg. Agora: não mensurável. FC: 122 bpm. Sem diurese. Pupilas mióticas, não reagentes. Conduta: Aumentar adrenalina para 0,8mcg/kg/min
- **05h** Apresentou nova parada cardíaca
  - Adrenalina 1:10000 1ml várias vezes + gluconato de cálcio + cardioversão + expansão
- Óbito constatado às 05h30min

# EXAMES RESGATADOS APÓS O ÓBITO

- Teste do pezinho (repetido e confirmado):  
deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- Exames 11/01/2012 - HOSPITAL ALVORADA:
  - Hemograma: Hem 4,64, Hb 12,7, Hto 36,2, Leuc 5700, bast 3, segm 70, linf 21, mono 6, pqt 318000
  - PCR: 0,22 (VN: 0-1,0)
  - VHS: 2,0 (VN: <20)
  - EAS: ph 5,0, prot ++, corpos cetônicos ausentes, nitrito negativo, células epiteliais raras, leucócitos numerosos, hemácias ausentes, muco ++, microbiota moderadamente aumentada, cristais ausentes, cilindros hialinos +, leveduras ausentes
  - Radiografia de tórax: sem alterações

# LISTA DE ACHADOS

- Inapetência 3 dias antes da internação
- Vômitos e astenia no dia da internação
- Taquicardia
- Taquidispneia
- Alteração de consciência
- Alteração de perfusão periférica
- Convulsão
- Parada cardíaca
- Transaminases elevadas
- Ureia e creatinina elevadas
- Anemia leve
- Deficiência de G6PD

# HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

1. Choque séptico
2. Infecção de foco desconhecido
  1. Meningoencefalite?
  2. ITU?
  3. Gastroenterocolite?
3. Deficiência de G6PD



# DEFICIÊNCIA DE G6PD

# DEFICIÊNCIA DE G6PD

- Glicose-6-fosfato desidrogenase: parte da via das pentoses - redução do NADP a NADPH no eritrócito
- Deficiência enzimática mais comum
- Origem genética: mutação no braço longo do cromossomo X, geralmente tipo *missense*
- Espectro variado: assintomático até hemólise crônica, a depender do grau de atividade enzimática e variante da doença

## Pentose Phosphate Pathway

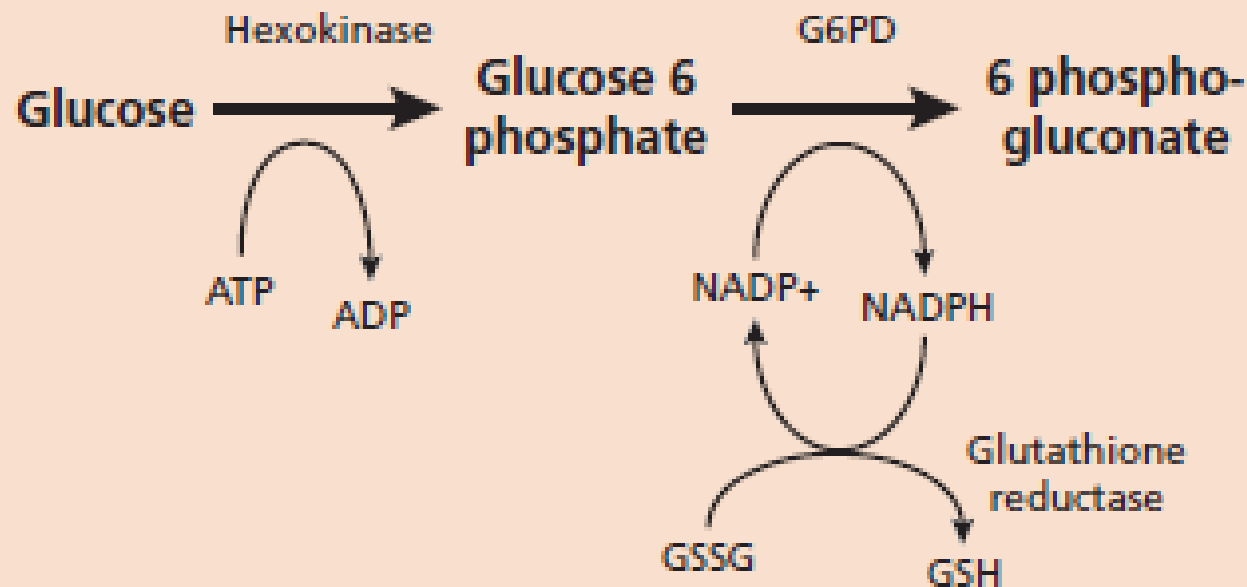
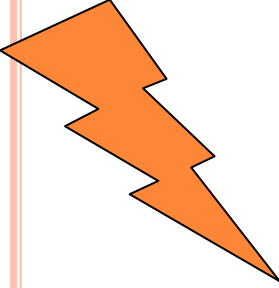


Figure 1. G6PD catalyzes NADP+ to its reduced form, NADPH, in the pentose phosphate pathway. (G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; ATP = adenosine triphosphate; ADP = adenosine diphosphate; NADP+ = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [oxidized form]; NADPH = reduced NADP; GSSG = oxidized glutathione; GSH = reduced glutathione.)

*Adapted with permission from Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. Accessed online July 20, 2005, at: <http://www.malariaste.com/malaria/g6pd.htm>.*

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Hemólise secundária a estresse oxidativo
  - Drogas
  - Infecção
  - Ingestão de feijão de fava
- Icterícia no período neonatal
- Hemólise crônica



## Deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase e infecção viral

Há um relato experimental de Ho et al evidenciando que células deficientes de G6PD são mais susceptíveis a infecção por enterovirus 71 (E71). O status redox modula a infectividade do E71, propiciando a ocorrência de infecção. O tratamento antioxidante atenua a susceptibilidades a infecção pelo E71, corroborando a associação entre o status redox e a susceptibilidade a infecção pelo E71



# ARTIGO INTEGRAL

- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances enterovirus 71 infection.
- Ho HY, Cheng ML, Weng SF, Chang L, Yeh TT, Shih SR, Chiu DT.
- J Gen Virol. 2008 Sep;89(Pt 9):2080-9.
- Related citations

# DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

## ○ Diagnóstico

- Testes de triagem (precisa realizar um confirmatório), análise quantitativa de espectrofotometria, teste rápido de fluorescência.
- É recomendado realizar a triagem universal em todas as populações que tem mais de 3-5% dos meninos afetados

## ○ Tratamento

- Evitar estresse oxidativo

TABLE 3

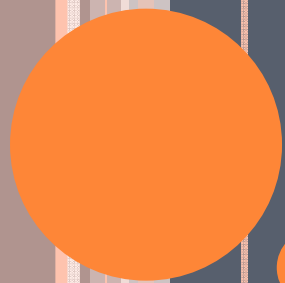
**Medications That Should Be Avoided By Persons with G6PD Deficiency\***

<i>Drug name</i>	<i>Use</i>
Dapsone	Antimicrobial for treatment of leprosy
Flutamide (Eulexin)	Antiandrogen for treatment of prostate cancer
Mafenide cream (Sulfamylon)	Topical antimicrobial
Methylene blue (Urolene Blue)	Antidote for drug-induced methemoglobinemia
Nalidixic acid (NegGram)	Antibiotic used primarily for urinary tract infections
Nitrofurantoin (Macrochantin)	Antibiotic used primarily for urinary tract infections
Phenazopyridine (Pyridium)	Analgesic for treatment of dysuria
Primaquine	Antimalaria agent
Rasburicase (Elitek)	Adjunct to antineoplastic agents
Sulfacetamide (Klaron)	Antibiotic (ophthalmic and topical preparations)
Sulfamethoxazole (Gantanol)	Antibiotic used in combination preparations (i.e., trimethoprim-sulfamethoxazole [TMP-SMX; Bactrim, Septra])
Sulfanilamide (AVC)	Antifungal agent for treatment of vulvovaginal <i>Candida albicans</i> infection

G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase.

\*—Classes I, II, and III.

Information from reference 6.



