

Fundada em 1989

**Presidente**

Antonio Carlos Lopes

**Vice-Presidente**

César Alfredo  
Pusch Kubiak

**Secretário**

Mário da Costa  
Cardoso Filho

**1º Tesoureiro**

Zied Rasslan

**Diretores**

**Assuntos Internacionais**

Flávio José Momburu Job

**Proteção ao Paciente**

Luiz José de Souza

**Marketing e Publicidade**

Maria de Fátima

Guimarães Couceiro

**Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica**

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

**Indexada nas**

**Bases de Dados**

**LILACS E LATINDEX**

**QUALIS B5-Medicina I**

As citações da Revista  
Brasileira de Clínica Médica  
devem ser abreviadas para  
**Rev Soc Bras Clin Med**

A Revista da Sociedade  
Brasileira de Clínica Médica  
não assume qualquer  
responsabilidade pelas  
opiniões emitidas nos artigos

## Sumário

### EDITORIAL

309

**"Programa Mais Médicos" e a Saúde no Brasil**

*"More Doctors" Program and Health care in Brazil*

Antonio Carlos Lopes

### ARTIGOS ORIGINAIS

310

**Circadian autonomic disturbances in resistant hypertension with and without white coat phenomenon**

*Distúrbios autonômicos do ritmo circadiano na hipertensão resistente com e sem o fenômeno do avental branco*

Valéria Nasser Figueiredo, Luiz Cláudio Martins, Leandro Boer-Martins, Ana Paula Cabral de Faria, Carolina de Haro Moraes, Heitor Moreno Junior

315

**Produto de Acúmulo de Lipídeos na síndrome do ovário policístico**

*Lipid Accumulation Product in polycystic ovary syndrome*

Manoela Paiva de Oliveira, Liliane Ferreira, Marcelo Fernando Ronsoni, Marisa Helena Cesar Coral, Alexandre Hohl

320

**O uso da variação da dessaturação de oxigênio como teste ambulatorial para avaliação cardiopulmonar**

*The use of oxygen desaturation variation as an ambulatory test for cardiopulmonary assessment*

Gilberto Ramos Sandin, Maria Alice Borinelli Franzoi

326

**Função retardada do enxerto renal e taxa de redução de creatinina**

*Delayed renal graft function and creatinine reduction rate*

Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta, Mario de Seixas Rocha, Carlos Alfredo Marciulo de Souza, Constança Margarida Sampaio Cruz

333

**Descritores de dispneia e percepção de dispneia crônica nos variados graus de obesidade**

*Descriptors of dyspnea and perception of dyspnea in varying levels of obesity*

Saulo Maia d'Avila Melo, Valdinaldo Aragão de Melo

339

**Avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas assistidas pelo Programa Saúde da Família**

*Evaluation of cardiovascular risk in climacteric women aided by Family Health Program*

Camila Matos Versiani, Alécia Carvalho Freire, Giselle Mayara Messias Dias, Bárbara Dias Brito, Josiane Santos Brant Rocha, Vivianne Margareth Chaves Pereira Reis

344

**Estudo clínico-epidemiológico de fibromialgia em um hospital universitário do Sul do Brasil**

*Clinical and epidemiological study of fibromyalgia in a university hospital in Southern Brazil*

Giulio Cesar Gequelim, Daniela Dranka, Janaina de Almeida Furlan, Marcelo Murilo Mejia, Eduardo dos Santos Paiva

350

**Medicina Hospitalar como ferramenta de segurança: comparação do desempenho de médicos hospitalistas com equipe de cuidados tradicionais no Sistema Único de Saúde do Brasil**

*Hospital Medicine as a security tool: evaluation of the hospitalists in the Brazilian Public Health Care System*

Tiago Daltoé, Luciano Bauer Grohs, Stevie Horbach, Stela Scaglioni Marini, Livia Biazon, Rogério Carlet, Cláudio Adolfo Grehs Filho, Ana Paula Lazzarotto, Débora Hoffmann Loro

355

**O trabalho do médico recém-formado em serviços de urgência**

*The work of recently graduated physicians in emergency services*

Maria Celeste Gonçalves Campos, Maria Helena Senger

### RELATOS DE CASOS

360

**Gastric ulcer perforation credited to paracoccidiodomycosis. Case report with autopsy**

*Úlcera gástrica perfurada por paracoccidiodomycose. Relato de caso com necrópsia*

Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda, Rafael Fantelli Stelini, Pompeu Tomé Ribeiro de Campos, Carlos Osvaldo Teixeira, Maria Aparecida Barone Teixeira

364

**Toxoplasmose gástrica em paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de caso**

*Gastric toxoplasmosis in patient infected with human immunodeficiency virus. Case report*

Fernanda Paiva Trovão, Guilherme Spaziani, Rafael Martins Vasconcelos, Rafael Araujo Teixeira, Rosely Antunes Patzina, Tatiana Pimentel de Andrade Batista, Zarifa Khoury, Claudia Figueiredo Mello

368

**Desmame de ventilação mecânica em pacientes com apneia do sono. Relato de caso e revisão da literatura**

*Ventilator weaning in patients with sleep apnea. Case report and literature review*

Cristiano de Assis Pereira Hansen, Fábio Freire José, Addressa Máriory Amaral Krauss Hansen

372

**Cerebelite aguda por *Cryptococcus* em paciente imunocompetente. Relato de caso**

*Acute cerebellitis caused by Cryptococcus in an immunocompetent patient. Case report*

Eduardo da Silva Ramos, Maria de Lourdes Galvão, Massanobu Takatani, Daniel Ribeiro Chaves, Guilherme Augusto Pivoto João, Michel de Araújo Tavares

### ARTIGOS DE REVISÃO

375

**How can we know if treatment for heart failure is effective?**

*Como saber se o tratamento da insuficiência cardíaca é eficaz?*

Juliano Novaes Cardoso, Carlos Henrique Del Carlo, Milena Curiati, Cristina Martins dos Reis, Euler Brancalhão, Marcelo Lima, Nilson Aranha, Ana Lúcia Zarzana, Antonio Carlos Pereira Barretto

380

**1918: a gripe espanhola desvendada?**

*1918: the Spanish flu unveiled?*

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgei

386

**A inclusão da *internet* na relação médico-paciente: apenas prós?**

*The inclusion of internet in patient-physician relationship: benefits only?*

Eder Schmidt, Sophia Mara de Souza Alves Viana, Evelynne Borges de Mattos Andrade, Mariana Delgado Fernandes, Sarah de Paula Iannaco Rezende, Paola Vasconcelos Soares Reis, Yara Abrão Vasconcelos

391

**O uso da terapia farmacológica para a profilaxia do *delirium*: revisão sistemática**

*The use of drug therapy for the prevention of delirium: a systematic review*

Christian Makoto Ito, Lucas Eduardo Pedri

396

**Perspectivas dos marcadores biológicos e terapias no carcinoma diferenciado da tireoide**

*Prospects of biological markers and therapies in differentiated thyroid carcinoma*

Fernanda Moraes Simões, Emmanuela Quental Callou de Sá

### AGRADECIMENTOS

403

# “Programa Mais Médicos” e a Saúde no Brasil

## “More Doctors” Program and Health care in Brazil

O “Programa Mais Médicos” vem sendo apresentado como remédio milagroso para a saúde pública brasileira, a despeito das inúmeras falhas verificadas desde que foi anunciado na forma da Medida Provisória (MP) 621/2013. Ele prevê, entre outros itens, a vinda de profissionais formados fora do Brasil, sem um exame para comprovar sua capacitação, e a criação de serviço civil obrigatório para os acadêmicos de Medicina, equívocos que são ameaças ao bem-estar da sociedade civil.

Em uma equação em que o interesse político é prioridade, a qualidade do atendimento à população fica em último plano. A insistência na falsa premissa de que trazer mais médicos resolverá o problema de assistência é um embuste. Proposta de quem está acostumado a ver a saúde pública de longe, apenas pela janela de gabinetes luxuosos.

Quem trabalha ou é atendido no Sistema Único de Saúde (SUS) sabe que o cenário é outro: não há infraestrutura mínima para assistência humanística. Lamentavelmente, nossos governantes estão criando duas medicinas no Brasil: uma para os pobres e outra para os ricos. Os primeiros têm que se contentar com médicos que chegam ao nosso país sem a revalidação do diploma, sem a comprovação de seus conhecimentos, e com a estrutura precária do SUS. Já os mais abastados são atendidos pelos profissionais competentes, fazendo uso dos últimos tratamentos da Medicina e de tecnologia de ponta.

Médico sozinho não faz mágica. Exames, medicamentos, instrumentos, equipe multidisciplinar são indispensáveis. Para os que dizem que é melhor meio médico do que nenhum, vale o alerta de que um profissional mal preparado é um grande perigo a saúde, significando curandeirismo, charlatanismo. É por isso que as entidades médicas têm se mobilizado na defesa do Revalida.

Além de desperdiçar dinheiro público e ao invés de investir em infraestrutura e em políticas públicas de saúde efetivas, o Mais Médicos pretende deformar a residência médica, obrigando os residentes a prestar serviço obrigatório durante 2 anos, sem a garantia de supervisão adequada, o que é, mais uma vez, preocupante.

As autoridades estão transformando o médico em um vilão para encobrir as terríveis condições em que se encontram diversas unidades de saúde pública espalhadas pelo país, onde a situação é desesperadora, tanto para o paciente quanto para o profissional de Medicina. Se houvesse estrutura e se todos os direitos trabalhistas fossem respeitados, não faltaria profissional em nenhum canto do país.

Os médicos brasileiros querem uma saúde de qualidade para a população e ficarão felizes se vierem de fora bons profissionais para ajudar na assistência. Aliás, não existe país para acolher tão bem quanto o nosso. Trabalhamos com muitos colegas formados fora cuja competência agrega importante valor ao sistema de saúde.

Porém, em poucos meses, o “Mais Médicos” já demonstra sua fragilidade. Um grupo de 48 profissionais que atua pelo programa foi reprovado no Revalida, exame federal para reconhecer o diploma de medicina obtido no exterior. Eles foram aceitos para atuar na Atenção Básica prioritariamente no interior do país, onde há as maiores carências. No total, 1.440 candidatos não passaram para a segunda fase da prova. Entretanto, os 48 reprovados poderão exercer a medicina, mesmo após atestado de que não estão qualificados para tal. Com fim meramente eleitoral, permite-se que profissionais de capacidade insuficiente exerçam a medicina. E é a população, em particular as pessoas mais vulneráveis, que corre risco real.

É frequentemente dito na mídia que os cubanos vêm para cá imbuídos de um profundo sentimento humanista, com objetivo de prestar assistência ao povo, já que os médicos brasileiros não se preocupam com sua comunidade carente. Esse profundo humanismo deve ser questionado, pois, por pior que sejam os locais afastados nos quais esses profissionais irão atuar, ainda assim é muito maior a liberdade vivenciada aqui do que em seu país de origem.

Os médicos estrangeiros e os brasileiros formados fora merecem respeito e dignidade, e não confinamento em conventos e/ou bases militares sem passaporte, sem condições de trabalho e sem a família ao lado. Infelizmente, esse é mais engodo que nos acostumamos a ver às vésperas das eleições. Ao invés de investir dinheiro público para construir bons hospitais e postos de saúde, o que obviamente levaria profissionais para qualquer canto do Brasil, o governo opta por ludibriar a população com a presença de médicos sem qualificação. Não podemos aceitar essa inversão de valores.

Por que essa proposta afoita de alocar médicos estrangeiros em regiões afastadas há apenas 1 ano das eleições? Até os mais alheios aos problemas na área da Saúde e Educação conseguem concluir que o Programa “Mais Médicos” é verdadeiramente a assinatura do atestado de que nada realmente foi feito em todos esses anos, afinal, o país precisa de mais saúde e não apenas de médicos.

**Antonio Carlos Lopes**

Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

# Circadian autonomic disturbances in resistant hypertension with and without white coat phenomenon

## *Distúrbios autonômicos do ritmo circadiano na hipertensão resistente com e sem o fenômeno do avental branco*

Valéria Nasser Figueiredo<sup>1</sup>, Luiz Cláudio Martins<sup>1</sup>, Leandro Boer-Martins<sup>1,2</sup>, Ana Paula Cabral de Faria<sup>1</sup>, Carolina de Haro Moraes<sup>1</sup>, Heitor Moreno Junior<sup>1</sup>

Received from Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The current definition of resistant hypertension includes both patients whose blood pressure is uncontrolled on three or more medications and those whose blood pressure is controlled when using four or more antihypertensive medications. Ambulatory blood pressure monitoring is an indispensable method to diagnose resistant hypertension and classify it into 2 groups: resistant hypertension without white-coat response and resistant hypertension with white-coat response. The aim of this study was to evaluate the circadian autonomic profile of resistant hypertension with and without white-coat phenomenon. **METHODS:** Forty four resistant hypertension patients were divided into two groups: resistant hypertension with white-coat phenomenon (n=25) and resistant hypertension without white-coat (n=19) phenomenon. All patients underwent office blood pressure measurement, ambulatory blood pressure monitoring, and 24-hour Holter monitoring. **RESULTS:** No differences were observed between the resistant hypertension with white-coat phenomenon and resistant hypertension without white-coat phenomenon groups regarding age, body mass index or gender. The group of resistant hypertension with white-coat phenomenon had greater autonomic imbalance evaluated by heart rate variability parameters in frequency domain compared to resistant hypertension patients without white-coat phenomenon. Moreover, nighttime frequency domain parameters of resistant

hypertension group with white-coat phenomenon correlated positively with office resistant hypertension and office pulse pressure ( $r=0.57$ ,  $p<0.05$  and  $r=0.55$ ,  $p<0.05$ , respectively). **CONCLUSION:** The presence of the white-coat response in resistant hypertension patients implies worse autonomic imbalance.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01833429.

