

# Resgatando a importância dos relatos de caso na Medicina

## Recovering the importance of case reports in Medicine

Tony Maronesi Bagio<sup>1</sup>, Artênio José Saliba Garbin<sup>1</sup>, Rodrigo Borges Oliveira Cano<sup>1</sup>,  
Vinícius Cortellazze Lima<sup>1</sup>, José Marques Filho<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** Resgatar a importância dos estudos de caso na história da Medicina através de relatos consagrados que mudaram os panoramas da Saúde. **Conteúdo:** Os relatos de caso são estudos observacionais descritivos que tem como finalidade contar um acontecimento raro ou novo por meio de sua história clínica baseada em sintomatologia, métodos diagnósticos e terapêuticos existentes, seguida de uma discussão sobre o assunto abordado. Sua origem vem do Egito Antigo, sendo estabelecido mundialmente por meio de Hipócrates, considerado o “pai da medicina”. Embora tenha mudado o rumo da Medicina, atualmente esse tipo de estudo vem sofrendo críticas da comunidade científica que questiona sua metodologia, simplicidade e a falta de uso para pesquisas futuras. Porém, os relatos de caso foram, são e serão importantes para a área médica, pois contribuem para o descobrimento de novas doenças, mecanismos fisiopatológicos, tratamentos, efeitos colaterais e medidas profiláticas. **Conclusões:** Apesar das atuais críticas, os relatos de caso devem ser valorizados por sua importância histórica na Medicina e é necessário resgatar sua essência para não caírem no esquecimento.

**Descritores:** História da Medicina; Medicina geral; Registros médicos; Relatos de casos; Revisão

### ABSTRACT

**Objectives:** Rescue the importance of case studies in the history of Medicine through renowned stories that have changed the panoramas of Healthcare. **Contents:** Case reports are descriptive observational studies that aim to tell a rare or new event through its clinical history based on symptoms, existing diagnostic and therapeutic methods, followed by a discussion on the subject address. Its origin comes from Ancient Egypt, being established worldwide through Hipócrates, considered the “father of medicine”. Although it has changed the course of medicine, currently this type of study has suffered criticism from the scientific community that questions its methodology, simplicity and the lack of use for future research. However, case reports were, are and will remain important to the medical field, as they contribute to the discovery of new diseases, pathophysiological mechanisms, treatments, side effects and prophylactic measures. **Conclusions:** Despite the current criticism, case reports should be valued for their historical importance in medicine and it is necessary to rescue their essence so that they do not fall into oblivion.

**Keywords:** History of Medicine; General practice; Medical records; Case Reports; Review

<sup>1</sup> Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, Araçatuba-SP.

<sup>2</sup> Médico Reumatologista. Professor Doutor do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, Araçatuba - SP.

**Autor correspondente:** Tony Maronesi Bagio. Email. tonymaronesi@gmail.com

**Conflito de interesse:** Nenhum.

## INTRODUÇÃO

O relato de caso é um estudo observacional descritivo que tem como finalidade contar sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento de um paciente que apresenta uma condição rara ou nova na Medicina, além de apresentarem um revisão de literatura atualizada do assunto apresentado, contribuindo para o surgimento de futuras pesquisas.<sup>(1)</sup>

Os estudos ou séries de caso estão bem consolidados na história da Medicina.<sup>(1,2)</sup> A sua provável origem ocorreu no Egito Antigo, sendo os papiros os instrumentos utilizados pela civilização da época para descrever e relatar as condições clínicas de seus doentes.<sup>(2,3)</sup>

Embora o possível pioneirismo dos relatos de caso tenha ocorrido pelo povo egípcio, um outro personagem foi extremamente importante para a consolidação dos estudos de caso: Hipócrates, considerado o “pai da medicina”, popularizou historicamente esse tipo de estudo com seu método de descrição cuidadoso do conjunto de sintomas para poder traçar um prognóstico da evolução do estado do paciente.<sup>(2-4)</sup>

Desde a antiguidade até a modernidade, os relatos de caso foram evoluindo e se tornaram essenciais para a história da Medicina, contribuindo para o crescimento de todas as especialidades presentes nessa ciência.<sup>(2,3,5)</sup> Entretanto, nos últimos anos, especialmente após a criação da Medicina Baseada em Evidências, os estudos e séries de casos passaram a ser questionados pelo meio acadêmico.<sup>(1,5,6)</sup>