# MENINGITE

# MENINGITE

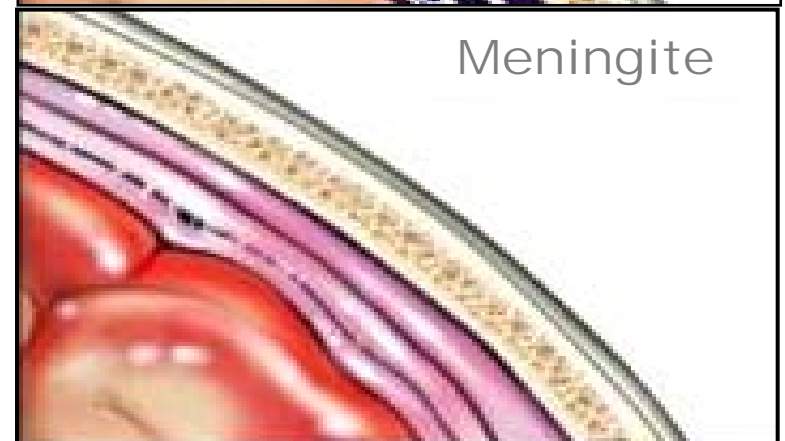
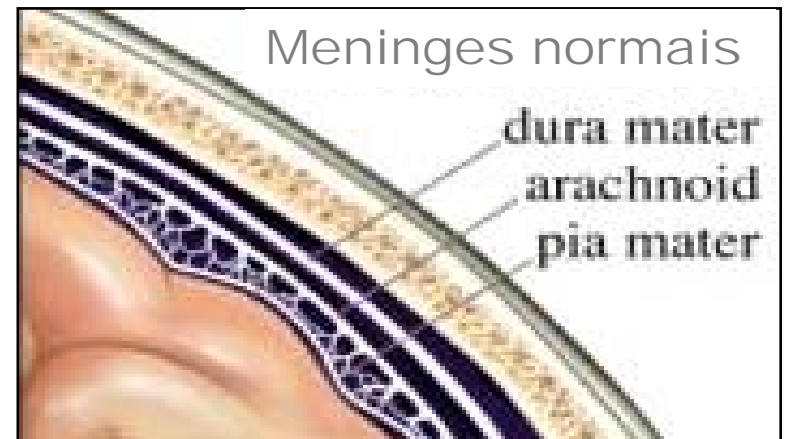
- Processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o encéfalo e medula espinhal
- Agentes etiológicos:
  - ▣ Vírus
  - ▣ Bactérias
  - ▣ Fungos
  - ▣ Parasitas

*Neisseria meningitidis*

*Haemophilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*

} 40%



# MENINGITE BACTERIANA

## ○ Etiologia

Idade do paciente	Agente etiológico mais comum
Até 30 dias	<i>S. agalactiae</i> ; <i>E. Coli</i> e outros gram negativos; <i>L. monocytogenes</i>
1 mês a 3 meses	<i>S. Pneumoniae</i> ; <i>H. Influenzae</i> ; <i>N. Meningitidis</i> ; <i>S. agalactiae</i> ; <i>L. monocytogenes</i>
3 meses a 5 anos	<i>N. Meningitidis</i> ; <i>S. Pneumoniae</i> ; <i>H. Influenzae</i>
5 anos a 18 anos	<i>N. Meningitidis</i> ; <i>S. Pneumoniae</i>

# QUADRO CLÍNICO

- Síndrome infecciosa: febre, náuseas, vômitos, cefaleia e mialgia
- Síndrome de irritação meníngea:
  - compressão do exsudato sobre os nervos raquidianos: rigidez de nuca, sinal de Kernig, sinal de Brudzinski, sinal de Lasègue e a posição de tripé
- Síndrome de hipertensão intracraniana
  - cefaleia em crianças mais velhas e abaulamento de fontanela em crianças jovens

# DIAGNÓSTICO

- Hemograma
- Hemocultura
- Citometria/Citologia/Bioquímica do Líquor
- Cultura de Líquor
- Reação em cadeia polimerase
- Glicemia
- Coagulograma

# TRATAMENTO

- Meningite bacteriana:
  - Cefalosporina de terceira geração (exceto 3 primeiros meses de vida)
- Meningoencefalite viral:
  - Aciclovir
- Meningite por *Haemophilus*
  - Uso de dexametasona: bloqueia a produção de citocinas, diminuindo a resposta inflamatória intensa após antibioticoterapia bactericida
  - Redução de sequela auditiva



# CHOQUE SÉPTICO

# SEPSE

- Reação sistêmica a uma infecção
- SRIS → 2 ou mais dos seguintes achados (1 deles - temperatura ou contagem de leucócitos anormal):
  1. Temperatura central  $> 38,5^{\circ} \text{C}$  ou  $< 36^{\circ} \text{C}$ ;
  2. Taquicardia inexplicável ou sustentada (ou bradicardia em  $< 1$  ano);
  3. Frequência respiratória  $\uparrow$  para idade (2 dp)
    - ou necessidade de ventilação mecânica para quadro agudo;
  4. Leucocitose ou leucopenia para a idade (não secundária a quimioterapia), ou contagem de neutrófilos imaturos acima de 10%.

# SEPSE



## ○ Choque séptico

- Hipotensão não revertida por reposição volêmica
  - Distúrbios de hipoperfusão
  - Disfunção orgânica

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55

- Sepses associada a disfunção cardiovascular

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan;6(1):2-8

# PACIENTES QUE MAIS EVOLUEM PARA SEPSE GRAVE/CHOQUE SÉPTICO

- Lactentes até o primeiro ano de vida
- Doenças mais frequentes:
  - Pneumonia
  - Gastroenterite
  - Infecções de partes moles

# DIAGNÓSTICO DO CHOQUE SÉPTICO

- Clínico
- Sinais e sintomas sugestivos
  - **Alteração do estado mental**
  - **Débito urinário reduzido (< 1 mL/kg/h)**
  - Hipotermia ou hipertermia
  - Taquicardia
  - Pulsos periféricos finos (choque frio) ou amplos (choque quente)
  - Tempo de Enchimento Capilar prolongado (> 2 segundos, no choque frio) ou imediato (choque quente)
  - Extremidades moteadas ou frias
  - Hipotensão é um sinal tardio, não se devendo esperar sua presença para diagnosticar o choque

# DIAGNÓSTICO DO CHOQUE SÉPTICO

## Frio

- Perfusão reduzida
- Estado mental alterado
- Débito urinário menor que 1 mL/kg/h
- **Tempo de enchimento capilar > 2 segundos**
- **Pulso periférico reduzido**
- **Extremidades frias moteadas**

## Quente

- Perfusão reduzida
- Estado mental alterado
- Débito urinário menor que 1 mL/kg/h
- **Tempo de enchimento capilar rápido**
- **Pulso periférico oscilante**
- **Extremidades quentes**

# NOSSO PACIENTE

Inapetência + Astenia +  
Vômitos

Infecção?

Taquicardia + Taquipneia  
+ Leucocitose

SRIS

SRIS + Infecção

Sepse

Sepse + Alteração de  
consciência + Oligúria

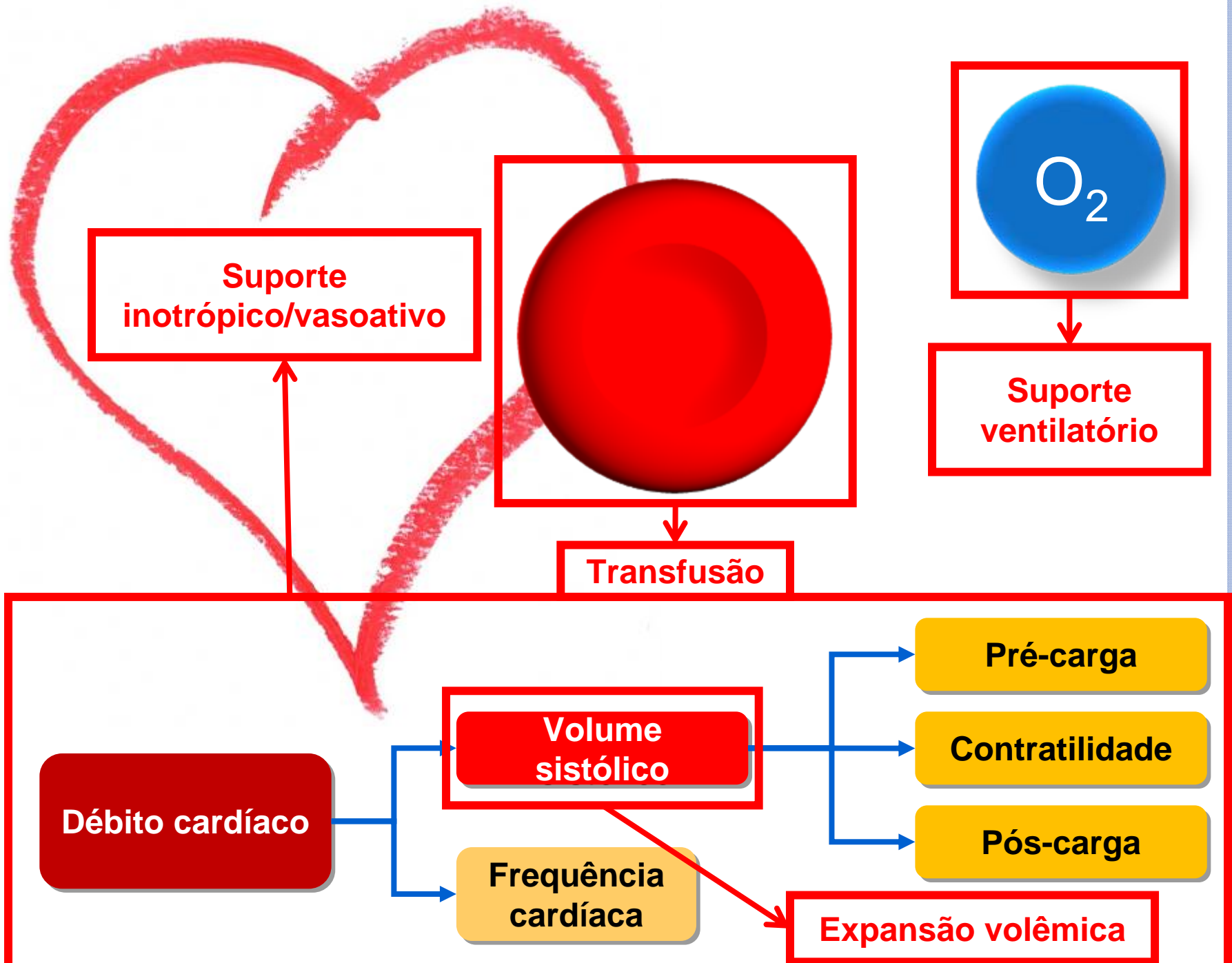
Choque séptico?