**Keywords:** Hypertension; White-coat hypertension; Heart rate; Blood pressure, determination; Autonomic nervous system diseases

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A definição de hipertensão arterial resistente inclui pacientes cuja pressão arterial permanece acima da meta apesar do uso de 3 classes de anti-hipertensivos bem como aqueles que usam 4 ou mais classes e possuem pressão controlada. A monitorização ambulatorial da pressão arterial é um método indispensável para o diagnóstico da hipertensão arterial resistente, excluindo a pseudorresistência, e classificar o hipertenso resistente em 2 grupos: hipertensão arterial resistente sem e com a presença do fenômeno do avental-branco. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil circadiano autonômico da hipertensão arterial resistente com e sem resposta ao fenômeno do avental-branco. **MÉTODOS:** Quarenta e quatro pacientes com hipertensão arterial resistente foram divididos em dois grupos: hipertensão arterial resistente com presença do fenômeno do avental-branco (n=25) e hipertensão arterial resistente sem presença do fenômeno do avental-branco (n=19). Todos os pacientes foram submetidos à medida da pressão arterial de escritório, monitorização ambulatorial da pressão arterial e eletrocardiografia ambulatorial para análise da variabilidade da frequência cardíaca. **RESULTADOS:** Não foram observadas diferenças entre a hipertensão arterial resistente com e sem a presença do fenômeno do avental-branco em relação à idade, índice de massa corporal ou de gênero. No grupo de hipertensão arterial resistente com a presença do fenômeno do avental-branco observou-se maior desequilíbrio autonômico avaliado por parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência em comparação aos pacientes sem o fenômeno do avental-branco. Além disso, os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca noturnos no grupo da hipertensão arte-

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

2. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA.

Received on: July 28, 2013 – Accepted on: Oct 02, 2013.

Conflict of interests: none.

#### Correspondence address:

Valéria Nasser Figueiredo  
Laboratório de Farmacologia Cardiovascular  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,  
Campinas, SP, Brazil.  
Zip code: 13083-970 – Campinas, SP, Brazil  
Phone.: 55 (19) 35218788 - E-mail: vanasserfig@yahoo.com.br

rial resistente com a presença do fenômeno do avental-branco correlacionaram-se positivamente com a hipertensão arterial resistente e pressão de pulso de consultório ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$  e  $r=0,55$ ,  $p<0,05$ , respectivamente). **CONCLUSÃO:** A presença do fenômeno do avental-branco na hipertensão arterial resistente implica em pior desequilíbrio autonômico.

**Descritores:** Hipertensão; Hipertensão do jaleco branco; Frequência cardíaca; Determinação da pressão arterial; Doenças do sistema nervoso autônomo

## INTRODUCTION

The current definition of resistant hypertension (RH) includes both patients whose blood pressure (BP) is uncontrolled on three or more medications and those whose BP is controlled when using four or more antihypertensive medications<sup>(1)</sup>. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is an indispensable method to diagnose RH and classify it into 2 groups: RH without white-coat (WC) response (office BP $\geq$ 140/90mmHg and 24-hour BP $\geq$ 130/80mmHg) and RH with WC response (office BP $\geq$ 140/90mmHg and 24-hour BP $<$ 130/80mmHg)<sup>(2-4)</sup>.

White-coat phenomenon originates from an alerting reaction by the patient while being examined at the doctor's office<sup>(3,5)</sup> and is frequently associated with an increase in heart rate (HR) by the influence of autonomic nervous system<sup>(6)</sup>.

The autonomic nervous system can be assessed by the heart rate variability (HRV). It assesses the modulation of the autonomic control of heart rate and the balance between its sympathetic and parasympathetic components and can be evaluated by spectral analysis of HRV in time and frequency domains<sup>(7)</sup>. Variations in HRV are normally observed in association with diurnal rhythms and BP changes<sup>(8)</sup>. The HRV parameters are different in many studies, although the consensus is that lower values of the indices of vagal as well as high indices of sympathetic functions are associated prospectively with death and disability<sup>(9)</sup>.

In humans, the disturbances of the circadian rhythms of HRV and BP<sup>(1)</sup> have been intensively studied, mainly due to the increased cardiovascular death reported during the morning hours<sup>(10)</sup>. The contribution of this study is the inedited evaluation of the circadian autonomic profiles of RH with and without WC.

## METHODS

Forty-four RH subjects regularly followed up at the cardiovascular clinical pharmacology out-patients' clinic, and who complied with pharmacological prescription for hypertension (HTN), were recruited to participate in this transversal and observational study. All individuals completed a medical history questionnaire and were submitted to physical examinations, electrocardiography and laboratory tests. Pseudoresistance cases, including lack of blood pressure control secondary to poor medication adherence, as well as secondary

forms of hypertension were properly observed and excluded<sup>(3-5)</sup>. White-coat hypertension was excluded by ABPM<sup>(6)</sup>. All individuals were regularly followed up during the first 6 months for drug therapy optimization<sup>(7)</sup>. Regarding obstructive sleep apnea (OSA), only patients classified as "low risk" by Berlin sleep questionnaire were enrolled<sup>(8)</sup>.

After 3 months of the first RH with WC response diagnosis, ABPM was used to confirmatory of the diagnosis<sup>(9)</sup>. The patients were divided into two groups: RH with WC (n=25) and RH without WC (n=19). All the subjects gave written informed consent and the study was approved by the university ethics committee.

## Study design

Non-pharmacologic therapies were optimized, including dietary salt control monitored by measuring urinary sodium excretion ( $<100\text{mEq}/24\text{h}$ ). All patients were submitted to office BP (OBP) measurement, ABPM and 24-hour Holter monitoring. After ABPM, patients were classified as RH with WC response if mean 24-hour BP was  $<130/80\text{mmHg}$ <sup>(10)</sup>.

## Measurements

### Office blood pressure

The patient's BP was measured by the nurse<sup>(11)</sup>. Clinical values of BP were obtained three times from each patient, using a digital sphygmomanometer (Omron HEM-907 XL)<sup>(12)</sup> assessed at our morning medical appointments, strictly scheduled between 8:00 – 10:00 a.m. While BP was measured the participant remained seated with the arm comfortably placed at heart level<sup>(7)</sup>. The average of two consecutive measurements with a variation lower than 5mmHg was used.

### Ambulatory blood pressure monitoring

The appropriate sized cuff was placed around the non-dominant arm. All participants underwent 24-hour ABPM on a usual working day. They were instructed to act and work normally<sup>(13)</sup>. A Spacelabs 90217 ambulatory blood pressure monitor (Spacelabs Inc, Redmon, WA, USA) was used<sup>(2)</sup>. Readings were obtained automatically at 20-minute intervals throughout the 24-hour monitoring period. All participants comprising the study had at least 80% of the total measurements validated. Parameters evaluated were mean 24-hour, daytime, and nighttime systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). The nighttime period was ascertained for each individual patient from registered diaries.

### Laboratory assessment

Baseline blood samples for the measurement of glycemia (mg/dL), total cholesterol (mg/dL), LDL cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), creatinine (mg/dL), serum uric acid, serum sodium, serum potassium, plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma renin activity (PRA) were collected at 08:00 after overnight fasting. During this time, the volunteers rested in the supine position for 8h, followed by 1h in an upright position in an air-conditioned room (22–24 °C). PRA was

measured by a private laboratory (Mayo Clinic Laboratories, Rochester, Minnesota, USA) using standard techniques. PRA levels were measured by radioimmunoassay.

### Heart rate variability

Heart rate variability (HRV) parameters were derived from the recording of 24-hour Holter monitoring and analyzed in frequency domains. The measurements were stratified in two periods of 1 hour each at 3 a.m. (nighttime period) and 3 p.m. (daytime period). A three-channel, 24-hour Holter recording was obtained from each subject using a Cardio light digital 24-hour recorder device and CardioSmart Institutional CS 550 software (Cardio Sistema Comércio e Indústria Ltda, São Paulo, SP, Brazil).

Frequency domain HRV parameters included the following measurements<sup>(3)</sup>: low frequency (LF) and high frequency (HF) measured in normalized units, which represent the relative value of each power component in proportion to the total power minus the very low frequency (VLF) component. Normalized LF (LF nu) was calculated as LF power in normalized units LF/ (total power-VLF) x 100, and normalized HF (HF nu) as HF power in normalized units HF/ (total power-VLF) x 100. LF nu and HF nu denote the energy in the heart period power spectrum between 0.04 and 0.15 Hz (which is due to the joint action of the vagal and sympathetic components on the heart, with a predominance of the sympathetic) and 0.15 and 0.40 Hz (which corresponds to the respiratory modulation and is an indicator of the performance of the vagus nerve on the heart), respectively. "Daytime" and "nighttime" were established at 3:00 p.m. and 3:00 a.m., respectively, in order to collect HRV data during wake and sleep periods.

### Statistical analysis

Data were expressed as mean ( $\mu$ ) and standard deviation (SD) or mean ( $\mu$ ) and standard error of the mean (SEM) for HRV measures. Unpaired groups were compared using Mann-Whitney U test whilst correlation analysis were performed using Spearman's rank test. Fisher exact test was used to determine whether certain group had significantly different proportion of a particular characteristic. A significance level of the difference between the groups less than 0.05 was accepted as statistically significant. The Statistical Analysis System, version 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), was used for all statistical analyses.

## RESULTS

The general characteristics of the study groups are listed in table 1. No differences were observed between the RH with WC and RH without WC groups regarding age, body mass index or gender. The RH without WC group received more anti-hypertensive drugs than RH with WC group (5.1±0.2 versus 4.1±0.3, respectively) (Table 1). Considering the total population of this study, the prevalence of WC response in RH individuals was 40%, similar to other previous studies<sup>(4-6)</sup>.

The RH without WC group demonstrated higher office and ABPM SBP, ABPM DBP, as well as pulse pressures (PP) compared to RH with WC group (Table 1).

**Table 1.** Baseline characteristics, BP, HR measurements and anti-hypertensive drug distribution in resistant hypertension patients

Characteristics	RH with WC (n=25)	RH without WC (n=19)	p-value
Women, %	56	63	0.43
Age, years	56±9	53±10	0.52
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29±5	31±6	0.39
Office BP			
SBP, mmHg	162±6	170±6	0.04
DBP, mmHg	91±6	96±7	0.08
Average 24-h BP			
SBP, mmHg	121± 9	137± 8	0.003
DBP, mmHg	73±8	87± 7	0.023
Average daytime BP			
SBP, mmHg	124± 6	140± 5	0.006
DBP, mmHg	77± 5	89±7	0.004
Average nighttime BP			
SBP, mmHg	118±7	123±9	0.67
DBP, mmHg	72±7	77±8	0.78
Heart rate			
Daytime (bpm)	85±8	86±14	0.58
Nighttime (bpm)	67±10	68±10	0.65
Anti-hypertensive drug distribution			
Total anti-HTN drugs	4±0.3	5±0.2	0.02
Thiazide diuretic, %	88 (22)	91 (17)	0.25
Aldosterone receptor inhibitor, %	11.4 (3)	9.3 (2)	0.39
β-blockers, %	81.8 (20)	71.4 (13)	0.42
Angiotensin-converting enzyme inhibitors, %	48.0 (12)	72.0 (14)	0.03
Angiotensin receptor blocker, %	40.4 (10)	63.5 (12)	0.04
Calcium channel blocker, %	60.9% (15)	85.5 (16)	0.03
Centrally acting anti-hypertensive drug, %	12.2 (3)	15.1 (3)	0.37

Values are means±SD: except anti-hypertensive drug distribution that are percentage (n); Statistical significance (p<0.05); WC: white-coat; RH: resistant hypertension; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

No differences regarding LF nu, HF nu and LF/HF were found between both groups during daytime. However, there were significant differences regarding the same parameters during nighttime between RH with WC and RH without WC groups (LF nu: 58.9±20.9 versus 39.8±22.9, p<0.01; HF nu: 40.8±21.3 versus 60.1±23.0, p<0.01; LF/HF: 3.53±3.0 versus 1.09±1.2, p=0.006, respectively) (Table 2).