Criou-se a ideia de que os relatos de caso contém elementos imprecisos, já que são baseados em impressões clínicas e não são utilizados em pesquisas futuras, dessa forma não são citados ou utilizados como referências.<sup>(1,5-7)</sup> Além disso, os estudos de caso estão sendo considerados uma forma inferior de publicação por apresentar uma metodologia considerada fraca e estar sujeito a interpretações tanto de autores como de leitores.<sup>(1,5)</sup>

Outros críticos dos relatos de caso afirmam que eles podem ser tendenciosos, pois a sua maioria descrevem resultados positivos e, raramente, negativos.<sup>(5)</sup> Outro fato que gera críticas aos estudos de caso é que eles são individualizados, ou seja, o que apresentou resultados positivos para um paciente pode não ser benéfico para outros que apresentem as mesmas condições.<sup>(5)</sup>

Além disso, alguns membros da área médica questionam os estudos de caso por conta de sua facilidade de elaboração e rapidez de finalização.<sup>(5,7)</sup> Atualmente, são poucos os periódicos que aceitam publicar relatos e séries de caso e, a maioria deles, os consideram apenas em formato de carta ao editor.<sup>(5,7)</sup>

Entretanto, nos últimos anos, diversos autores têm destacado a inadequação de se considerar relatos de casos dispensáveis na Medicina e afirmam que estudos e séries de casos têm, ainda, fundamental importância nos avanços tecnológicos da medicina e na educação médica continuada.<sup>(1)</sup>

A principal força dos estudos de caso é a descrição de condições clínicas únicas presente na área da saúde.<sup>(1,5)</sup> É por meio deles que a comunidade científica tem a chance de conhecer tais situações.<sup>(1)</sup> O ineditismo apresentado por eles são únicos e não estão presentes em nenhum outro tipo de estudo, até mesmo aqueles com os maiores níveis de confiabilidade.<sup>(1)</sup>

Além de evidenciarem condições únicas na área da saúde, os relatos e séries de caso também tem sua importância fora dela.<sup>(1)</sup> Muitos deles marcam o início da carreira científica de muitos acadêmicos, além de servirem como estímulo para os mesmos continuarem realizando publicações e contribuindo para a Ciência de forma geral.<sup>(1)</sup>

Essa revisão de literatura tem como objetivo resgatar a importância do relato de caso na Medicina. Como o foco é na recuperação desse fato, a revisão foi baseada em buscar estudos selecionados, alguns até paradigmáticos, com fundamental importância na história dos avanços dos conhecimentos médicos. Para organizar a revisão, dividimos os estudos encontrados baseado nas funções dos relatos de caso, para analisar a importância dos mesmos na Medicina de forma geral.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Descrição de novas doenças

James Parkinson, médico inglês, membro do Colégio Real dos Cirurgiões, publicou, um ensaio intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”.<sup>(8)</sup> Apesar da publicação e divulgação do ensaio, somente em meados do século XIX a doença passou a ser bem conhecida pelos neurologistas.<sup>(8)</sup>

Ele descreve as características clínicas de seis pacientes, denominando essa nova síndrome de “paralisia agitante”.<sup>(8)</sup> Todos os pacientes apresentavam a presença de movimentos involuntários, com diminuição da força muscular, tendência da inclinação do tronco para a frente, lentidão de movimentos e alteração da marcha, tendo os sentidos e o intelecto inalterados.<sup>(9)</sup>

Jean-Martin Charcot, médico francês, um dos pioneiros da neurologia, desempenhou em 1887 importante papel na divulgação desta nova síndrome aos neurologistas, chegando a sugerir um fármaco anticolinérgico para tratamento da mesma.<sup>(9)</sup>

Irving Freiler Stein e Michael Leventhal publicaram, em 1935, um artigo descrevendo uma série de sete pacientes que apresentavam obesidade (quatro delas), amenorreia, hirsutismo, infertilidade e ovários aumentados de volume a pneumopelvigrafia.<sup>(10)</sup>

As pacientes foram submetidas a cirurgia para retirada de partes dos ovários.<sup>(10)</sup> A microscopia revelou a existência de múltiplos cistos foliculares abaixo da superfície ovariana.<sup>(10)</sup> Para surpresa dos autores, as pacientes, após a cirurgia, passaram a ter menstruações regulares e duas engravidaram.<sup>(10)</sup> Em 1949, o professor Joe Vicent Meigs, de Harvard, sugeriu denominar a síndrome dos ovários policísticos de Síndrome de Stein-Leventhal.<sup>(11)</sup>