# TRATAMENTO

## 1. Combater a infecção

**ANTIBIOTICOTERAPIA NA 1ª HORA**  
Cada hora de atraso eleva mortalidade em  
7,6%

- ## 2. Corrigir o desequilíbrio entre oferta e demanda:
- Restabelecimento hemodinâmico e ventilatório



0 minutos



5 minutos

5 minutos



15 minutos

15 minutos



60 minutos

Alteração de consciência e da perfusão:  
**O<sub>2</sub> + Acesso intravenoso ou intraósseo**



**Ressuscitação inicial:**  
**20 mL/kg de cristalóides ou coloides (≥ 60 ml/kg),**  
até melhora da perfusão ou sinais de sobrecarga hídrica  
Corrigir **hipoglicemia** e **hipocalcemia**  
Iniciar **antibióticos**



**Choque não revertido?**



**Choque refratário a fluidos**

Sedativos para obter acesso e via aérea caso necessário  
Iniciar inotrópicos  
Reverter choque frio com dopamina ou epinefrina em acesso central  
Reverter choque quente com norepinefrina em acesso central



**Choque não revertido?**



**UTI**

UTI Pediátrica

60 minutos



## Como escolher o inotrópico/vasoativo adequado?

**VASOPRESSORES**  
usar quando há  
hipotensão

**INOTRÓPICOS**  
usar quando pulso e  
perfusão periférica  
ruins, PA adequada

**VASODILATADORES**  
usar quando há  
vasoconstrição periférica,  
perfusão periférica ruim, PA  
adequada

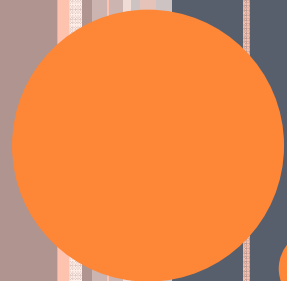
**DOBUTAMINA**

**DOPAMINA**

**ADRENALINA**

**NORADRENALINA**

**MILRINONA**



# CONCLUSÃO



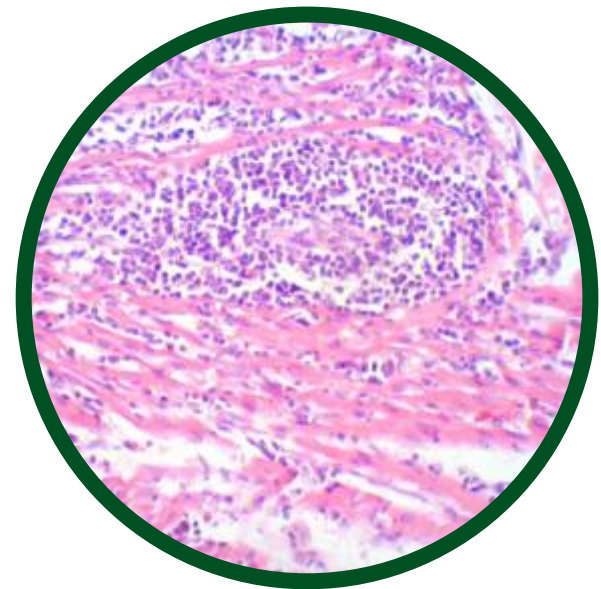
# CONCLUSÃO

1. Choque séptico
  2. Infecção de foco desconhecido
    1. Meningoencefalite: Viral? Bacteriana?
  3. Deficiência de G6PD – apenas um achado?
- Esclarecimento diagnóstico anatomopatológico

# A 019/12

Dr. Marcos E.A. Segura

*médico patologista*



# Ectoscopia

- Sexo masculino
- Sem malformações

Peso	10900g
C.Total	75,0cm
C.Cr-Cau	52,0cm
C.Cef	48,0cm
C.Tor	50,0cm
C.Abd	45,0cm
Coração	80,0g
Pulmão	60g 80g
Fígado	350,0g
Baço	50g