In the RH with WC group, both LF nu and HF nu during day and night were similar (78.7±12.8 versus 58.9±20.9 and 21.6±13.2 versus 40.8±21.3, respectively - p>0.05) whereas in the RH without WC group, these parameters were different

**Table 2.** Heart rate variability in resistant hypertension patients

HRV variable	RH with WC (n=25)	RH without WC (n=19)	p-value
Day			
LF nu	79±13	76±17	0.59
HF nu	22±13	24±17	0.61
LF/HF	5±3	4±2	0.60
Night			
LF nu	59±21	40±23	<0.01
HF nu	41± 21	60±23	<0.01
LF/HF	3±3	1±1	0.006

Values are expressed as means±SEM; Statistical significance ( $p<0.05$ ); WC: white-coat; RH: resistant hypertension; LF nu: low frequency in normalized units from the power spectra of HRV by computer analysis using Fast Fourier Transformation (FFT); HF nu: high frequency in normalized units from the power spectra of HRV by computer analysis using FFT; LF/HF: LF to HF ratio.

(76.3±16.8 versus 39.8±22.9 and 23.6±16.8 versus 60.1±23.0, respectively -  $p<0.05$ ). Moreover, RH with WC group had the nighttime LF nu correlated positively with office SBP and office pulse pressure (PP) ( $r=0.57$ ,  $p=0.002$  and  $r=0.55$ ,  $p=0.003$ , respectively). Also in the same group, nighttime HF nu correlated negatively with office SBP and office PP ( $r=-0.57$ ,  $p=0.002$  and  $r=-0.55$ ,  $p=0.003$ , respectively).

## DISCUSSION

The present study demonstrated that the two sub-groups of RH (with or without the white-coat response) hold different profiles of the autonomic circadian rhythm beyond the already known differences in the blood pressure. Not only the RH with WC group demonstrated greater autonomic imbalance than the RH without WC group during nighttime, but it demonstrated a pattern of autonomic circadian disruption due its sympathetic overactivity compared to the parasympathetic tone during nighttime. Moreover, the nighttime LF nu (sympathetic activity) correlated positively with the morning office SBP and office PP in the RH with WC group. The contribution of this study is the inedited profiling of the circadian autonomic disturbances of RH with WC and RH without WC groups and the correlation of the nighttime autonomic disturbance (sympathetic overactivity) of the RH with WC group with the office BP and PP surge in the morning.

The WC phenomenon is more prevalent in women and older persons<sup>(6)</sup> and occurs when BP is increased temporarily through an autonomic neural reaction triggered by the process of BP measurement in the office<sup>(7)</sup>. These cases must be necessarily confirmed with 24-hour ABPM<sup>(8)</sup>. Thus, patients can be diagnosed as truly hypertensive, but still present the WC response.

Considering the influence of autonomic imbalance, evidence indicates the involvement of increased activity of the sympathetic nervous system (SNS) in the pathogenesis of HTN<sup>(9)</sup>. Not only the sympathetic overactivity is related to the low amplitude of the alert reaction of WC response, but early alterations of the parasympathetic system were demonstrated to influence it<sup>(10)</sup>.

Clinically relevant, SNS overactivity is associated with increased cardiovascular outcomes during the early morning hours<sup>(11)</sup>. Moreover, elevated PP is widely being recognized as a risk factor for cardiovascular events, particularly in coronary disease<sup>(12)</sup> and during the morning period<sup>(13)</sup>. During the pre-wake and wake periods, the sympathetic system has its activity raised provoking heart rate increasing<sup>(14)</sup>. Furthermore, circumstances of medical assistance such as frequent unfamiliar doctors measuring ambulatory BP lead to higher sympathetic activity during the visit and also stay high with a slow rate of disappearance after the doctor's departure<sup>(15)</sup>.

Our results demonstrated that RH with WC group had higher sympathetic activity during nighttime than the RH without WC group. In addition, it was shown that sympathetic activity during nighttime correlated with the morning office BP and PP in the same subgroup. Due to the importance of sympathetic overactivity in the genesis of HTN, circumstantial BP and PP increases, it is possible to infer that the overactivity during nighttime may not only influence the prevalent non-dipper pattern of RH but also contribute to the BP morning surge perceived as the WC response during our morning ambulatory medical appointments (strictly scheduled between 8:00 and 10:00 a.m. in our service).

The percentage of  $\beta$ -blockers, aldosterone receptor inhibitors and centrally acting antihypertensive drugs was similar in both RH groups. These data suggest that classes of antihypertensive drugs which interfere with sympathetic activity cannot be directly responsible for the observed differences in autonomic imbalance observed in RH with WC group.

Our main limitation was the reduced sample size of RH patients due to the diligent exclusion of pseudo-resistance hypertension patients in order to minimize, as much as it is possible, known factors that could skew the results.

Another confounding factor regarding the evaluation of the autonomic function in RH patients is the high prevalence of OSA. It is known that patients with sleep disorders such as OSA have increased sympathetic activation and also present faster heart rates during resting wakefulness, suggesting their increased cardiac sympathetic drive<sup>(16)</sup>. Inasmuch as RH patients are associated with sympathetic activation and OSA, only RH patients classified as "low risk" (Berlin sleep questionnaire) of OSA diagnosis were included in this study.

In addition to the limitations of studying the autonomic system, inferences concerning the autonomic imbalance cannot be reductionist due its complexity. For instance, the sympathetic activation is not uniformly distributed over the cardiovascular system in metabolic syndrome patients<sup>(17)</sup>. Considering that all patients enrolled in this study had some degree of autonomic imbalance and most of them had metabolic disorders, cautious interpretation of autonomic assessments should be adopted. It is still matter for future studies if the autonomic circadian nuances such as what we have found have significant clinical importance for predicting the WCE among RH patients.

In conclusion, the presence of white-coat phenomenon in RH patients implies a worse autonomic imbalance than in its absence. Moreover, white-coat phenomenon is associated with

autonomic circadian disruption during the nighttime and holds a positive correlation with the morning office and pulse blood pressure surge.

### Acknowledgements

This study was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brazil.

### Competing interests

Leandro Boer-Martins is an employee of Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, NJ, USA). Other authors declare no conflict of interest.

### REFERENCES

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
2. Gropelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. *Hypertension*. 1992;20(2):227-32.
3. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
4. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Di Gioacchino M, et al. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10(11):1302-7.
5. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1422-8.
6. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8(5):181-5.
7. Amado P, Vasconcelos N, Santos I, Almeida L, Nazare J, Carmona J. [Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect"]. *Rev Port Cardiol*. 1999;18(10):897-906.
8. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36(5):894-900.
9. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(2):265-73.
10. Mpio I, Ducher M, Cerutti C, Fauvel JP. [Is the white coat effect an alert reaction?]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97(7-8):757-61.
11. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrocardiol*. 2004;37(4):297-303.
12. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):975-84.
13. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Eguchi K. Early morning surge in blood pressure. *Blood Press Monit*. 2001;6(6):349-53.
14. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*. 1991;325(14):986-90.
15. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation*. 1999;100(3):222-5.
16. Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010;131:196-205.
17. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Dubini A, Mancia G. Differential sympathetic activation in muscle and skin neural districts in the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2009;58(10):1446-51.

# Produto de Acúmulo de Lipídeos na síndrome do ovário policístico

## *Lipid Accumulation Product in polycystic ovary syndrome*

Manoela Paiva de Oliveira<sup>1</sup>, Liliane Ferreira<sup>1</sup>, Marcelo Fernando Ronsoni<sup>1</sup>, Marisa Helena Cesar Coral<sup>1</sup>, Alexandre Hohl<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A síndrome do ovário policístico é uma desordem metabólica complexa que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo uma das alterações endocrinológicas mais comuns. Para a avaliação e o acompanhamento clínico das pacientes, dispõem-se de alguns exames laboratoriais e de ferramentas como o índice de massa corporal, o *Homeostasis Model Assessment* e, o mais recente deles, o *Lipid Accumulation Product*. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes do Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade de Santa Catarina e avaliar a utilização do índice *Lipid Accumulation Product*. **MÉTODOS:** Foram coletados dados clínicos e laboratoriais de 28 pacientes com síndrome do ovário policístico atendidas nos anos de 2010 e 2011. Foram aplicados os cálculos de índice de massa corporal, *Homeostasis Model Assessment* e *Lipid Accumulation Product* e foi realizada análise estatística das variáveis. **RESULTADOS:** As pacientes apresentaram média de idade de 29 anos e menarca, em média, aos 12 anos de idade. A pesquisa mostrou perfil metabólico anormal da população analisada, com alteração de quase todos os parâmetros metabólicos, como hemoglobina glicada média de  $6,7 \pm 1,4\%$ , colesterol total de  $202,4 \pm 27,5 \text{ mg/dL}$ , triglicérides de  $151,1 \pm 160,5 \text{ mg/dL}$ , o que implica maior risco de doença cardiovascular. O *Lipid Accumulation Product* apresentou maior número de associações significativas com as variáveis estudadas, estando relacionado a colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum, o que mostra que pode se tratar de um bom método de avaliação metabólica das pacientes. **CONCLUSÃO:** É necessária uma abordagem multidisciplinar e direcionada aos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com síndrome do ovário policístico a fim de minimizar as complicações em longo prazo.

**Descritores:** Metabolismo dos lipídios; Hiperandrogenismo; Índice de massa corporal; Resistência à insulina; Síndrome do ovário policístico

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The polycystic ovary syndrome is a complex metabolic disorder that affects about 10% of women at reproductive age, thus being one of the most common endocrine abnormalities. For medical evaluation and monitoring of the patients we have some laboratory tests and tools such as body mass index, Homeostasis Model Assessment and, most recently, Lipid Accumulation Product. The objective of this study was to analyze the clinical and epidemiological profile of the patients from the Endocrinology and Metabolism Clinic from Hospital Universitário of Universidade de Santa Catarina, and to evaluate the use of Lipid Accumulation Product index. **METHODS:** Clinic and laboratory data were collected from 28 patients with polycystic ovary syndrome in the years 2010 and 2011. Body mass index, Homeostasis Model Assessment and Lipid Accumulation Product were calculated and the variables were analyzed statistically. **RESULTS:** Patients presented mean age of 29 years and menarche on average when they were 12 years old. The research showed abnormal metabolic profile of the surveyed population, with almost all the metabolic parameters altered, such as mean glycosylated hemoglobin of  $6.7 \pm 1.4\%$ , total cholesterol of  $202.4 \pm 27.5 \text{ mg/dL}$ , and triglycerides of  $151.1 \pm 160.5 \text{ mg/dL}$ , which implies a higher risk for cardiovascular disease. Lipid Accumulation Product had the greatest number of significant correlations with the variables studied, being related to total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and fasting glucose, what shows that it can be a good method for evaluating patients metabolically. **CONCLUSION:** A multidisciplinary approach is necessary, directed to cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome in order to minimize long-term complications.

**Keywords:** Lipid metabolism; Hyperandrogenism; Body mass index; Insulin resistance; Polycystic ovary syndrome

### INTRODUÇÃO

Estima-se que a síndrome do ovário policístico (SOP) afete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo assim uma das alterações endocrinológicas mais comuns. A SOP é uma desordem complexa, não completamente compreendida, com elementos de sua fisiopatologia ainda obscuros.

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Data de submissão: 09/04/2013 – Data de aceite: 27/09/2013

Conflito de interesses: não há

Fontes de fomento: não há

#### Endereço para correspondência:

Alexandre Hohl

Avenida Rio Branco, 404/704, Torre 1, Edifício Planel Towers – Centro

CEP: 88015-231 – Florianópolis, SC, Brasil

Tel.: 55 (48) 3024-684 – E-mail: alexandrehoehl@endocrino.org.br



Existem três diferentes critérios que foram criados como uma tentativa de padronizar o diagnóstico da SOP: o primeiro, do *National Institute of Health* (NIH), de 1990, seguido pelo consenso de Rotterdam, de 2003, e, por último, o da *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS), realizado em 2006 e ratificado em 2009. Todos eles são aceitos para definir a SOP. Há diversos estudos comparando-os, os quais revelam que o de Rotterdam diagnostica a desordem mais frequentemente, por ser mais amplo<sup>(1)</sup>. Entretanto, o mais aceito atualmente é o da AE-PCOS.

Dentre os sinais e sintomas que as mulheres com SOP podem apresentar, podem-se destacar os sinais de hiperandrogenismo<sup>(2)</sup>, como o hirsutismo<sup>(3)</sup>, a alopecia e a ocorrência de acne<sup>(4,5)</sup>, sinais de resistência insulínica (RI) como a acantose nigricans<sup>(6)</sup>, e ainda o aumento da gordura abdominal<sup>(7)</sup>.

Dentre as alterações metabólicas que podem estar presentes, uma parcela dessas pacientes apresenta alterações relacionadas à glicose, podendo ser apenas uma tolerância à glicose diminuída (TGD) ou a *diabetes mellitus* (DM) propriamente dita. A prevalência de TGD e DM tipo 2 (DM2) em mulheres com SOP é maior que o esperado em mulheres da mesma faixa etária e ponderal que não apresentam a síndrome<sup>(8)</sup>. Além disso, a evolução da TGD para DM2 é acelerada nessas pacientes<sup>(9-11)</sup>.

As pacientes com SOP comumente preenchem critérios também para a síndrome metabólica (SM) e, com isso, estão mais propensas a sofrer eventos cardiovasculares<sup>(12,13)</sup>.