Geoffrey Gottlieb e seus colaboradores publicaram, em 1981, um relato preliminar informando que estavam acompanhando nove casos de Sarcoma de Kaposi em homens homossexuais na faixa de 30 a 40 anos.<sup>(12)</sup> Eles apresentavam quadro grave da doença, de rápida evolução, com manifestações cutâneas, envolvimento de linfonodos e envolvimento visceral.<sup>(12)</sup> Cinco desses pacientes faleceram no período de observação de dois anos.<sup>(12)</sup> O que chamou atenção dos autores foi o fato de que o Sarcoma de Kaposi descrito é uma doença de longa evolução afetando pacientes idosos, principalmente judeus e italianos.<sup>(12)</sup>

Os autores desse caso referem que o relato preliminar tem como objetivo alertar clínicos e patologistas para uma não usual e fulminante forma de sarcoma de Kaposi.<sup>(12)</sup> Posteriormente, ficou demonstrado que essa forma de evolução rápida e grave estava associada a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>(12)</sup>

### Estudos de mecanismo fisiopatológicos

John Sampson, ginecologista indiano, publicou, em 1921, uma série de casos baseado na doença conhecida como endometriose.<sup>(13)</sup> Ele reuniu em 5 anos, todas as suas pacientes com esse diagnóstico e, por meio de suas observações, publicou um artigo em que explicava como os “cistos de chocolate” eram formados.<sup>(13)</sup> Ele relata que todas as pacientes apresentavam episódios de fluxo menstrual retrógrado (fluxo menstrual que flui pelas trompas de falópio e atinge a cavidade pélvica e abdominal).<sup>(13)</sup> Sampson reforça essa teoria no momento em que menciona uma observação direta do fluxo menstrual escapando por meio das extremidades das fímbrias no final das tubas uterinas e no tecido endotelial no lúmen de algumas de suas pacientes que realizaram laparotomia durante ou logo após seu período menstrual.<sup>(13)</sup>

Antes de publicar, ele os apresentou em reunião da Sociedade Americana de Ginecologia que aprovou suas descobertas, oficializando suas ideias como uma possível fisiopatologia da endometriose.<sup>(14)</sup>

Björn Dahlbäck, médico sueco, e seus colaboradores relataram, em 1993, o caso de um homem de meia-idade com histórico de eventos trombolíticos importantes.<sup>(15)</sup> Naquela época, a principal hipótese para a predisposição de trombose era uma possível resposta anticoagulante pobre à Proteína C Reativa (PCR).<sup>(15)</sup> Entretanto, quando foi realizada a reposição da PCR nesse paciente, não resultou em uma resposta anticoagulante normal medida pelo prolongamento do tempo de coagulação em um ensaio de tempo de Tromplastina Parcial Ativada (TTPA).<sup>(15)</sup>

Em relação à família do paciente, quatro parentes tinham histórico extenso de eventos trombolíticos e eles também tiveram resposta ruim da PCR em relação ao TTPA.<sup>(15)</sup> Após várias teorias, não foram encontradas possíveis mecanismos fisiopatológicos reconhecidos para doença tromboembólica familiar, caracterizado por uma resposta anticoagulante pobre à PCR.<sup>(15)</sup> A justificativa proposta pelos autores, porém sem confirmação, era que existia uma deficiência hereditária de um cofator que não era reconhecido pela PCR.<sup>(15)</sup>

Um ano depois da publicação desse relato de caso, Bertina e seus colaboradores realizaram uma pesquisa com o objetivo de desvendar o motivo da ineficácia da PCR.<sup>(16)</sup> Após a análise do plasma sanguíneo de 14 pacientes holandeses de uma mesma família, foi descoberto que o fenótipo de residência a PCR está relacionado com heterozigiosidade ou homozigiosidade para uma mutação em um único ponto do Fator V, que prevê a síntese de uma molécula do fator V (Fator V Leiden ou mutação FVT506Q) que não é devidamente inativado pela PCR.<sup>(16)</sup>