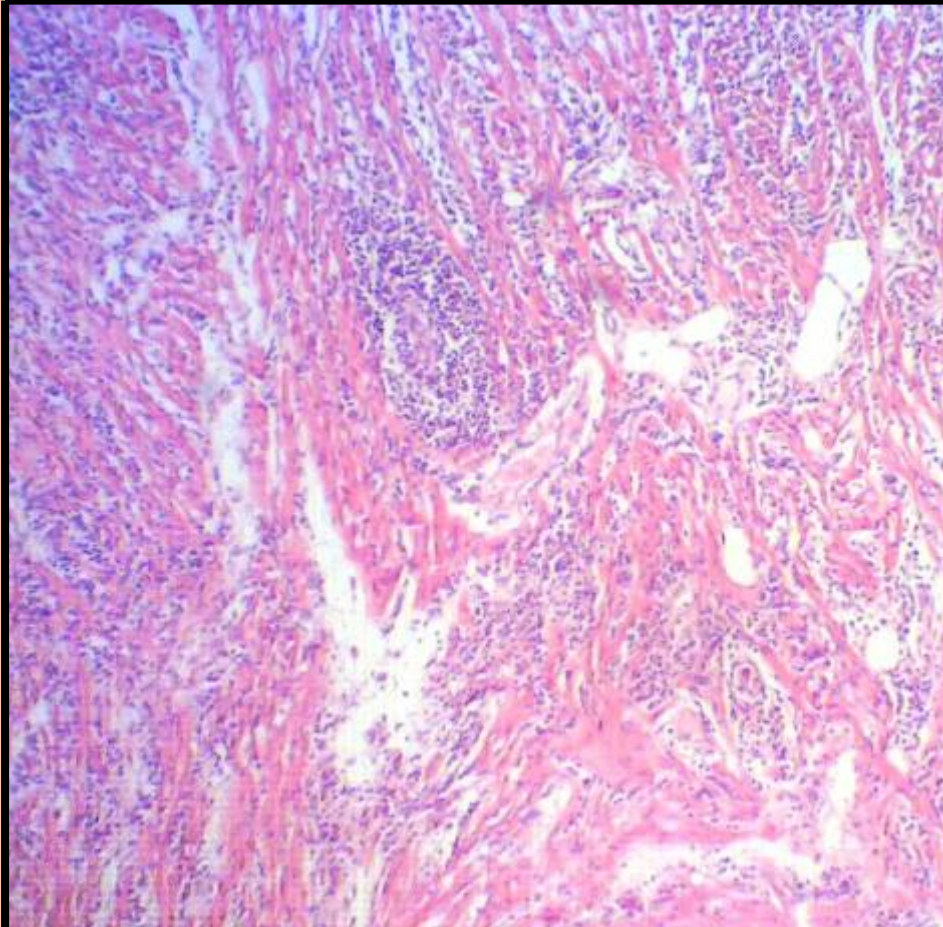
# Abertura das Cavidades

- Gordura subcutânea de 1,0cm

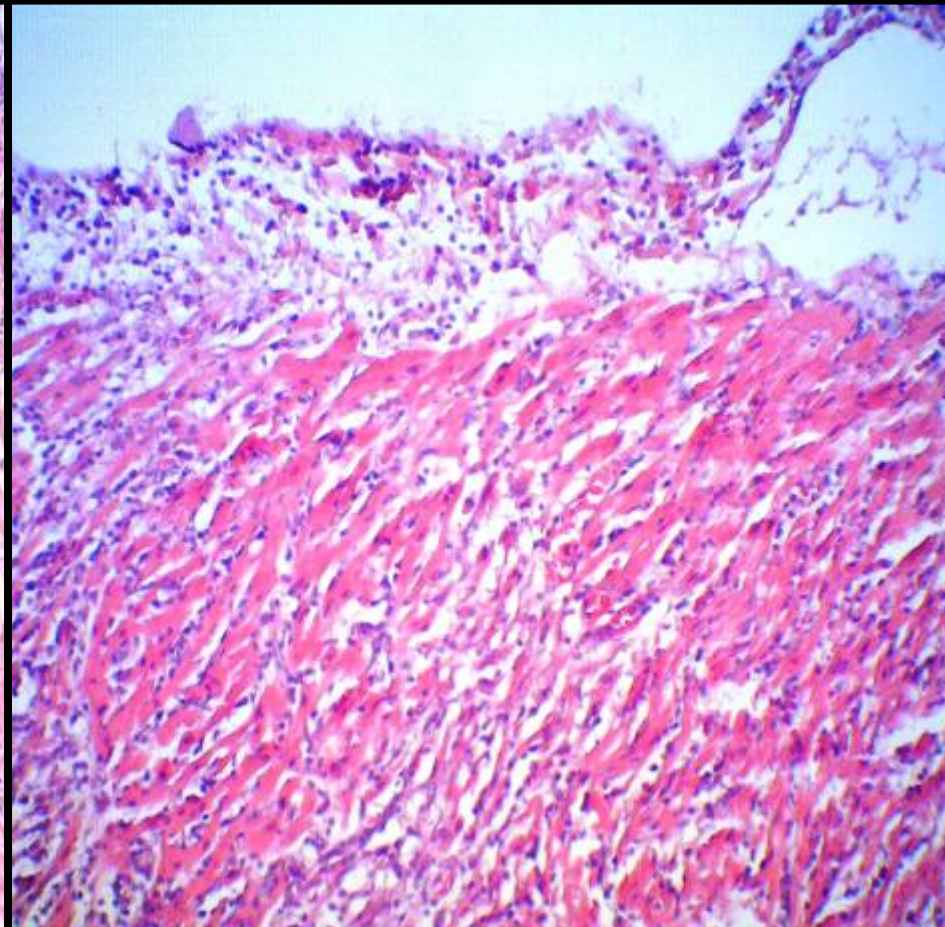
# Sistema Cardiovascular

- Coração aumentado de tamanho difusamente
- 80,0g (n:  $50 \pm 6$ )
- 4 câmaras concordantes