Para a avaliação e o acompanhamento clínico da paciente com SOP, dispõem-se de alguns exames laboratoriais e de instrumentos como o índice de massa corporal (IMC), o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), que mede indiretamente a resistência insulínica, e, o mais recente deles, o *Lipid Accumulation Product* (LAP), uma ferramenta alternativa para avaliação do acúmulo lipídico, sendo um marcador para risco cardiovascular.

Os objetivos deste estudo foram analisar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes com SOP, avaliar a utilização do índice LAP como marcador clínico da SOP e, por meio disso, buscar a melhor forma de acompanhá-las clinicamente e prevenir complicações relacionadas à doença.

## MÉTODOS

Estudo observacional transversal que incluiu 28 pacientes com diagnóstico de SOP atendidas no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

O diagnóstico de SOP foi estabelecido pelo critério da AE-PCOS de 2009<sup>(14)</sup> que compreende a presença de hiperandrogenismo (hirsutismo ou hiperandrogenemia) e de disfunção ovariana (oligoanovulação ou ovários policísticos). Foram excluídas outras desordens de excesso de androgênio ou relacionadas.

Os procedimentos seguidos estão de acordo com os padrões éticos do comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 2000.

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade atual, idade em que ocorreu a menarca, peso, altura, pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência abdominal (CA). Os exames laboratoriais estudados foram: TSH (hormônio tireoestimulante), T4 livre, testosterona total, testosterona livre, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol, prolactina, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina basal, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). A definição para SM foi realizada utilizando os critérios diagnósticos definidos pelo consenso de 2005 da Federação Internacional de Diabetes (FID)<sup>(15)</sup>, apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Critérios da Federação Internacional de Diabetes para síndrome metabólica (SM), de 2005

Critério para SM*	Valor
CA**	≥94cm em homens europeus e ≥80cm em mulheres europeias
Triglicerídeos	≥150mg/dL ou tratamento para dislipidemia
HDL-colesterol	<40mg/dL em homens ou <50mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
PAS	≥130mmHg ou PAD ≥85mmHg ou tratamento para hipertensão arterial previamente diagnosticada
Glicemia de jejum	≥100mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes

\* SM diagnosticada quando preencher o critério de CA, associado a dois dos demais itens; \*\*CA apresenta valores específicos para outros grupos étnicos. No caso de etnias sul-americanas e da América Central, recomendam-se utilizar os pontos de corte para Sul da Ásia, que são ≥90cm para homens e ≥80cm para mulheres.

CA: cintura abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

A CA foi obtida pela medida com uma fita métrica no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A testosterona livre foi calculada por meio da fórmula de Vermeulen, utilizando a testosterona total e a SHBG. A calculadora está disponível no site da *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM)<sup>(16)</sup>. Os níveis de LDL-colesterol foram calculados de acordo com a fórmula matemática:  $LDL-c = \text{colesterol total}_{[mg/dL]} - HDL-c_{[mg/dL]} - [\text{triglicerídeos}_{[mg/dL]} / 5]$ . A RI foi avaliada segundo cálculo (níveis séricos de jejum):  $HOMA-IR = \text{glicose}_{[mmol/L]} \text{ versus } \text{insulina}_{[uU/mL]} / 22,5$ . O IMC foi obtido pelo cálculo:  $IMC = \text{peso}_{[kg]} / \text{altura}_{[m]}^2$ . O LAP<sup>(17)</sup> foi calculado pela fórmula matemática:  $[CA_{(cm)} - 58] \times [\text{triglicerídeos}_{(mmol/L)}]$ .

O banco de dados foi inicialmente feito em fichas manuscritas e, em seguida, transcrito para forma de arquivo de computador. As fichas foram destruídas assim que suas informações foram transcritas, e o arquivo de computador é guardado por senha.

## Análise estatística

As variáveis foram descritas em números absolutos e proporções no caso de variáveis categóricas. Foi efetuado o teste de

Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. A correlação entre variáveis numéricas foi investigada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 (Chicago, IL, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sob protocolo nº 94.416 /2012.

## RESULTADOS

A média de idade das pacientes foi de  $29 \pm 11$  anos, com mediana de 24 anos, e a menarca ocorreu, em média, aos  $12 \pm 2$  anos de idade. As médias da pressão arterial foram  $130,6 \pm 18,6$  mmHg para sistólica e  $82,3 \pm 12,7$  mmHg para diastólica, enquanto a CA apresentou valor médio de  $103,3 \pm 11,1$  cm.

Em relação aos níveis hormonais, obtiveram-se as medianas: testosterona total de  $74,5$  ng/dL (VR <  $81$  ng/dL), testosterona livre calculada de  $1,7$  ng/dL, estradiol de  $65,3$  pg/mL (VR 27 a  $246$  pg/mL), TSH de  $3,4$   $\mu$ IU/mL (VR 0,4 a  $4,0$   $\mu$ IU/mL), T4 livre de  $1,1$  ng/dL (VR 0,89 a  $1,76$  ng/dL), insulina de  $22,4$  ng/mL (VR 2,6 a  $37,6$  mIU/mL), prolactina de  $23,6$  ng/mL (VR 1,9 a  $25$  ng/mL) e a relação média de LH/FSH foi 1,54. Quanto ao perfil metabólico, a hemoglobina glicada apresentou média de  $6,7 \pm 1,4\%$  (VR <  $5,7\%$ ); o colesterol total,  $202,4 \pm 27,5$  mg/dL (VR <  $200$  mg/dL), sendo a média do HDL-colesterol de  $52,4 \pm 15,5$  mg/dL (VR >  $40$  mg/dL) e do LDL-colesterol de  $111,1 \pm 31,7$  mg/dL (VR <  $100$  mg/dL); triglicerídeos  $151,1 \pm 160,5$  mg/dL (VR <  $150$  mg/dL), glicemia de jejum de  $99,0 \pm 30,8$  mg/dL (VR <  $100$  mg/dL).

Das ferramentas que foram utilizadas para a avaliação e o acompanhamento clínico das pacientes, as médias foram  $31,9 \pm 6,9$  kg/cm<sup>2</sup> (mediana 30,8) do IMC, HOMA-IR com  $2,9 \pm 1,9\%$  (mediana 2,3) e LAP médio de  $89,4 \pm 73,2$  cm.mmol/L (mediana 53,9). A tabela 2 exhibe as características da amostra estudada.

### Relação entre os valores de índice de massa corporal, Homeostasis Model Assessment e Lipid Accumulation Product e as variáveis estudadas

Quando estudada a correlação de Spearman entre os níveis de IMC e as demais variáveis numéricas (Tabela 3), foi observada correlação positiva entre esse marcador e o valor da CA ( $r = +0,768$ ;  $p = 0,004$ ). Não foram observadas correlações significativas em relação aos demais valores.

Em relação ao LAP (Tabela 4), observou-se correlação positiva entre esse marcador e os níveis de colesterol total ( $r = +0,778$ ;  $p = 0,023$ ), LDL-colesterol ( $r = +0,829$ ;  $p = 0,042$ ), triglicerídeos ( $r = +0,833$ ;  $p = 0,005$ ) e glicemia de jejum ( $r = +0,833$ ;  $p = 0,005$ ). Não foram observadas correlações significativas entre HDL-colesterol, hemoglobina glicada e CA.

Quanto aos níveis de HOMA-IR (Tabela 5), não foram encontradas correlações significativas com as demais variáveis numéricas, sendo elas: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e CA.

**Tabela 2.** Características da casuística

Variáveis	Média $\pm$ desvio padrão (mediana)
Idade (anos)	$29 \pm 11$ (24)
Idade da menarca (anos)	$12 \pm 2$ (12)
Testosterona total (ng/dL)	$74,5 \pm 44,7$ (60,9)
Testosterona livre calculada (ng/dL)	$1,7 \pm 1,2$ (1,2)
Estradiol (pg/mL)	$65,3 \pm 27,0$ (63,9)
Insulina (mIU/mL)	$22,4 \pm 14,3$ (18,8)
TSH ( $\mu$ U/mL)	$3,4 \pm 1,3$ (3,1)
T4 livre (ng/dL)	$1,1 \pm 0,2$ (1,1)
Prolactina (ng/mL)	$23,6 \pm 25,2$ (16,2)
Hemoglobina glicada (%)	$6,7 \pm 1,4$ (6,5)
Colesterol total (mg/dL)	$202,4 \pm 27,5$ (211,0)
HDL-colesterol (mg/dL)	$52,4 \pm 15,5$ (51,0)
LDL-colesterol (mg/dL)	$111,1 \pm 31,7$ (109,8)
Triglicerídeos (mg/dL)	$151,1 \pm 160,5$ (92,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	$99,0 \pm 30,8$ (92,0)
Circunferência abdominal (cm)	$103,3 \pm 11,1$ (104,0)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$130,6 \pm 18,6$ (130,0)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$82,3 \pm 12,7$ (80,0)
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	$31,9 \pm 6,9$ (30,8)
HOMA-IR (%S)	$2,9 \pm 1,9$ (2,3)
LAP (cm.mmol/L)	$89,4 \pm 73,2$ (53,9)

TSH: hormônio tireoestimulante; IMC: índice de massa corporal; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; LAP: Lipid Accumulation Product.

**Tabela 3.** Correlação de Spearman sobre a relação do índice de massa corporal (IMC) com as variáveis numéricas

IMC	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,237	0,436
LDL-colesterol	+0,455	0,160
HDL-colesterol	+0,109	0,698
Triglicerídeos	-0,032	0,909
Glicemia de jejum	+0,027	0,916
Hemoglobina glicada	+0,371	0,468
Circunferência abdominal	+0,786**	0,004

\* Valor da relação; \*\* correlação é significativa ao nível  $p < 0,01$ .

**Tabela 4.** Correlação de Spearman sobre a relação do Lipid Accumulation Product (LAP) com as variáveis numéricas

LAP	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,778**	0,023
LDL-colesterol	+0,829**	0,042
HDL-colesterol	-0,586	0,097
Triglicerídeos	+0,833***	0,005
Glicemia de jejum	+0,833***	0,005
Hemoglobina glicada	+0,600	0,285
CA	+0,136	0,728

\* Valor da relação; \*\* correlação é significativa ao nível  $p < 0,05$ ; \*\*\* correlação é significativa ao nível  $p < 0,01$ .

CA: circunferência abdominal.

**Tabela 5.** Correlação de Spearman sobre a relação do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) com as variáveis numéricas

HOMA-IR	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,800	0,200
LDL-colesterol	+0,800	0,200
HDL-colesterol	-0,800	0,200
Triglicerídeos	+0,800	0,200
Glicemia de jejum	+0,595	0,120
Hemoglobina glicada	+0,500	0,667
Circunferência abdominal	-0,211	0,789

A correlação é significante se  $p < 0,01$ .

\* Valor da relação.

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*

## DISCUSSÃO

Os dados da pesquisa mostram perfil metabólico alterado da população analisada, observado por meio da alteração de quase todos os parâmetros metabólicos, o que poderia implicar em maior risco de doença cardiovascular para as pacientes. Isso corrobora dados de diversos estudos, como o de Diamanti-Kandarakis et al.<sup>(18)</sup>, que confirma a associação de dislipidemia com resistência insulínica (principalmente TGD e DM2) em pacientes com SOP, bem como a relação do hiperandrogenismo, presente na síndrome, com o metabolismo lipídico, apesar dos mecanismos patogênicos ainda não estarem bem definidos. Ehrmann et al.<sup>(12)</sup> apresentaram, em seu estudo, a ligação entre SOP e SM, aparentemente por meio da hiperinsulinemia, e demonstraram que as estratégias de atenuar a RI são benéficas no tratamento de ambas as síndromes.

Os níveis hormonais não apresentaram importantes alterações na média, o que vai contra o estudo de Taponen et al.<sup>(19)</sup>, no qual o grupo avaliado apresentou elevados níveis de testosterona sérica em relação aos níveis do grupo controle, além de aumentarem conforme a elevação do IMC. Tais divergências podem ser explicadas parcialmente pelo pequeno número da amostra e pela falta de dados em diversos prontuários.

A média e a mediana do  $IMC > 30$  indicam que as pacientes apresentaram um perfil de obesidade, concordando com os dados da revisão de King<sup>(9)</sup>, segundo a qual pelo menos 30% das pacientes com SOP são portadoras de obesidade, chegando à prevalência de até 75%, dependendo do estudo. O autor ainda descreve que a obesidade comumente associada à SOP é caracterizada pelo aumento da CA, o que está ligado a RI, TGD e dislipidemia. No presente estudo, a correlação de Spearman positiva e estatisticamente significativa entre IMC e CA permite chegar à conclusão semelhante: de que a elevação de um desses fatores é um alto preditor da alteração do outro.