### Novos tratamentos

Entre maio e julho de 2011, a Alemanha viveu um surto de gastroenterite e Síndrome Hemolítica-Urêmica por *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga.<sup>(17)</sup> A possível origem partiu de um importação de pepinos contaminados, porém foram provados que eles não tinham indícios da doença e até hoje não foi identificado o foco da enfermidade.<sup>(17)</sup> No total foram relatados 3816 casos da doença, sendo 54 mortes.<sup>(17)</sup> Desses pacientes, 845 evoluíram para quadro de Síndrome Hemolítica Urêmica.<sup>(17)</sup>

No mesmo período, a médica Anne-Laure Lapeyraque, junto com seus colaboradores, relataram três casos de pacientes de três anos de idade que foram contaminados por essa toxina e evoluíram para Síndrome

Hemolítica-Urêmica e que já estavam em tratamento por Diálise.<sup>(18)</sup> Em uma carta ao editor, eles mencionaram que por conta do péssimo prognóstico dos pacientes, resolveram adicionar ao tratamento o medicamento Eculizumabe em todos os pacientes.<sup>(18)</sup>

Para a surpresa da equipe, todos as crianças tiveram gigantesca melhora em seu quadro neurológico nas primeiras 24 horas após a infusão do medicamento.<sup>(18)</sup>

Essa melhora clínica foi associada a uma normalização do nível plaquetário e a redução do lactato desidrogenase.<sup>(18)</sup> Após cerca de duas semanas, todos os pacientes pararam o tratamento dialítico e tiveram remissão total da doença após 6 meses.<sup>(18)</sup> Após a publicação dessa série de casos, o Eculizumabe virou uma opção para o tratamento desses pacientes e ajudou no combate ao surto da doença em território alemão.<sup>(18)</sup>

### Reconhecimento de efeitos colaterais

Em 1957, foi lançado na Alemanha Ocidental um medicamento chamado Talidomida, que ficou conhecido em seu lançamento como um sedativo, anti-inflamatório e hipnótico.<sup>(19)</sup> Ele foi criado pelo alemão Heinrich Mückter, um médico nazista que criou o medicamento baseando-se em experimentos nos campos de concentração.<sup>(19)</sup> Naquela época, ele foi muito utilizado por gestante para combater os enjoos matinais.<sup>(19)</sup>

Já em 1962, os médicos Joki e Vaananem descreveram dois casos de mulheres que geraram filhos com malformações.<sup>(20)</sup> Eles relataram que ambas utilizaram o medicamento durante a gestação e sugeriram que ele poderia estar relacionado com o acontecido.<sup>(20)</sup> Esse só foi o primeiro artigo de muitos outros que relatavam a mesma situação.<sup>(20)</sup>

Após o surgimento de inúmeros relatos, em 1965 o medicamento passou a ser contra-indicado em mulheres grávidas.<sup>(19)</sup> Após a proibição, o número de casos relacionados a recém-nascidos com malformações diminuiu drasticamente.<sup>(19)</sup> Sendo assim, a talidomida foi o primeiro medicamento da história oficializado como teratogênico.<sup>(19)</sup>

Em 1982, Joss e seus colaboradores descreveram uma série de casos relacionado ao uso de domperidona para tratamento de enjoos e vômitos em pacientes em quimioterapia para tratamento de câncer.<sup>(21)</sup> Em um dos casos, um homem de 69 anos em tratamento para adenocarcinoma esofágico, usou 200 mg desse medicamento com o objetivo de aliviar os sintomas gastrointestinais.<sup>(21)</sup> Entretanto, paciente evoluiu para quadro de fibrilação ventricular e evoluiu a óbito.<sup>(21)</sup> A necropsia não evidenciou infarto agudo do miocárdio ou qualquer outra etiologia da fibrilação ventricular.<sup>(21)</sup>

Em outros seis pacientes apresentados nessa série de casos também foi utilizado domperidona para combater vômitos e enjoos, porém em uma dose mais baixa.<sup>(21)</sup> Não houve qualquer complicação com eles, sendo que em quatro pacientes os sintomas foram reduzidos e em dois os sintomas foram abolidos.<sup>(21)</sup> Dessa forma, levantaram a hipótese de que a domperidona em altas doses estaria relacionada com possíveis complicações cardiovasculares.<sup>(21)</sup>

Quase 30 anos depois, Noord e seus colaboradores realizaram um estudo caso-controle e descobriram que pacientes que utilizavam altas doses de domperidona evoluíam para arritmias, sendo a morte súbita cardíaca a mais temida complicação do seu uso.<sup>(22)</sup>