# Sistema Cardiovascular

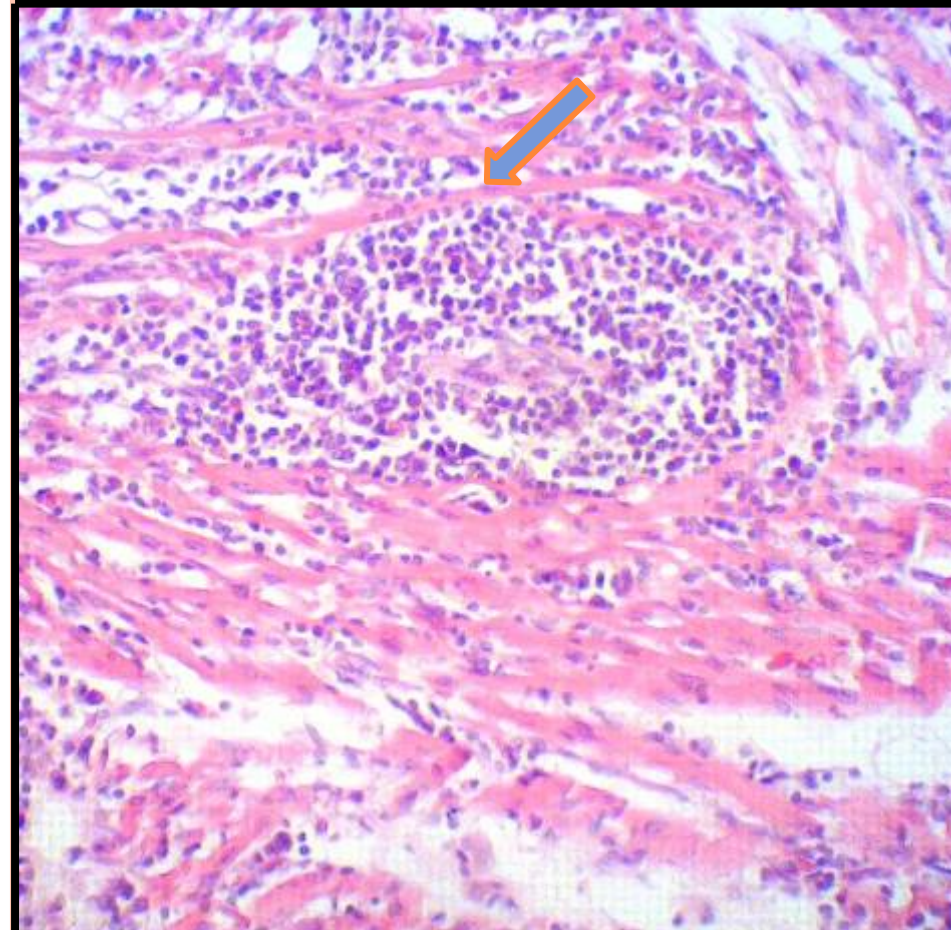


**Infiltrado intersticial no miocárdio**

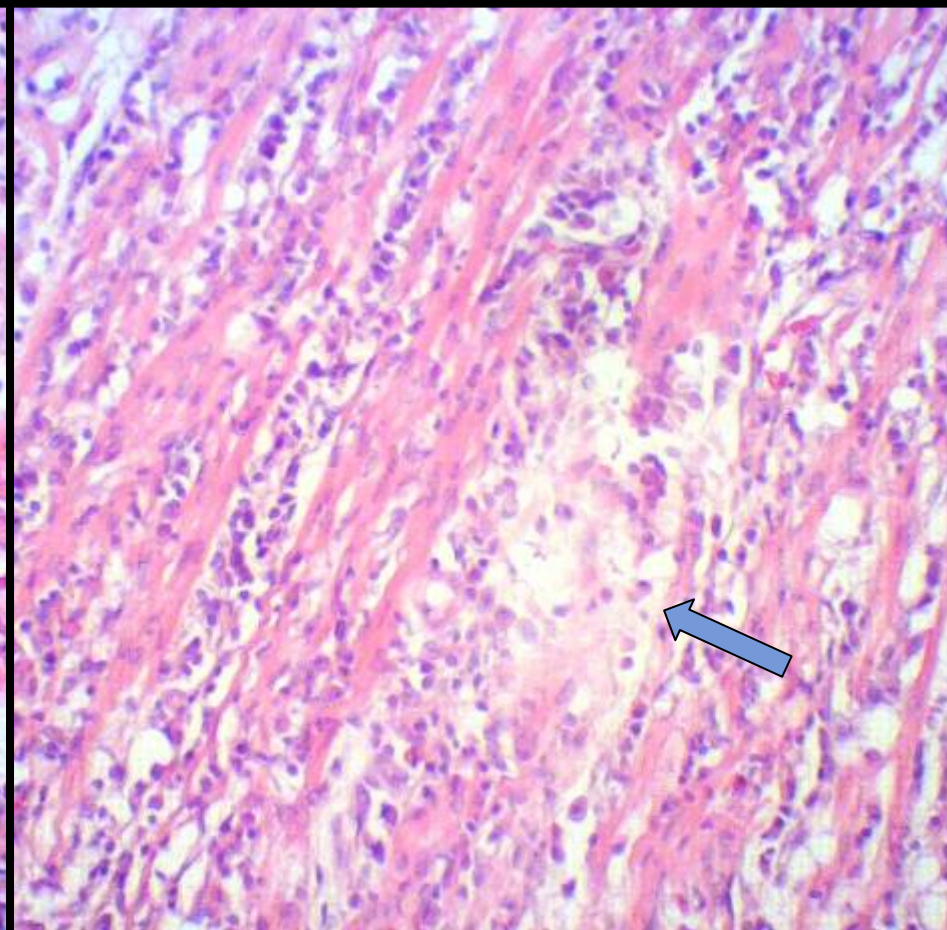


**Infiltrado intersticial no miocárdio e pericárdio  
(MIOPERICARDITE)**

# Sistema Cardiovascular

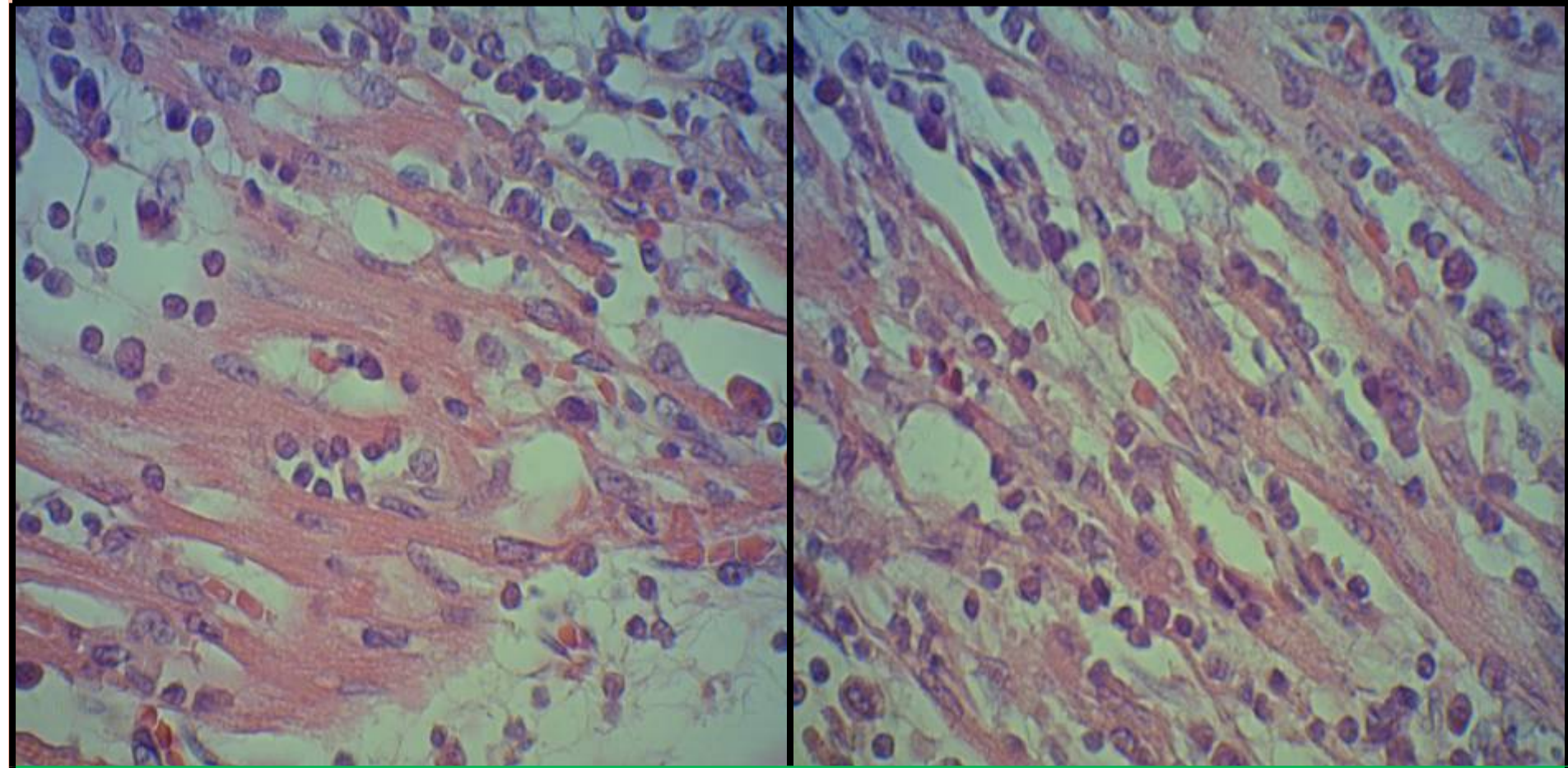


**Infiltrado linfocítico intersticial “dissecando” as fibras miocárdicas com atrofia**



**Infiltrado intersticial levando a necrose de fibras miocárdicas**

# Sistema Cardiovascular

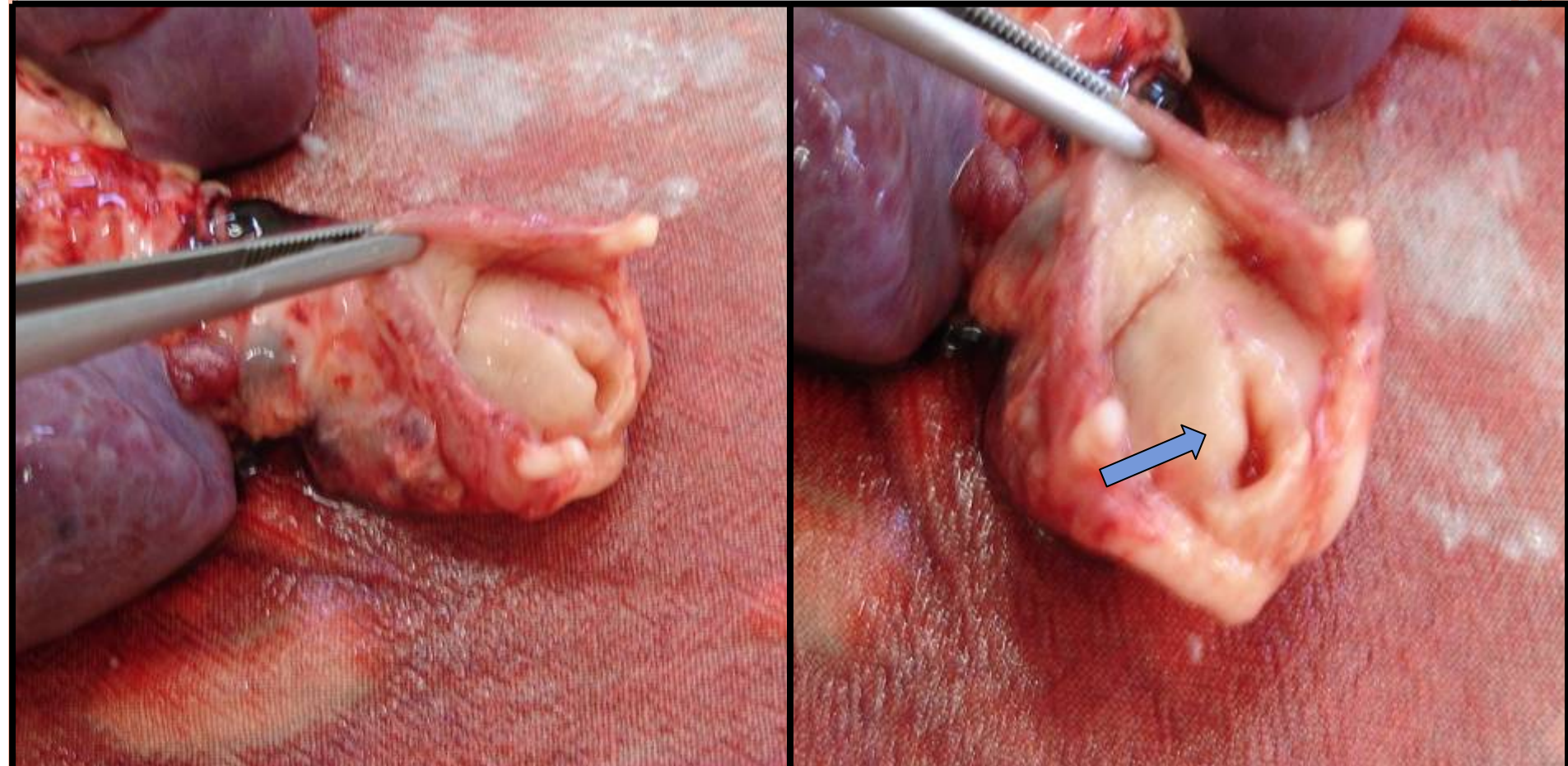