Já o índice LAP pode ser correlacionado positivamente com os valores de triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol e glicemia de jejum. Esse resultado já era esperado no que tange a primeira variável citada, uma vez que ela faz parte do cálculo dessa ferramenta de maneira diretamente proporcional. Wehr et al.<sup>(20)</sup> e Wiltgen et al.<sup>(21)</sup> demonstraram em estudos que as mulheres com SOP apresentaram níveis significativamente maiores de

LAP que os controles. No primeiro<sup>(20)</sup>, viu-se que níveis elevados do LAP estavam associados com maior prevalência de TGD e distúrbios metabólicos, e foi concluído que o LAP, por ser um parâmetro seguro e facilmente obtido, pode ser utilizado como método de rastreamento para TGD em pacientes com SOP, o que beneficiaria as pacientes, pois a identificação e o tratamento precoce da TGD poderiam prorrogar a evolução para o DM2. No segundo<sup>(21)</sup>, constatou-se semelhante importância do LAP, porém em relação ao risco cardiovascular.

Diferentemente de outras pesquisas, como a de DeUgarte et al.<sup>(22)</sup>, que mostrou correlação positiva entre o HOMA-IR e o IMC nas pacientes com diagnóstico de SOP, o presente estudo não evidenciou correlação significativa entre esse índice e as variáveis numéricas, possivelmente pela população em questão ser reduzida. Entretanto, o artigo citado reforça que, apesar de a RI ser uma alteração comum nas pacientes estudadas, não aparenta ser uma característica universal.

Uma grande dificuldade encontrada na análise retrospectiva dos prontuários refere-se à falta de alguns dados de anamnese e de exames físicos e complementares das pacientes com SOP. Esse é um problema enfrentado em muitos hospitais no Brasil e deve ser alvo de constante aperfeiçoamento dos serviços, buscando a melhoria na assistência médica e na pesquisa científica.

Um dos pontos fortes deste estudo foi o fato de o índice LAP ter apresentado maior número de correlações estatisticamente significativas em relação às variáveis analisadas, o que mostra que pode realmente se tratar de um bom método de avaliação e controle das pacientes com diagnóstico de SOP. Porém, para provar suas vantagens sobre as demais ferramentas, mais estudos são necessários, devido à carência de alguns dados nesta pesquisa.

Pela amostra reduzida no presente estudo, há a proposta de sua ampliação por meio da análise das variáveis metabólicas de pacientes portadoras de SOP obesas e não obesas. Desse modo, poderá ser verificada a utilização do índice LAP como marcador de risco cardiovascular em mulheres com SOP não obesas, uma vez que essa ferramenta mostrou boa correlação com colesterol total, LDL e glicemia.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se ainda que, cada vez mais, observa-se que a síndrome do ovário policístico deve ser vista fortemente como uma doença metabólica e não apenas uma alteração hormonal. Dessa forma, é necessária uma abordagem multidisciplinar e direcionada ao controle dos fatores de risco cardiovasculares, a fim de minimizar as complicações em longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Leão LM, Bordallo MA, Tabet AL, Oliveira VC, Braga CC, Bouzas IC. Critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos: uma permanente controvérsia. *Adolesc Saúde*. 2009;6(1):20-3.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an

- androgen excess Society Guideline *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
3. Spritzer PM. Revisitando o hirsutismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(2):127-36.
  4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
  5. Marcondes JA, Barcellos CR, Rocha MP. [Difficulties and pitfalls in the diagnosis of polycystic ovary syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(1):6-15. Portuguese.
  6. Araujo LM, Viveiros AM, Lopes RC, Viana AC, Fukui RT, Ursich MJ, et al. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. *An Bras Dermatol.* 2002;77(5):537-43.
  7. Toscani MK, Mario FM, Radavelli-Bagatini S, Spritzer PM. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res.* 2011;31(2):97-103.
  8. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165-9.
  9. King J. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51(6):415-22.
  10. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 24(352):1223-36.
  11. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
  12. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53.
  13. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des.* 2012;18(34):5569-76.
  14. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
  15. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet] 2006 [cited 2011 Feb 10]. Disponível em: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)
  16. International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Free & Bioavailable Testosterone calculator [internet] United Kingdom [acesso em 2012 Oct 10]. Disponível em: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
  17. Kahn HS. The “lipid accumulation” product performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005; 5:26.
  18. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis AS, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):280-5.
  19. Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):141-7.
  20. Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E986-90.
  21. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(7): 1726-31.
  22. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1454-60.

# O uso da variação da dessaturação de oxigênio como teste ambulatorial para avaliação cardiopulmonar

## *The use of oxygen desaturation variation as an ambulatory test for cardiopulmonary assessment*

Gilberto Ramos Sandin<sup>1</sup>, Maria Alice Borinelli Franzoi<sup>1</sup>

Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Dispnea é o termo usado para designar a sensação de dificuldade respiratória. A maioria das queixas de dispnea crônica deve-se à doença pulmonar obstrutiva crônica e à insuficiência cardíaca. O objetivo deste estudo foi avaliar o uso da dessaturação de oxigênio, após apneia voluntária, como teste ambulatorial de avaliação cardiopulmonar, e correlacionar a dessaturação de oxigênio com comorbidades e características dos participantes. **MÉTODOS:** Estudo transversal, de base ambulatorial. Realizou-se um teste de apneia voluntária de 20 segundos, monitorado por oximetria de pulso, em 132 pacientes do ambulatório de cardiologia e pneumologia da Universidade do Sul de Santa Catarina. Informações sobre comorbidades prévias e hábitos foram obtidas por meio de questionários e informações de prontuários. Os resultados foram analisados no *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 de forma descritiva e bivariada, com o teste *t* pareado ou *Kruskal-Wallis*, quando indicado. **RESULTADOS:** A dessaturação de oxigênio correlacionou-se significativamente com gênero masculino, aumento de peso, prática de exercício físico e presença de doença pulmonar. Encontrou-se relação estatisticamente significativa entre o valor médio do volume expiratório forçado no primeiro segundo e a média da dessaturação de oxigênio, sendo inversamente proporcional ao volume expiratório forçado no primeiro segundo. Houve variação significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial após teste de apneia. **CONCLUSÃO:** A medida da dessaturação de oxigênio, por meio do teste de apneia, pode ser útil na avaliação da função pulmonar em pacientes atendidos em emergências e ambulatórios, onde o acesso a exames complementares é restrito. O valor da dessaturação de oxigênio obtido após o teste de apneia pode fornecer uma estimativa do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

**Descritores:** Função cardiopulmonar; Oximetria de pulso; Testes de função respiratória; Testes respiratórios

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Dyspnea is the term used to designate the sensation of difficulty to breathe. Most of the complaints of chronic dyspnea are due to chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. The main objective of this study is to evaluate the use of oxygen desaturation after voluntary apnea, as a test for cardiopulmonary assessment, and correlate the value of oxygen desaturation with comorbidities and characteristics of participants. **METHODS:** Cross sectional study of ambulatory basis. We conducted a voluntary breath-holding test (20 seconds), monitored by pulse oximetry in 132 patients from the cardiology and pulmonary division of the Universidade do Sul de Santa Catarina. Information on comorbidities and habits were obtained through questionnaires and medical record information. The results were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0 in a bivariate descriptive form, with the paired *t* test, and *Kruskal-Wallis* test for abnormal variables. **RESULTS:** Oxygen desaturation correlated significantly with male gender, weight gain, physical activity and pulmonary disease. A statistically significant relationship was found between the forced expiratory volume in the first second and mean oxygen desaturation, that is inversely proportional to forced expiratory volume in the first second. There was a significant variation in heart rate and blood pressure after the breath-holding test. **CONCLUSION:** The measure of oxygen desaturation by breath holding test can be useful in patients evaluation in emergency and outpatient's departments, where there is not access to complementary exams for pulmonary function evaluation. The value of oxygen desaturation obtained after the test may provide an estimation of the forced expiratory volume in the first second.

**Keywords:** Cardiopulmonary function; Pulse oximetry; Respiratory function tests; Breath tests

### INTRODUÇÃO

“Dispnea” é o termo usado para designar a sensação de dificuldade respiratória. Grande parcela das queixas de dispnea crônica deve-se à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e à insuficiência cardíaca (IC)<sup>(1)</sup>. A investigação e a avaliação desses

1. Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

Data de submissão: 18/6/2013 – Data de aceite: 9/9/2013.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Gilberto Ramos Sandin  
Universidade do Sul de Santa Catarina  
Avenida Pedra Branca, 25 – Cidade Universitária Pedra Branca  
CEP: 88137-270 – Palhoça, SC, Brasil  
E-mail: franzoi.alice@gmail.com

pacientes são feitas por meio de anamnese, exame físico e complementada por testes de função cardiopulmonar<sup>(1,2)</sup>.

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o acesso a exames complementares e a provas de função pulmonar ainda é restrito, tornando necessária a existência de uma ferramenta simples, disponível na atenção primária e que possa ser facilmente aplicada na prática clínica para avaliação da dispneia<sup>(3)</sup>.

A oximetria de pulso é um método não invasivo que permite a monitorização da oxigenação da hemoglobina em questão de segundos<sup>(2)</sup>. Frequentemente, pode substituir a gasometria arterial em uma avaliação inicial, por fornecer informações sobre a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso de oxigênio (SpO<sub>2</sub>)<sup>(4,5)</sup>.

Não foram encontrados, até o momento, estudos na população brasileira avaliando a função pulmonar, por meio da diminuição da SpO<sub>2</sub>, durante um episódio de apneia voluntária monitorada por oximetria de pulso. Esse teste não invasivo e de fácil aplicabilidade pode revelar informações sobre as trocas gasosas pulmonares, tornando-se uma ferramenta importante para a detecção da lesão pulmonar e para a avaliação do prognóstico de pacientes portadores de doenças crônicas cardiopulmonares.

O objetivo deste estudo foi avaliar o uso da dessaturação de oxigênio (dSpO<sub>2</sub>), após apneia voluntária, como teste ambulatorial de avaliação cardiopulmonar, e correlacionar a dSpO<sub>2</sub> com comorbidades e características dos participantes.

## MÉTODOS

A diminuição na saturação de oxigênio medida por oxímetro de pulso (dSpO<sub>2</sub>) durante o teste de apneia respiratória de 20 segundos foi analisada em 132 pacientes da cardiologia e pneumologia. Antes da realização do teste, foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Autorização de Gravação e de Uso de Áudio e Imagem para assinatura. Posteriormente a essa etapa, todos os pacientes foram questionados a respeito de comorbidades prévias, hábitos de vida e qualidade do sono. Os dados antropométricos de cada participante foram obtidos minutos antes da realização do teste.

A dSpO<sub>2</sub>, durante o período de apneia, foi obtida por meio da leitura de um oxímetro de pulso da marca Moriya, modelo 1003. O probe do oxímetro de pulso foi conectado ao dedo médio direito de cada participante; retirou-se qualquer esmalte de unha, quando presente, antes da colocação do probe. O dedo conectado ao probe permaneceu na elevação em nível do pescoço, para evitar possíveis efeitos de movimentação ou congestão circulatória. Todos os participantes utilizaram um clipe nasal no momento do teste. Dessa maneira, evitou-se fluxo de ar pelo nariz durante a realização da manobra.

A partir desse momento, com o oxímetro de pulso ligado e o probe devidamente posicionado, os indivíduos foram orientados a realizar uma manobra de inspiração profunda seguida de respiração normal por 2 minutos. A inspiração profunda foi repetida, seguida de respiração normal, por mais 30 segundos. Dessa forma, detectou-se a saturação de oxigênio basal de cada participante ( $\geq 92\%$  para a continuidade da avaliação).

Em seguida, os indivíduos foram orientados a interromper a respiração por 20 segundos no final de uma expiração normal. Simultaneamente inflaram um balão (previamente posicionado na boca) ao mínimo volume necessário para apenas mantê-lo aberto, durante 20 segundos. O término da apneia foi sinalizado por meio de contagem regressiva em voz alta durante os últimos 5 segundos. Imediatamente após desinsuflar o balão, os indivíduos realizaram duas manobras de inspiração profunda seguidas de respiração normal por 1 minuto. Esse protocolo foi repetido três vezes com cada paciente, até que se obtivessem medidas similares, observando a repetibilidade e a reprodutibilidade do exame. O teste foi interrompido sempre que a saturação de oxigênio alcançasse o valor  $\leq 80\%$ .

Um cronômetro esteve posicionado ao lado do oxímetro de pulso de modo que permitiu a visualização da SpO<sub>2</sub> simultaneamente com o tempo decorrido. Todo o teste foi gravado por meio de câmera digital, para posterior análise de dados (SpO<sub>2</sub> e tempo decorrido).

Verificou-se a pressão arterial (PA) e a FC dos participantes antes e após o teste.

## Análise estatística

Os dados coletados no presente estudo foram digitalizados e tabulados utilizando o programa *Microsoft Excel*. Sua análise foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 16.0. Fixou-se valor de  $p < 0,05$ , como resultado significativo, e intervalo de confiança de 95% (IC95%), para as diferenças e associações. Foram analisadas possíveis associações entre a variável dependente (porcentagem de dSpO<sub>2</sub>) e as diversas variáveis independentes, utilizando o teste Kruskal-Wallis, após testar a normalidade dos dados pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o teste *t* pareado para comparar a FC e a PA pré e pós-teste.