Atanssoff e seus colaboradores, em 1992, relataram um caso de uma mulher de 30 anos que foi internada com 34 semanas de gestação por conta de contrações uterinas precoces e também por conta de uma dispneia grave.<sup>(23)</sup> Ela relatou que fez uso de dexfenfluramina, um anorexígeno, durante seis meses antes da gravidez.<sup>(23)</sup>

Em sua internação, foram realizadas radiografia de tórax que evidenciou um aumento do ventrículo direito, sendo que o eletrocardiograma mostrou intensa dilatação no mesmo.<sup>(23)</sup>

A pressão da artéria pulmonar era de 84 mmHg e havia comprometimento da válvula tricúspide.<sup>(23)</sup> Realizada cesárea eletiva, sem intercorrências, após três dias a paciente apresentou parada cardíaca e evoluiu a óbito um dia depois.<sup>(23)</sup>

Eles mencionaram que onze anos antes, foram relatados mais três casos de pacientes que evoluíram para quadro de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) após uso de fenfluramina, outro anorexígeno.<sup>(24)</sup> Após a retirada da medicação, duas pacientes tiveram melhora do quadro.<sup>(23)</sup> Por conta disso, os autores mencionaram que essa classe de medicamentos poderia estar relacionada com o desenvolvimento de HAP.<sup>(24)</sup>

Com base nesses relatos de caso, um estudo realizado em 1998 comprovou que medicamentos anorexígenos podem causar hipertensão da arterial pulmonar, principalmente quando utilizados de forma crônica.<sup>(25)</sup>

### Profilaxia

No ano de 1798, o médico inglês Edward Jenner viveu em uma Inglaterra que estava presenciando uma epidemia de varíola.<sup>(26)</sup> Ele observou que pessoas que cuidavam de gado não contraíam a doença e que os animais poderiam apresentar feridas parecidas com as que a doença provocava nos humanos.<sup>(26)</sup> Dessa forma, Jenner realizou um experimento.<sup>(26)</sup>

Ele inoculou pus originado dos ferimentos de bovinos contaminados pela varíola e colocou em cima de ferimentos no braço de um garoto de oito anos chamado James Phipps.<sup>(26)</sup> A criança teve quadro de febre e algumas lesões características da enfermidade, porém teve uma rápida recuperação. Em seguida, Jenner inoculou pus de um paciente diagnosticado com varíola e expos o garoto novamente ao material. Após semanas de observação, Phipps não desenvolveu nenhum sintoma.<sup>(26)</sup>

Edward Jenner apresentou o caso na *Acadêmica de Ciências do Reino Unido*, sendo ridicularizado.<sup>(26)</sup> No mesmo ano, ele fez novos experimentos em outras crianças, inclusive com seu filho, mostrando os mesmos resultados. Dessa forma, seus estudos foram publicados e a epidemia foi controlado com os princípios da vacinação.<sup>(26)</sup>

Em dezembro de 1880, o francês Louis Pasteur conseguiu isolar o vírus da raiva para o desenvolvimento de uma possível vacina.<sup>(27,28)</sup> Ele e seus colaboradores realizaram testes promissores com animais, porém ainda não tinham nenhuma confirmação da eficácia de uma possível vacinação.<sup>(28)</sup>

Na data de seis de julho de 1885, o médico francês Joseph Grancher recebeu em um hospital de Paris um paciente de 9 anos que, enquanto brincava nas ruas da cidade, foi atacado e recebeu múltiplas mordidas de um cão contaminado com o vírus da raiva.<sup>(27,28)</sup>

De acordo com o médico, o garoto estava sentenciado a morte.<sup>(26)</sup> Por conta disso, Grancher lembrou-se dos experimentos de Pasteur e, como eram amigos, levou o garoto para o laboratório para realizarem a vacinação.<sup>(27,28)</sup> Os resultados foram espetaculares e refletidos na recuperação total do garoto. Com esse relato, Pasteur estimulou a vacinação contra a raiva, diminuindo a mortalidade da doença na época.<sup>(27,28)</sup>

## CONCLUSÃO

Os relatos de caso nasceram para enriquecer a história da Medicina. Embora atualmente ela não valorize os estudos de caso, é necessário resgatar sua importância. Por meio deles, é possível espalhar conhecimento de forma rápida e prática. Além disso, os relatos de caso servem como abertura para outros estudos mais elaborados sobre novas enfermidades, mecanismos fisiopatológicos, práticas terapêuticas, efeitos colaterais de medicamentos e até mesmo questões profiláticas. Esse artigo ressalta importantes contribuições científicas, pois ele resgata na literatura mundial casos clínicos que apresentam extrema valia para a Ciência no passado, presente e futuro.