**Infiltrado de linfócitos e raros plasmócitos permeiam as fibras miocárdias levando à atrofia e necrose de fibras**

# Sistema Cardiovascular

- Cardiomegalia
- Miopericardite

# Sistema Respiratório

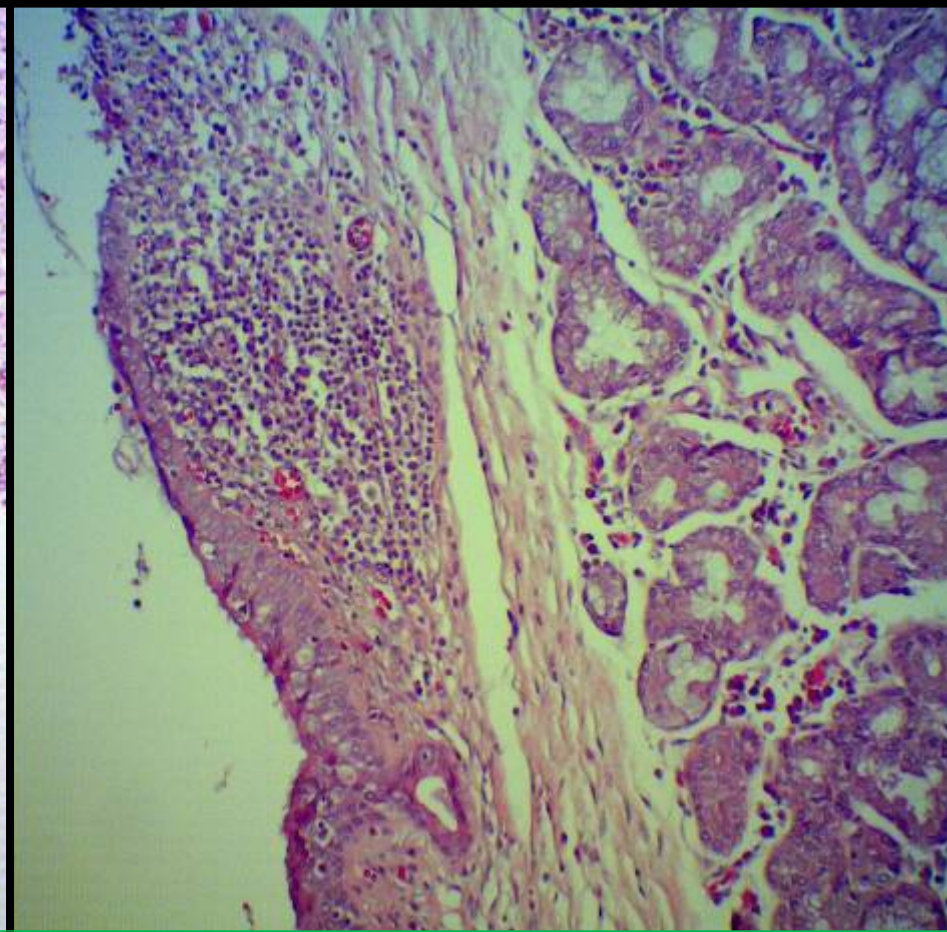


Edema de mucosa da laringe com estenose da luz das vias aéreas

# Sistema Respiratório

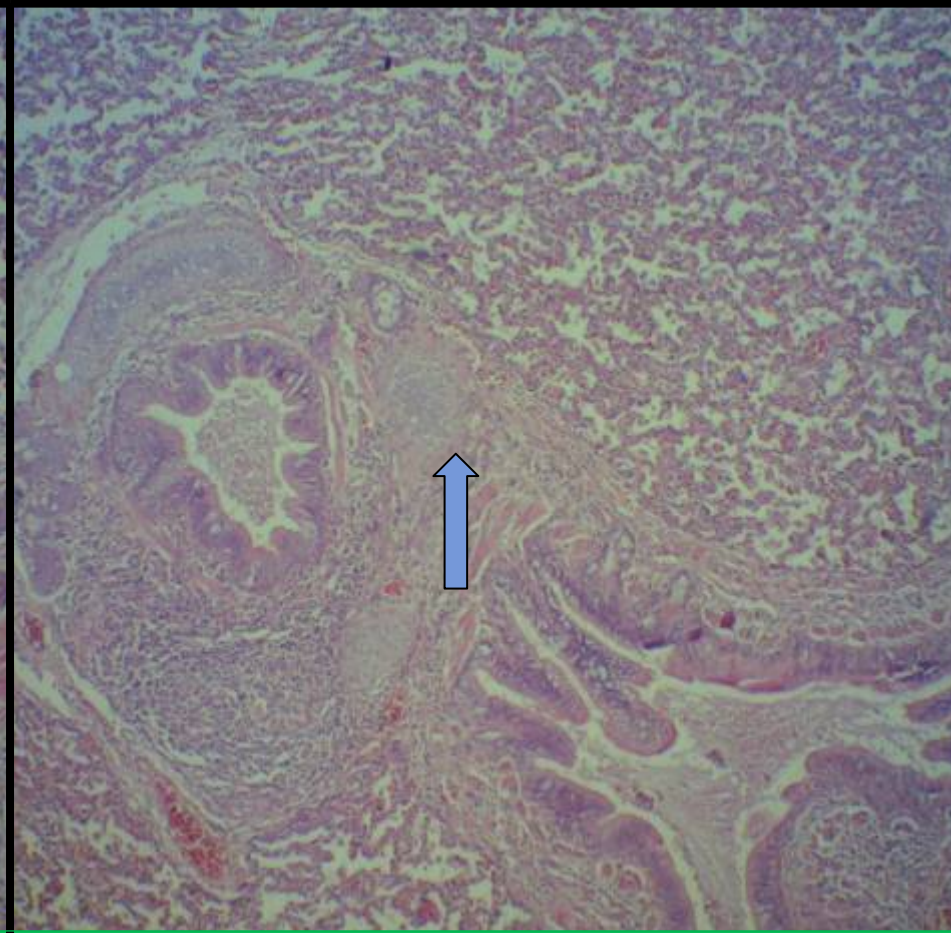
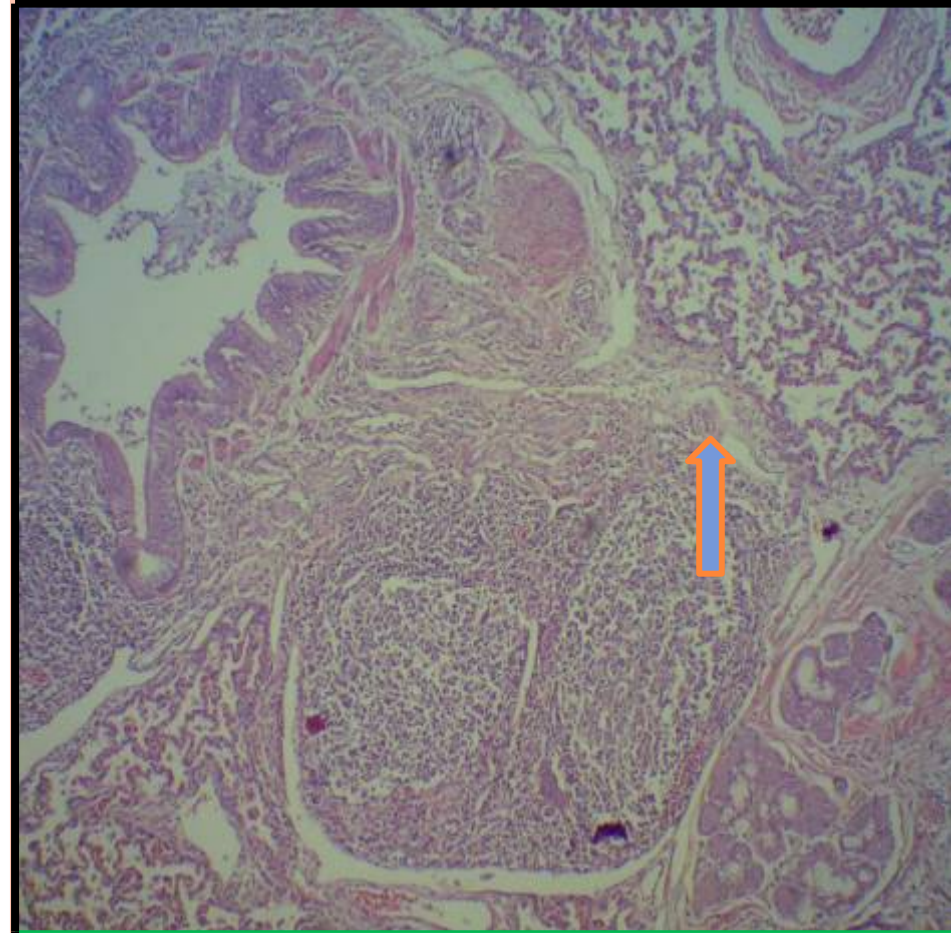