Esta pesquisa obedeceu aos princípios éticos, com base na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade do Sul de Santa Catarina, e a coleta de dados teve início somente após aprovação e liberação do parecer consubstanciado sob número 11.478.4.01.III, em 2012.

## RESULTADOS

A amostra totalizou 132 participantes. As características demográficas, antropométricas, hábitos de vida, qualidade do sono e comorbidades apresentadas pela amostra estão expostos na Tabela 1.

A SpO<sub>2</sub> inicial dos participantes variou de 99 a 92%; a maioria dos pacientes apresentava SpO<sub>2</sub> inicial entre 97 e 98%. A média da variação da dSpO<sub>2</sub>, após o teste de apneia respiratória no estudo, variou entre 0 e 8%.

Nos indivíduos do gênero masculino, a média da dSpO<sub>2</sub> foi de 4,3% (2,1), enquanto nas mulheres, esse valor foi de 3,5% (1,9); essa diferença foi significativa ( $p = 0,0249$ ). Houve aumento da dSpO<sub>2</sub> de acordo com a idade, porém essa diferença não

**Tabela 1.** Descrição das características demográficas, antropométricas, hábitos de vida, qualidade do sono e comorbidades da amostra de estudo

Variáveis	n (%)
Gênero	
Masculino	62 (47,0)
Feminino	70 (53,0)
Faixa etária (anos)	
24-50	39 (29,5)
51-60	37 (28,1)
61-89	56 (42,4)
Índice de massa corporal	
Peso normal	40 (30,3)
Sobrepeso	51 (38,6)
Obesidade 1	24 (18,2)
Obesidade 2	13 (9,9)
Obesidade 3	4 (3,0)
Tabagismo	
Não tabagistas	52 (39,4)
Tabagistas	48 (37,1)
Ex-tabagistas	32 (23,5)
Prática de exercício físico	
Sim	23 (17,4)
Não	109 (82,6)
Roncador noturno	
Sim	78 (59,1)
Não	54 (40,9)
Doença pulmonar	
Sem doença	55 (41,6)
Asma	32 (24,2)
DPOC	25 (18,9)
Outras*	20 (15,3)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo II	
Sim	25 (18,9)
Não	107 (81,1)
Insuficiência cardíaca	
Sem IC	70 (53,0)
Classe I	24 (18,2)
Classe II	17 (12,9)
Classe III	18 (13,6)
Classe IV	3 (2,3)

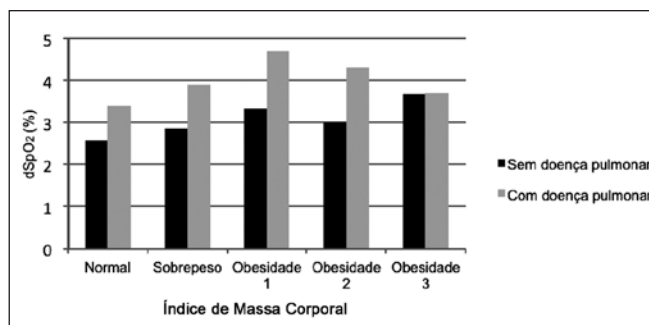
\*Nódulo pulmonar, tuberculose, pneumoconiose, pneumocistose e apneia do sono. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca.

foi significativa entre as faixas etárias: 24 a 50 anos (3,4%), 51 a 60 anos (3,7%) e 61 ou mais (4,22%).

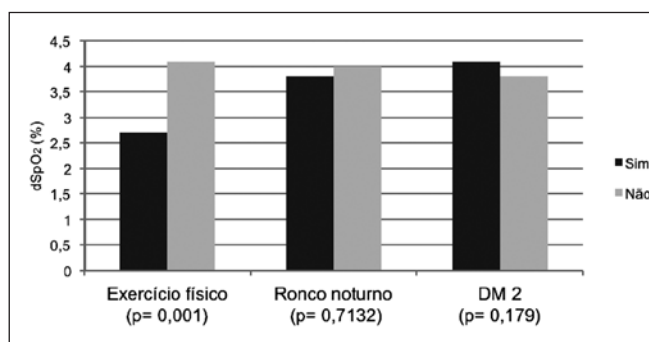
A figura 1 apresenta a variação da média da  $dSpO_2$ , de acordo com o índice de massa corporal (IMC), nos indivíduos sem e com doença pulmonar.

Observou-se associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre o aumento de peso e a  $dSpO_2$ , nos indivíduos sem doença pulmonar.

A variação da  $dSpO_2$ , de acordo com a prática de exercício físico, ronco noturno e *diabetes mellitus*, está exposta na Figura 2.



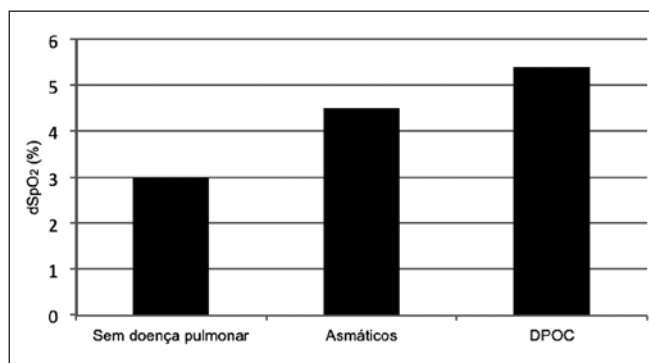
**Figura 1.** Variação da dessaturação de oxigênio ( $dSpO_2$ ), de acordo com o índice de massa corporal em indivíduos sem e com doença pulmonar.



**Figura 2.** Variação da dessaturação de oxigênio ( $dSpO_2$ ) de acordo com a prática de exercício físico, a presença de ronco noturno e *diabetes mellitus* tipo II (DM2).

Comparando a  $dSpO_2$  de acordo com a prática de exercício físico, observou-se uma  $dSpO_2$  significativamente maior ( $p < 0,001$ ) entre os sedentários (4,1%) quando comparados aos praticantes de exercício físico (2,7%). Tal diferença não se mostrou significativa entre os roncadores noturnos (3,8%) e os não roncadores noturnos (4,0%), bem como entre os diabéticos (4,1%) e não diabéticos (3,8%).

A Figura 3 ilustra o valor médio da  $dSpO_2$  na presença de doença pulmonar.



DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Figura 3.** Média da dessaturação de oxigênio ( $dSpO_2$ ) na presença de doença pulmonar.

Os participantes com doença pulmonar apresentaram aumento significativo da  $dSpO_2$  ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos sem doença pulmonar. Para pacientes asmáticos, o valor médio da  $dSpO_2$  foi de 4,5% e, para pacientes portadores de DPOC, a média foi de 5,4%. Pacientes sem doença pulmonar dessaturaram, em média, 3%.

Não ocorreu variação significativa da  $dSpO_2$  entre os estágios clínicos de IC ( $p = 0,4547$ ). A média da  $dSpO_2$ , de acordo com as classes 0 a IV, foi, respectivamente, de 3,6; 3,7; 4,6; 4,6 e 4,0%.

Dentre os exames complementares, realizados no período entre 2011 e 2012, 71 pacientes (53,8%) realizaram ecocardiograma e 72 pacientes (54,5%) espirometria. Foram analisadas as médias da variação da  $dSpO_2$  de acordo com as médias dos valores ecocardiográficos e espirométricos encontrados. A tabela 2 demonstra o valor médio da  $dSpO_2$  correspondente ao valor médio do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) dos participantes.

**Tabela 2.** Valor médio do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) de acordo com a média da dessaturação de pulso de oxigênio ( $dSpO_2$ )

Média da $dSpO_2$ (%)	$VEF_1$ médio (%)
1	84,7
2	79,2
3	74,0
4	73,6
5	58,0
6	60,0
7	57,3
8	54,2

Em relação à análise da  $dSpO_2$  versus fração de ejeção (FE), foi encontrado aumento da  $dSpO_2$  com a diminuição da FE (%). Essa diferença foi fortemente sugestiva, porém não significativa ( $p = 0,053$ ) no presente estudo. O  $VEF_1$  médio foi significativamente menor entre os pacientes com maior  $dSpO_2$ , podendo assim sugerir que o  $VEF_1$  é inversamente proporcional a  $dSpO_2$  ( $p = 0,0328$ ).

Por meio de teste  $t$  pareado, verificou-se uma elevação significativa ( $p \leq 0,001$ ) da FC e da PA pós-teste, quando comparadas aos valores do pré-teste. Houve aumento da PA sistólica e diastólica (4,9mmHg) e da FC (8bpm).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, realizou-se um teste de apneia respiratória voluntária de 20 segundos, monitorada por oximetria de pulso, em pacientes portadores de cardiopatias e pneumopatias, com o objetivo de avaliar a  $dSpO_2$ . Os resultados foram conclusivos de que existe uma correlação significativa entre a  $dSpO_2$  e as comorbidades apresentadas pelos pacientes. Esses resultados sugerem que o uso desse teste, de fácil aplicabilidade, pode trazer informações importantes, na detecção e no prognóstico de anormalidades nas trocas gasosas pulmonares desses pacientes.

Apesar de outros pesquisadores terem relatado o efeito do teste de apneia voluntária em diversas situações clínicas<sup>(3)</sup>, este estudo avaliou a  $dSpO_2$  em indivíduos portadores de doenças cardíacas e pulmonares, correlacionando-as com variáveis antropométricas, hábitos de vida e exames complementares, em pacientes de um ambulatório de referência em Cardiologia e Pneumologia. Algumas das possíveis limitações da oximetria de pulso foram cuidadosamente resolvidas e estão descritas na metodologia do estudo. Outra restrição do estudo é a de que os diagnósticos prévios de asma, DPOC e IC dos pacientes foram retirados de informações secundárias contidas em prontuários.

Sabe-se que as doenças crônicas cardíacas e pulmonares acometem principalmente o gênero masculino<sup>(6,7)</sup>. Os resultados demonstram que os homens apresentaram um valor significativamente maior da  $dSpO_2$ , quando comparados ao obtido pelas mulheres. Tal fato pode ser explicado por maior prevalência de doenças pulmonares (asma e DPOC) em indivíduos do gênero masculino neste estudo.

Diversos estudos demonstram que existe diminuição na função pulmonar associada com a idade. Tal manifestação pode ser relacionada com um aumento na rigidez da parede torácica, diminuição de força dos músculos respiratórios e aumento do volume residual, culminando em diminuição da complacência pulmonar nesses indivíduos<sup>(8-10)</sup>. O presente estudo reuniu participantes de ampla faixa etária (de 24 a 89 anos) e foi observado aumento da  $dSpO_2$  com a idade, porém tal diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico, sugerindo que a idade isoladamente não é um forte preditor da  $dSpO_2$  após apneia respiratória. Tal resultado também foi observado no estudo de Inoue et al.<sup>(3)</sup>.

Ao analisar o IMC dos participantes, observou-se associação estatisticamente significativa entre o aumento de peso e a  $dSpO_2$  nos indivíduos sem doença pulmonar, achado semelhante ao encontrado por Inoue et al.<sup>(3)</sup>. Diversos estudos explicam o declínio da função pulmonar em pacientes obesos<sup>(11-14)</sup>.

A função pulmonar desse subgrupo de pacientes é avaliada inicialmente por meio de espirometria<sup>(11)</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que o teste de apneia também possa ser utilizado como avaliação inicial, relacionando maiores alterações da função respiratória com uma  $dSpO_2$  mais acentuada.

Não houve variação significativa ao analisar a  $dSpO_2$  e o IMC em pacientes com doença pulmonar. Uma possível explicação para esse resultado pode ser a presença de pacientes, no presente estudo, com DPOC predominantemente do tipo enfisematoso. Tais indivíduos geralmente apresentam um IMC menor, devido à perda ponderal, característica nesses casos<sup>(15)</sup>.

A alta prevalência de sedentarismo, comprovada neste estudo, pode ser também observada no estudo realizado por Parada et al.<sup>(16)</sup>, que demonstraram que a atividade física decresce precocemente nos pacientes com DPOC, mesmo quando a dispneia é ainda de leve intensidade.

A  $dSpO_2$  foi significativamente menor nos pacientes que praticavam exercícios físicos de forma regular, sugerindo que a diminuição na saturação de oxigênio, após estresse cardiovascular, é rapidamente revertida nesses indivíduos, por melhor adaptação ao esforço físico. A literatura mundial demonstra que a



atividade física é uma medida essencial na prevenção de eventos cardiovasculares e na manutenção da qualidade de vida, em pacientes portadores de doenças pulmonares. Deve fazer parte de programas de reabilitação cardíaca e pulmonar, bem como do dia a dia de indivíduos saudáveis<sup>(17,18)</sup>.

Alterações na função pulmonar, decorrentes do DM, ainda não estão bem descritas como as cardiovasculares<sup>(19)</sup>. A presença do diagnóstico de DM não alterou significativamente a  $dSpO_2$ , quando comparado aos participantes não diabéticos. Tal fenômeno pode estar relacionado com a presença de algumas limitações: primeiramente, este não foi o objetivo principal do estudo, em segundo lugar, apenas 18,9% dos participantes eram diabéticos e, entre estes, apenas uma pequena parcela era insulino-dependente, que são descritos na literatura como os que possuem maior risco para anormalidades pulmonares<sup>(19-21)</sup>.