## REFERÊNCIAS

1. Sílvia KL, Dias SM, Amorim RF. Relato de caso e série de casos: há espaço para eles?. *Geriatr Gerontol Aging* [Internet], 2018[citado 2021 Jul 21];12(1):4-7. Disponível em: GG v12n1\_PT.indb (gn1.link)
2. Wáng YX. Advance modern medicine with clinical case reports. *Quant Imaging Med Surg*[Internet]. 2014[cited 2021 Aug 24];4(6):439-43. Disponível em: qims-04-06-439.pdf (nih.gov)
3. Parker CD. *The Historical Tradition of Case Reporting*. Switzerland: Springer Internacional ; 2017.
4. Cardoso MH. História e medicina: a herança arcaica de um paradigma. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos*[Internet]. 2000[citado 2021 Jun 21];6(3). Disponível em: SciELO - Brasil - História e medicina: a herança arcaica de um paradigma História e medicina: a herança arcaica de um paradigma
5. Bavdekar SB, Save S. Writing case reports: contributing to practice and research. *J Assoc Physicians India*. 2015;63:44-8.
6. Vandembroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med*, 2001; 134(4):330-4.
7. Gontijo B, Rocha DM, Flor EM. Relatos de caso: seu papel em um periódico médico. *An Bras Dermatol*[Internet]. 2008[citado 2019 Out 15];83(6):561-5. Disponível em: SciELO - Brasil - Relatos de caso: seu papel em um periódico médico Relatos de caso: seu papel em um periódico médico
8. Parkison J. *An Essay on the Shaking Palsy*. Londres: Whittingham and Rowland, for Sherwood, Neely, and Jones, 1817.
9. Charcot JM. *Leçons du mardi à la Salpêtrière*. Paris, Bureaux du Progrès Médical; 1887.
10. Stein IF, Leventhal MF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181-91.
11. Greenblatt RB. Ovulation. stimulation. suppression. Philadelphia: JB Lippincott; 1966. 150-157p.
12. Gottlieb GJ, Ragaz A, Vogel JV, Friedman-Kien A, Rywlin AM, Weiner EA, et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Am J Dermatopathol*. 1981;3(2):111-4.
13. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (Chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg*. 1921;3(2):245-323.
14. Dastur AE, Tank PD. John A Sampson and the origins of endometriosis. *J Obstet Gynecol India*. 2010;60(4):299-300.
15. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(3):104-8.
16. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994;369(6475):64-7. Comment in; *Nature*. 1994;369(6475):14-5.
17. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771-80. Comment in: *N Engl J Med*. 2011;365(19):1835-6. *N Engl J Med*. 2012;366(8):766; author reply 766-7.
18. Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*. 2011;364(26): 2561-3.

19. Moro A, Invernizzi N. A tragédia da talidomina: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos* [Internet]. 2017[citado 2019 Jun 21];24(3):603-22. Disponível em: SciELO - Brasil - A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos
20. Joki T, Vaananen I. Thalidomide and embryopathies. Report of 2 cases. *Duodecim*, 1962;78:822-827.
21. Joss RA, Goldhirsch A, Brunner KW, Galeazzi RL. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet*. 1982; 1(8279):1019.
22. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*, 2010;33(11):1003-14.
23. Atanassoff PG, Weiss BM, Schmid ER, Tornic M. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Lancet*. 1992;339(8790):436.
24. Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J*. 1981;283(6296):881-3.
25. Vivero LE, Anderson PO, Clark RF. A close look at fenfluramine and dexfenfluramine. *J Emerg Med*. 1998;16(2):197-205.
26. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox.. London: Springfield [Mass.]; 1798.
27. Kotait I. *Tratado de Infectologia*. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 709-741p.
28. Moura MV. Raiva humana: relato de caso e revisão de literatura. Dissertação (Graduação em Medicina). Roraima: Universidade Federal de Roraima, Centro de Ciências da Saúde; 2016.