Traqueíte inespecífica com erosão mucosa

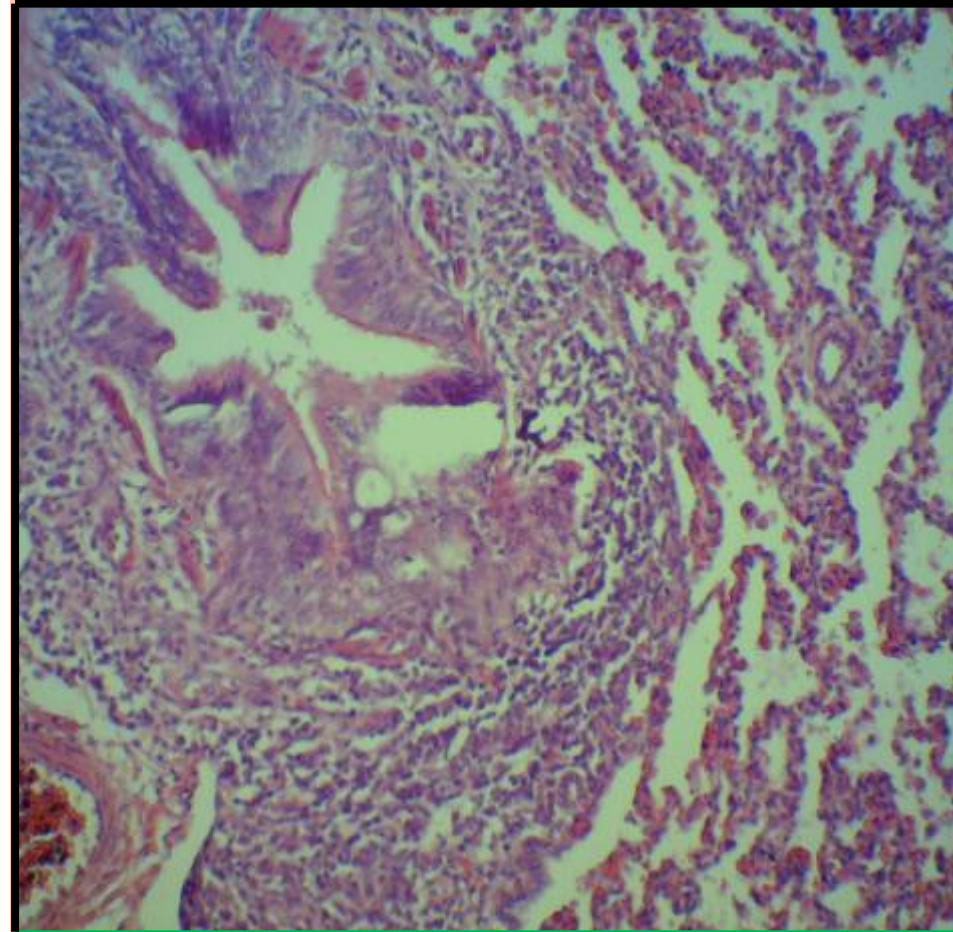


Infiltrado linfocítico na mucosa da traquéia

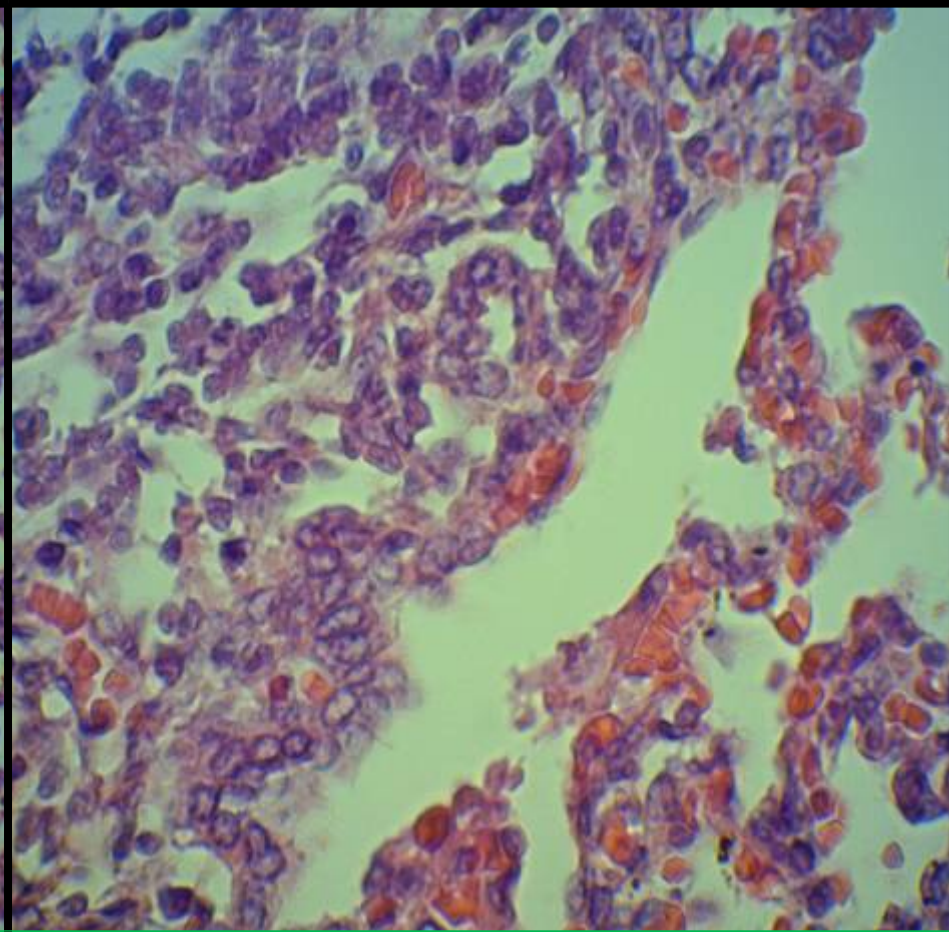
# Sistema Respiratório



# Sistema Respiratório



**Bronquiolite linfocítica**



**Linfócitos infiltrando interstício e parede de bronquíolos alcançando**

# Sistema Respiratório

- Laringite
- Traqueíte
- Bronquiolite

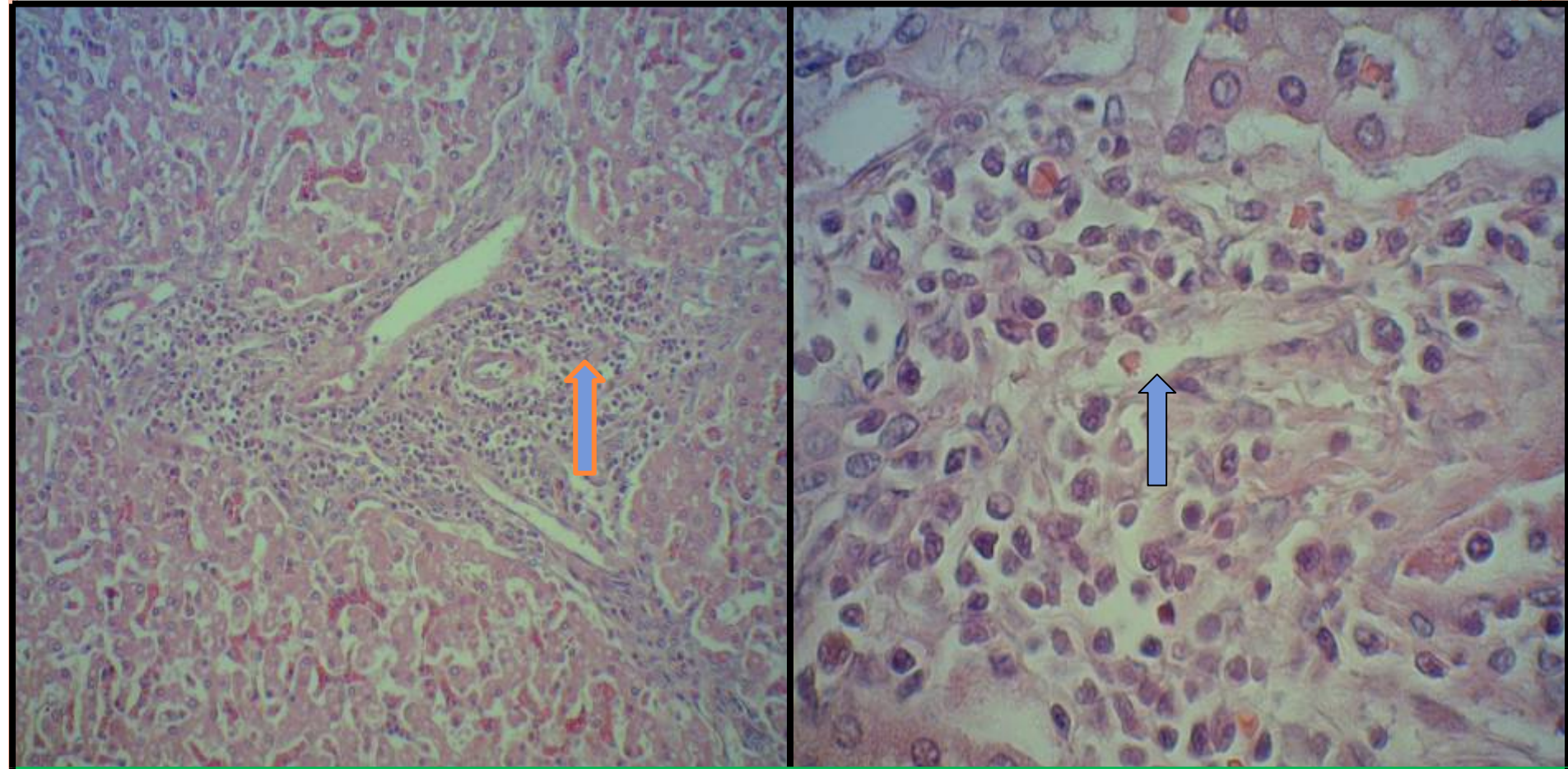
**IVAS**

- Infecção Viral

- IVAS
- MIOPERICARDITE

- **Coxsackie B**

# Fígado



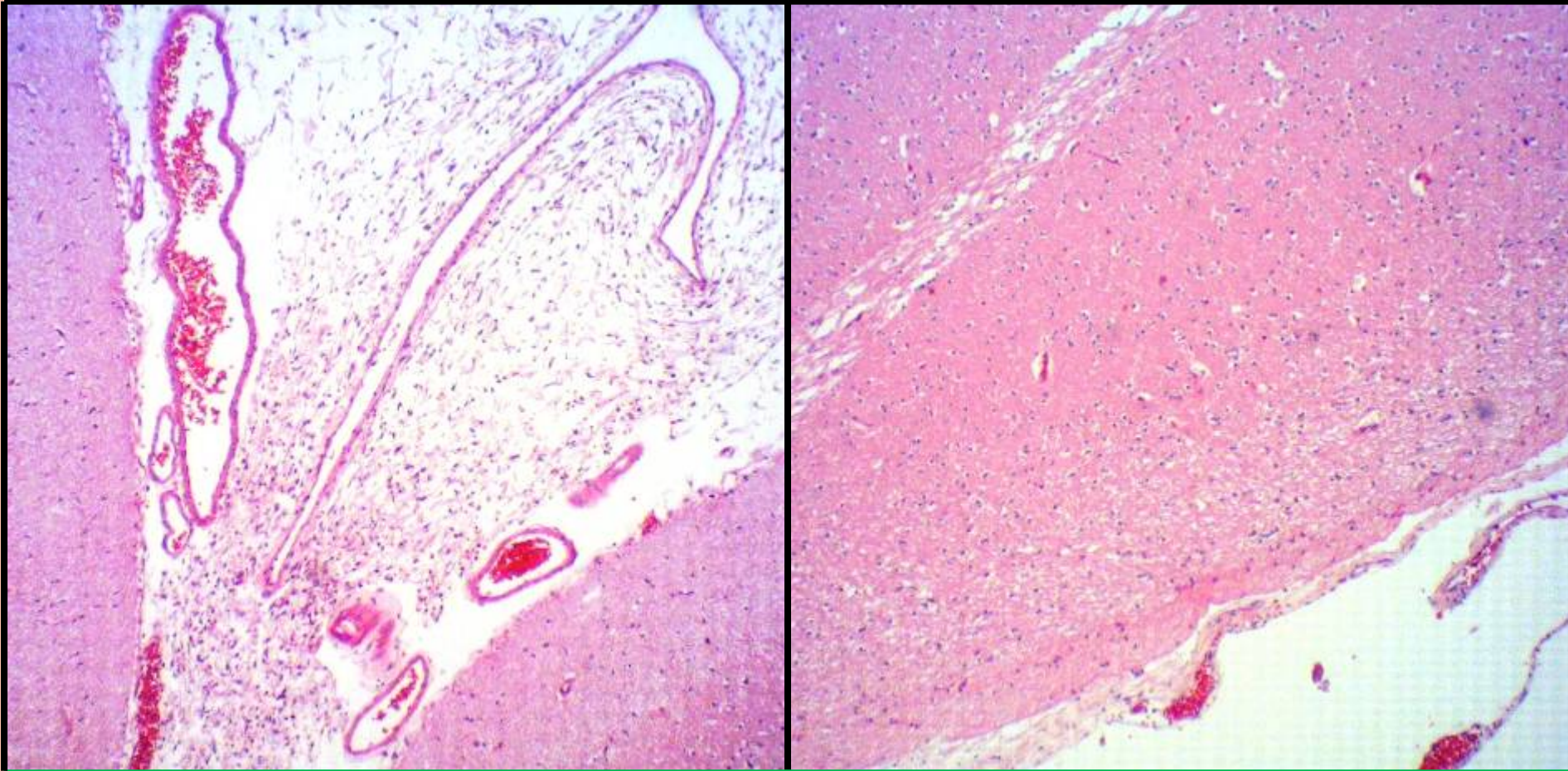
Infiltrado linfocítico portal

# Encéfalo



Encéfalo sem edema  
Meninges preservadas

# Encéfalo



Meninge e parênquima cerebral preservados

# Conclusões – Causa mortis e Doença Principal

**COCKSAKIE ?**

**MIOPERICARDITE**

**IVAS**

**BRONQUIOLITE**

**CHOQUE  
CARDIOGÊNICO**

```
graph TD; A[COCKSAKIE ?] --> B[MIOPERICARDITE]; A --> C[IVAS]; A --> D[BRONQUIOLITE]; B --> E[CHOQUE CARDIOGÊNICO];
```

The diagram is a flowchart with a central node at the top labeled 'COCKSAKIE ?' in a dark green box with a yellow border. Three red arrows point downwards from this node to three separate light green boxes: 'MIOPERICARDITE', 'IVAS', and 'BRONQUIOLITE'. From the 'MIOPERICARDITE' box, a red arrow points down to an orange starburst shape containing the text 'CHOQUE CARDIOGÊNICO'.

# Preenchimento da Declaração de Óbito

## 49 CAUSAS DA MORTE

ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA

tempo aproximado  
entre o início da  
doença e a morte

CID

### PARTE I

Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte

a	<b>Choque Cardiogênico</b>		
---	----------------------------	--	--

Devido ou como consequência de :

### CAUSAS ANTECEDENTES

Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica

b	<b>Miopericardite Linfocítica de provável etiologia viral</b>		
---	---	--	--

Devido ou como consequência de :

c	<b>----- X -----</b>		
---	----------------------	--	--

Devido ou como consequência de :

d	<b>----- X -----</b>		
---	----------------------	--	--

### PARTE II

Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.

	<b>Infecção de Vias Aéreas Superiores</b>		
--	---	--	--

	<b>Bronquiolite</b>		
--	---------------------	--	--

# Nota: Dr. Paulo R. Margotto

## CONSULTEM!

[Coxsaquirose](#)

[Betânia Bisinoto Barra](#)



Clicar aqui!

## COXSACKIEVIRUS B

- Os coxsackievírus são do gênero Enterovirus, da família dos Picornaviridae; RNA virus sem envelope
- Mais de 70 sorotipos, porém 10 a 15 deles são responsáveis pela maioria das doenças.

### 7-1. Classificação de Enterovírus Humano

Picornaviridae

*Enterovirus*

Sorotipos 1-3 de poliovírus

Vírus coxsackie A sorotipos A1-A22, A24 (A23 reclassificado como ecovírus 9)

Vírus coxsackie B sorotipos B1-B6

Ecovírus sorotipos 1-9, 11-27, 29-33 (ecovírus 10 e 28 reclassificados como não-enterovírus; ecovírus 34 reclassificado como coxsackievírus A24; ecovírus 22 e 23 foram reclassificados dentro do gênero *Parechovirus*)