Estudo recente, tipo caso controle, realizado na Índia, com 128 pacientes, avaliou a função pulmonar em pacientes diabéticos e não diabéticos; ambos sem doença pulmonar prévia, e não detectou anormalidades significativas nos volumes espirométricos em diabéticos, corroborando os resultados da presente pesquisa<sup>(22)</sup>.

Os participantes com doença pulmonar apresentaram um aumento significativo da  $dSpO_2$  ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos sem doença pulmonar. Esses resultados sugerem como principal indicação, para o uso do teste de apneia respiratória de 20 segundos, a detecção de anormalidades pulmonares, por meio de uma simples manobra respiratória, durante a consulta médica. Esse recurso não substitui a avaliação espirométrica (capaz de classificar e fornecer o prognóstico dos portadores de doenças pulmonares), mas pode se tornar extremamente interessante na indisponibilidade desta, além de exames complementares para avaliação diagnóstica e acompanhamento do tratamento clínico.

Chen et al.<sup>(23)</sup> analisaram a função pulmonar e o teste de caminhada de 6 minutos, em pacientes portadores de DPOC de diferentes estágios clínicos. Os pesquisadores demonstraram que média de  $dSpO_2$  variou entre 1 e 10% durante o teste e que a  $dSpO_2$  ascende proporcionalmente ao grau de gravidade da doença, estabelecido pela espirometria por meio do  $VEF_1$ . A avaliação subjetiva de dispnéia, realizada pela escala de Borg, não apresentou relação com a  $dSpO_2$ <sup>(23)</sup>.

Em relação à presença de IC, não foi detectada variação significativa da  $dSpO_2$  entre os diversos estágios clínicos da doença. As conclusões em relação a esse resultado tem um alcance limitado, já que o diagnóstico de IC e sua classificação foram obtidos por meio de consulta aos prontuários dos pacientes. Outro fato que justificaria tal resultado é que, dentre os participantes classificados como classes III e IV (NIHA), 47,6% participavam de programas de reabilitação cardíaca, o que poderia explicar a estabilização da  $dSpO_2$ , ao invés do aumento progressivo desse parâmetro. Uma acentuada  $dSpO_2$  é descrita em pacientes portadores de IC, principalmente durante o sono, associada à presença de arritmias cardíacas<sup>(24)</sup>. Entretanto, o estudo<sup>(24)</sup> não correlacionou a diminuição da  $SpO_2$  em pacientes com IC, durante um teste de voluntário de apneia respiratória.

O presente estudo encontrou um aumento da  $dSpO_2$  relacionado com a diminuição da FE(%), essa diferença foi sugges-

tiva, porém não significava ( $p=0,053$ ). Tal resultado pode estar relacionado ao número de pacientes que apresentaram ecocardiograma para análise (53,8%), o que justifica a realização de estudos posteriores para melhor avaliação da função cardiopulmonar, em relação a  $dSpO_2$ .

Uma análise entre os valores espirométricos coletados e os valores do teste de apneia obteve relação estatisticamente significativa. A  $dSpO_2$  medida foi inversamente proporcional ao  $VEF_1$ . Um  $VEF_1$  diminuído reflete um distúrbio ventilatório de padrão obstrutivo, comumente presente nas doenças pulmonares. Por meio do resultado obtido da  $dSpO_2$ , pode ser possível chegar a uma estimativa do  $VEF_1$  médio do paciente, como demonstrado no item resultados. Essa é uma ferramenta clínica importante, principalmente devido ao fato de 54,5% dos participantes deste estudo possuírem acesso à espirometria. O impacto de tal achado pode trazer benefícios aos pacientes atendidos em emergências e em ambulatórios onde inexitem exames complementares de avaliação de função pulmonar. Ressalta-se que, quando disponível, a espirometria é fundamental no acompanhamento desses pacientes.

Por fim, foi detectado que o teste de apneia respiratória de 20 segundos, realizado neste estudo, desencadeou elevação significativa da FC e da PA nos participantes. Tal achado pode representar um possível estresse cardiovascular ocasionado pelo teste, mas que, em nenhum dos casos, desencadeou riscos à execução do exame, tampouco causou exacerbação das doenças de base, representando, assim, um teste seguro quanto à sua realização.

## CONCLUSÃO

A medida da dessaturação de oxigênio, por meio do teste de apneia, pode trazer benefícios para avaliação da função cardiopulmonar em pacientes atendidos em emergências e ambulatórios, onde o acesso a exames complementares é restrito. Por meio do valor da dessaturação de oxigênio é possível obter uma estimativa do volume expiratório forçado no primeiro segundo médio. Reforça-se a necessidade de estudos posteriores em que um maior número de participantes apresente testes de função pulmonar e ecocardiograma, a fim de verificar em larga escala a comparação com o teste de apneia.

## REFERÊNCIAS

1. Furian TQ, Seligman R. Dispneia. In: Rosa AA, Soares JLM, editores. Sintomas e sinais na prática médica. São Paulo: Artmed; 2006. p. 123-33.
2. Pereira CA, Neder JA. Diretrizes para teste de função pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-238.
3. Inoue H, Yamauchi K, Kobayahi H, Shikanai T, Nakamura Y, Satoh J, et al. A new breath-holding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity. Chest. 2009;136(2):543-53.
4. Schermer T, Leenders J, in 't Veen H, van den Bosch W, Wissink A, Smeele I, et al. Pulse oximetry in family practice: indications and clinical observations in patients with COPD. Fam Prac. 2009;26(6):524-31.
5. Birnbaum S. Pulse oximetry: identifying its applications, coding, and reimbursement. Chest. 2009;135(3):838-41.

6. Marmot MG, Elliott P, editors. *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford University Press: Oxford; 2004. p. 932.
7. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457-94.
8. Ren W, Li L, Zhao R, Zhu L. Age-associated changes in pulmonary function: a comparison of pulmonary function parameters in healthy young adults and the elderly living in Shanghai. *Chin Med J*. 2012;125(17):3064-8.
9. Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, Pedone C, Antonelli-Incalzi R, Sherrill D, et al. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of the SARA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:389-95.
10. Hwang EK, Jin HJ, Nam YH, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, et al. The predictors of poorly controlled asthma in elderly. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(5):270-6.
11. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm Med*. 2012;12:10.
12. Scott, HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma. *Respir Res*. 2012;13:10.
13. D'Ávila Melo SM, Melo VA, Menezes Filho RS, Santos FA. Effects of progressive increase in body weight on lung function in six groups of body mass index. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):509-15.
14. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206-11.
15. Villaça DS, Lerario MC, Dal Corso S, Neder JA. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease using ergogenic aids. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):66-74. Review.
16. Parada A, Klassen J, Lisboa C, Saldías F, Mendoza L, Díaz O. Reduction of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chil*. 2011;139(12):1562-72.
17. Reddigan JI, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality and the influence of cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1426-31.
18. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simões RP, Martins LE, Catai AM, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med*. 2009;103(10):1503-10.
19. Goldman MD. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1915-8.
20. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assié A, Haber P, Scherthaner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron*. 1996;74(2):395-400.
21. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1985;1(2):95-101.
22. Irfan M, Jabbar A, Haque AS, Awan S, Hussain SF. Pulmonary functions in patients with diabetes mellitus. *Lung India*. 2011;28(2):89-92.
23. Chen H, Liang BM, Tang YJ, Xu ZB, Wang K, Yi Q, et al. Relationship between 6-minute walk test and pulmonary function test in stable chronic obstructive pulmonary disease with different severities. *Chin Med J*. 2012;125(17):3053-8.
24. Seino Y, Imai H, Nakamoto T, Araki Y, Sasayama S; CHF-HOT. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of nocturnal home oxygen therapy in patients with central sleep apnea caused by chronic heart failure. *Circ J*. 2007;71(11):1738-43.

# Função retardada do enxerto renal e taxa de redução de creatinina

## *Delayed renal graft function and creatinine reduction rate*

Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta<sup>1</sup>, Mario de Seixas Rocha<sup>1</sup>, Carlos Alfredo Marcílio de Souza<sup>1</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>1</sup>

Recebido da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A definição de função retardada do enxerto varia largamente e sua incidência também varia entre os diversos centros. O objetivo deste estudo foi determinar a incidência de função retardada do enxerto e identificar possíveis preditores. **MÉTODOS:** Foram acompanhados 73 pacientes maiores de 18 anos com enxertos renais provenientes de doadores vivos e falecidos durante o primeiro ano pós-transplante. Os dados foram coletados à medida em que retornavam ao ambulatório, a cada 3 meses. **RESULTADOS:** Permaneceram, para análise, 73 pacientes, sendo 25 receptores de transplante renal com doadores vivos e 48 com doadores falecidos. A mediana da idade foi de 36 (20) anos. A frequência do gênero masculino foi de 52,1% (38/73) e a frequência da raça negra foi de 77,5% (55/71). A incidência de função retardada do enxerto foi de 67,1% (49/73), sendo que, 58,9% destes foram função retardada do enxerto dialítica. Entre doadores falecidos, a incidência de função retardada foi de 85,5% (41/48), sendo 79,2% destes (38/48) função retardada do enxerto dialítica. Entre doadores vivos, a incidência de função retardada foi de 32% (8/25), sendo 20% (5/25) de função retardada do enxerto dialítica. Doador falecido foi preditor independente de função retardada do enxerto na análise de regressão logística multivariada (OR ajustada=12,35; intervalo de confiança de 95%: 3,28-46,50). **CONCLUSÃO:** A incidência de função retardada do enxerto foi bastante elevada. Doador falecido foi o único preditor independente para seu desenvolvimento.

**Descritores:** Creatinina; Função retardada do enxerto/epidemiologia; Transplante de rim

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The definition of delayed graft function varies widely, and its incidence also differs among

centers. The aim of this study was to determine the incidence and to identify predictors of delayed graft function. **METHODS:** Seventy three patients over 18 years old with renal grafts from living and deceased donors were followed during the first year of post-transplantation. Data were collected as they returned to the clinic, every 3 months. **RESULTS:** Seventy three patients remained for analysis, 25 being recipients of living donors transplant and 48 of deceased donors. The median age was 36 (20) years. The rate of males was 52.1% (38/73), and the rate of black race was 77.5% (55/71). The incidence of delayed graft function was of 67.1% (49/73), with 58.9% (43/73) being dialytic delayed graft function. The incidence of delayed graft function for deceased donors was of 85.5% (41/48) with 79,2% (38/48) being dialytic delayed graft function and, for living donors, it was of 32% (8/25) with 20% (5/25) being dialytic delayed graft function. Deceased donor was an independent predictor of delayed graft function in multivariate analysis (adjusted OR=12.35; 95% confidence interval: 3.28-46.50). **CONCLUSION:** The incidence of delayed graft function was very high. A deceased donor was the only independent predictor for its development.

**Keywords:** Creatinine; Delayed graft function/epidemiology; Kidney transplantation

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) em estágio final constitui um sério problema de saúde pública<sup>(1)</sup>. A prevalência de pacientes em diálise no Brasil tem apresentado aumento progressivo. A taxa de prevalência do tratamento dialítico, em 2010, foi de 483 pacientes por milhão de população (pmp). O número de pacientes que iniciaram terapia dialítica em 2010, no Brasil, foi de 18.972, correspondendo a uma taxa de incidência de 99,5 pacientes/pmp. Entre os pacientes prevalentes, 38,7% (35.639/92.091) estavam em fila de espera para o transplante<sup>(2)</sup>.

O transplante renal é a terapia de escolha para os pacientes com DRC em estágio terminal, no que se refere à sobrevida dos pacientes e à sua Qualidade de Vida<sup>(3)</sup>.

A função retardada do enxerto (FRE) é uma complicação comum, podendo afetar enxertos renais imediatamente após o transplante<sup>(4)</sup>. A definição de FRE varia largamente e, consequentemente, sua incidência também varia entre os diversos centros.

A FRE ocorre em aproximadamente 25 a 35% dos pacientes que recebem o enxerto renal de doador falecido, mas taxas de até 50% têm sido descritas<sup>(5)</sup>. Entretanto, a incidência de função lenta do enxerto (FLE) nem sempre é relatada<sup>(4)</sup>. A incidência de

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 08/05/2013 – Data de aceite: 24/09/2013

Conflito de interesses: não há

#### Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz  
Avenida Dom João VI, 275 – Brotas  
Tel.: 55 (71) 3276-8265 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

FRE nos transplantes renais com doadores vivos observada no estudo de Park et al.<sup>(6)</sup> foi de 1,6%, o que difere das incidências observadas em estudos anteriores: 7,1, 8,8 e 18,3%. Estudo brasileiro, uma análise multicêntrica, realizado entre 2000 e 2002, revelou incidência de FRE de 55,6% (312/612). Foram envolvidos 6 centros transplantadores, os quais apresentavam maior *expertise*, totalizando 612 transplantes renais com enxertos provenientes de doadores falecidos. As incidências de FRE foram de 53,9, 62,3 e 51,6%, respectivamente, em 2000, 2001 e 2002. Quando os dados foram analisados por centro transplantador, a incidência de FRE na unidade de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi inferior a dos demais centros (42,4 *versus* 81,5%).