Sorotipos de enterovírus numerados (enterovírus 72 reclassificado como vírus da hepatite A)<sup>†</sup>



# Epidemiologia

- Ocorre durante o ano todo em regiões tropicais;
- Enterovírus são responsáveis por 33-65% das enfermidades febris agudas e por **25% das hospitalizações devido a suspeita de sepse em lactentes nos EUA;**
- Os seres humanos são o único reservatório;



# Epidemiologia

- Transmissão fecal-oral, respiratória, por fômites e verticalmente da mãe para o RN, tanto no período pré-natal quanto perinatal;
- Podem ocorrer infecção por diferentes sorotipos na mesma criança;
- Fatores associados a gravidade: **idade mais jovem, sexo masculino, higiene precária, superpopulação e baixo nível socioeconômico.**



# Manifestações clínicas

## Miocardite e Pericardite

- Coxsackievírus B(+) e Coxsackievírus A;
- Adolescentes e adultos jovens; Sexo masculino;
- Sintomas de vias aéreas superiores precedem as manifestações cardíacas, tais como fadiga, dispnéia, dor torácica, ICC, arritmias;
- Podem mimetizar um infarto agudo do miocárdio

# Manifestações clínicas

## Miocardite e Pericardite

- Atrito pericárdico: envolvimento do pericárdio;
- Rx tórax: aumento da área cardíaca;
- ECG: anormalidades no segmento ST, onda T e/ou do ritmo;
- Ecocardiograma: dilatação cardíaca, contratilidade reduzida e/ou derrame pericárdico;
- Enzimas miocárdicas podem estar aumentadas;
- Recuperação geralmente é completa. Ocasionalmente: miocardiopatia crônica, microaneurisma ventricular inflamatório ou pericardite constrictiva.

# Diagnóstico



- Cultura viral: padrão-ouro. Sensibilidade de 50-75% e pode ser aumentada pela cultura de material de vários sítios. 3 a 8 dias para detectar crescimento.
- Identificação de sorotipos (investigação de surtos/distinguir enterovírus não-pólio de poliovírus);
- -PCR quantitativa (não identifica sorotipo)

## **Fixação do complemento**

Interpretação:

Diagnóstico das infecções por vírus COXSACKIE B (B1 a B6).

Anticorpos anti-Coxsackie B são encontrados na população em geral com títulos de 1/4 a 1/64 (infecção pregressa). Títulos de 1/128 ou mais são encontrados com quadro clínico compatível (miocardite, pericardite, meningite asséptica)

# Tratamento

- Suporte

- RN e lactentes com doença febril inespecífica → afastar infecção bacteriana ou por vírus do herpes simples/tratamento presuntivo;

- doença grave: UTI;

- Imunoglobulinas: controverso/ Mais em crianças hipoglobulinêmicas (A resposta humoral aos enterovírus é a chave para a defesa contra esta infecção)

- Pleconaril (agente antiviral-inibe a fixação e o desnudamento do picornavírus (não liberado para o uso))

# Referências

- Nelson, Tratado de Pediatria, 18.ed, Rio de Janeiro:Elsevier, 2009
- Modlin, JF. Clinical manifestations and diagnosis of enterovirus infections. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**OBRIGADO!**



**Drs. Jefferson G. Resende, Andersen Fernandes, Marcos Segura, Priscila Dias, Carla Regina, Danielle Nardi e Paulo R. Margotto**