A FRE está associada a maiores taxas de rejeição aguda, pior função do enxerto, pior sobrevida do enxerto, aumento da morbidade e do tempo de internação<sup>(7,8)</sup>.

A definição mais utilizada para FRE tem sido a necessidade de diálise durante a 1ª semana após o transplante renal. Essa definição tem a vantagem de ser objetiva e claramente entendida. Entretanto, é problemática, porque seria difícil aplicá-la aos transplantes preemptivos. Em adição, o limiar para o início da diálise pós-transplante varia de unidade para unidade e entre os nefrologistas, então essa definição não é universalmente aplicada. Outra questão relativa a esse sistema de classificação é que muitos rins demoram a funcionar pós-transplante, os quais não necessitam de diálise, mas, de fato, têm uma forma de FRE, a qual é difícil definir.

Alguns estudos publicados na última década vêm utilizando também a taxa de redução de creatinina (TRC) para minimizar as limitações da definição clássica de FRE.

O objetivo primário do presente estudo foi determinar a incidência de FRE entre os transplantes renais com doadores vivos e falecidos, utilizando a TRC2 como critério de definição da FRE. O objetivo secundário foi comparar as características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal, segundo a presença ou não de FRE, além de identificar os preditores de FRE.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, com uma *coorte* ambispectiva (dados históricos com uma fase prospectiva).

A população acessível desse estudo abrangeu os pacientes do serviço de Nefrologia submetidos ao transplante renal no Hospital Espanhol, em Salvador (BA).

A amostra foi constituída por 73 pacientes que realizaram transplante renal entre 31 de agosto e 27 de outubro de 2010 e entre 17 de novembro de 2011 e 8 de fevereiro de 2012. Nesse intervalo, não foram realizados transplantes renais nessa unidade devido à necessidade de regularização da documentação, inclusive da equipe cirúrgica. Os pacientes foram acompanhados durante o 1º ano após o transplante renal. Verificou-se que um paciente perdeu o enxerto aos 6 meses de transplante, impedindo o acompanhamento de 12 meses.

Foram incluídos consecutivamente 93 pacientes submetidos a transplante renal em período do estudo, com idade  $\geq 18$  anos,

os quais receberam enxertos renais de doadores vivos e falecidos. Destes, foram excluídos 20 pacientes, os quais tiveram dados faltantes relativos às creatininas séricas do primeiro e/ou do segundo dia pós-transplante renal, não permitindo, dessa forma, o cálculo da TRC2. Permaneceram, então, 73 pacientes para análise final.

Quanto às variáveis de interesse, os dados foram coletados durante as consultas para revisão do transplante renal, utilizando uma ficha padrão. As variáveis independentes foram subdivididas em relativas ao receptor, ao doador e ao transplante. Foram relativas ao receptor: idade (anos); gênero masculino (%); raça negra (%); índice de massa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); etiologia da DRC (%); modo de diálise pré-transplante renal (%); tempo em diálise (meses); número de hemotransfusões (unidade); delta tempo entre a creatinina do 1º e do 2º dia pós-transplante renal ( $\Delta \text{C1-C2}$ ) (horas); creatininas do 1º e 2º dia e de 12 meses ( $\text{mg}/\text{dL}$ ); inibidores de calcineurina: ciclosporina/tacrolimus (%); fármacos antiproliferativos: azatioprina/micofenolato mofetil (%); corticosteroides (%); indução: thymoglobulina (%); e profilaxia para citomegalovírus (CMV, %). Foram relativas ao doador: idade (anos); gênero masculino (%); IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); creatinina sérica ( $\text{mg}/\text{dL}$ ); tipo de doador falecido (%); causa morte do doador traumática (%); uso de fármaco vasoativo (%); e doador com critério expandido (%). Foram relativas ao transplante: número de compatibilidades (unidade); tempo de isquemia fria (TIF, em horas); tempo de isquemia morna (minutos); tempo de anastomose venosa (minutos); e tempo de anastomose arterial (minutos). A Variável dependente foi: incidência de FRE, definida por meio da TRC2.

## Definição de FRE

Foi utilizado, neste estudo, o critério já adotado por Vilar et al., Govani et al., Rodrigo et al.<sup>(8-10)</sup>, ou seja, adotou-se a TRC2 para definir a FRE.

- FRE: TRC2  $\leq 30\%$ ;
- FRE-ND: TRC2  $\leq 30\%$ , sem indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal;
- FRE-D: TRC2  $\leq 30\%$ , com indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal.

A TRC foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{TRC2} (\%) = [(\text{creatinina}_{\text{dia1}} - \text{creatinina}_{\text{dia2}}) * 100] / \text{creatinina}_{\text{dia1}}$$

## Análise estatística

*The software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0, foi utilizado para realização dos cálculos estatísticos.

Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para determinar a distribuição de frequências das variáveis de interesse.

Teste *t* de Student foi utilizado para comparar parâmetros quantitativos, quando a distribuição foi normal (Gaussiana), enquanto o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas das variáveis numéricas, cuja distribuição foi não normal. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

Foi utilizado o modelo de regressão logística *backward stepwise* ( $p < 0,10$ ), para determinar preditores de FRE, partindo daquelas variáveis já descritas na literatura como preditores de FRE. Pesquisa para interação foi realizada sem resultados significativos.

Foi adotado um erro tipo alfa de 0,05 e um erro tipo beta de 0,20.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Espanhol em 11 de agosto de 2010, n.º 021/2010. Todos os pacientes incluídos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Foram analisados 73 pacientes. A mediana da idade dos receptores na presente amostra foi de 36 (20) anos, sendo 52,1% (38/73) dos receptores do gênero masculino e 77,5% (55/71) da raça negra. A mediana do IMC foi de 21,35 (6,2)  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

A etiologia da DRC não foi determinada em 46,6% (34/73) dos casos. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a causa sua mais frequente em 21,9% (16/73), seguida de glomerulopatia em 15,1% (11/73) e do lúpus eritematoso sistêmico em 5,5% (4/73). *Diabetes mellitus* representou 4,1% (3/73) e rins policísticos 1,4% (1/73) dos pacientes analisados.

O modo de diálise pré-transplante mais frequente foi hemodiálise para 95,8% (68/71) e a mediana de tempo desses pacientes em terapia dialítica foi de 51 (56) meses. A mediana do número de hemotransfusões pré-transplante foi de 2 (4) unidades.

O intervalo entre a coleta da creatinina sérica do 1º e do 2º dia pós-transplante renal foi de 22,33 (1,7) horas.

O esquema imunossupressor mais utilizado pelos pacientes foi: tacrolimus para 93,2% (68/73), azatioprina para 72,6% (53/73) e corticosteroides para 100% (73/73). A frequência de pacientes que receberam indução com thymoglobulina foi de 6,9% (5/72), os quais também receberam profilaxia para CMV.

A média de idade do doador foi de  $35,37 \pm 13,04$  anos, sendo 53,6% (37/69) dos doadores do gênero masculino. A mediana no IMC dos doadores foi de 23,56 (3,9)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . A mediana da última creatinina sérica precedendo a captação foi de 1,0 (0,60)  $\text{mg}/\text{dL}$ . O doador falecido foi mais frequente na presente amostra, representando 65,8% (48/73) dos transplantes. Destes, 61,4% (27/44) tiveram como causa de morte o trauma e em 90% (36/40) dos doadores foi indicado fármaco vasoativo durante o período que antecedeu a captação. Apenas 10,9% (5/46) preencheram os critérios para doador expandido. Houve dados faltantes na fase retrospectiva do estudo.

A mediana do número de compatibilidades foi de 3, o intervalo interquartil (1).

A média do TIF foi de  $26,36 \pm 7,61$  horas e a média do tempo de isquemia morna foi de  $54,71 \pm 10,33$  (Tabela 1).

A incidência de FRE no presente estudo foi de 67,1% (49/73); destes, 58,9% (43/73) corresponderam a FRE-D e 8,2% (6/73) a FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi de 85,5% (41/48), sendo de 79,2% (38/48) com incidência de FRE-D e de 6,3% (3/48) com a incidência de FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores vivos foi

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e doadores e relativas ao transplante renal

Variáveis*	
Características do receptor	
Idade, anos	36 (20)
Gênero, % (masculino)	52,1 (38/73)
Raça, % (negra)	77,5 (55/71)
Índice de massa corporal, $\text{kg}/\text{m}^2$	21,35 (6,2)
Etiologia da doença renal crônica, %	
Indeterminada	46,6 (34/73)
Hipertensão arterial sistêmica	21,9 (16/73)
Glomerulopatia	15,1 (11/73)
Lúpus eritematoso sistêmico	5,5 (4/73)
<i>Diabetes mellitus</i>	4,1 (3/73)
Malformação congênita (rim único/atrofia renal bilateral)	4,1 (3/73)
Rins policísticos	1,4 (1/73)
Hiperuricemia	1,4 (1/73)
Modo de diálise pré-transplante, % (hemodiálise)	95,8(68/71)
Tempo em diálise, meses	51 (56)
Número de hemotransfusões, unidade	2 (4)
$\Delta$ tempo C1-C2, horas	22,33 (1,7)
Inibidores de calcineurina, %	
Ciclosporina	6,8 (5/73)
Tacrolimus	93,2 (68/73)
Fármacos antiproliferativos, %	
Azatioprina	72,6 (53/73)
Micofenolato mofetil	27,4 (20/73)
Corticosteroides	100 (73/73)
Indução, %	
Thymoglobulina	6,9 (5/72)
Profilaxia para citomegalovírus,	6,9 (5/72)
Características do doador	
Idade, anos	$35,37 \pm 13,04$
Gênero, % (masculino)	53,6 (37/69)
Índice de massa corporal, $\text{kg}/\text{m}^2$	23,56 (3,9)
Creatinina, $\text{mg}/\text{dL}$	1,0 (0,60)
Tipo de doador, % (falecido)	65,8 (48/73)
Causa morte do doador, % (traumática)	61,4 (27/44)
Uso de fármaco vasoativo, % (sim)	90 (36/40)
Doador com critério expandido, % (sim)	10,9 (5/46)
Características do transplante	
Número de compatibilidades, unidade	3 (1)
Tempo de isquemia fria, horas	$26,36 \pm 7,61$
Tempo de isquemia morna, minutos	$54,71 \pm 10,33$
Tempo de anastomose venosa, minutos	15 (8)
Tempo de anastomose arterial, minutos	17 (5)

\* Variáveis quantitativas expressas em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); delta tempo entre a creatinina do primeiro e do segundo dia pós-transplante renal.

de 32% (8/25), sendo de 20% (5/25) a incidência de FRE-D e de 12% (3/25) a de FRE-ND (Tabela 2).

**Tabela 2.** Incidências de função retardada do enxerto (FRE), função retardada do enxerto não dialítica (FRE-ND) e função retardada do enxerto dialítica (FRE-D)

Variáveis	Falecidos + vivos (n=73)	Falecidos (n=48)	Vivos (n=25)
FRE-ND	8,2 (6/73)	6,3 (3/48)	12(3/25)
FRE-D	58,9 (43/73)	79,2 (38/48)	20 (5/25)
FRE (ND+D)	67,1 (49/73)	85,5 (41/48)	32 (8/25)

Quando se compararam as características dos receptores, doadores e do transplante renal, segundo a presença ou não de FRE, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa para idade do doador, sendo  $37\pm 11$  anos para

o grupo com FIE *versus*  $46\pm 15$  anos para o grupo com FRE ( $p=0,10$ ). Houve diferença estatisticamente significativa para o gênero do doador masculino, que foi de 65,96% (31/47) para o grupo com FRE *versus* 27,27% (6/22) para o grupo com FIE ( $p=0,003$ ). O tipo de doador falecido foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram com FRE: 83,67% (41/49) *versus* 29,17% (7/24) com FIE ( $p<0,001$ ).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos TIF entre os grupos com FIE e FRE, que foram de  $25,20\pm 6,65$  *versus*  $26,51 \pm 7,80$ , respectivamente ( $p=0,72$ ) (Tabela 3).

Na análise de regressão logística multivariada, apenas o tipo de doador falecido permaneceu como preditor independente de FRE, com *odds ratio* (OR) ajustada de 12,35 (intervalo de confiança de 95% de 3,28-46,50), considerando que nossa amostra incluiu pacientes submetidos ao transplante renal com enxertos provenientes de doadores vivos e falecidos (Tabela 4).

**Tabela 3.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal, segundo presença ou não de função retardada do enxerto (FRE) (n=73)

Variáveis*	FIE (n=24)	FRE (n=49)	Valor de p
Características dos receptores			
Idade, anos	33 (20)	37 (20)	0,64
Gênero, % (masculino)	58,33 (14/24)	48,98 (24/49)	0,45
Raça, % (negra)	62,50 (15/22)	81,63 (40/49)	0,06
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	21,30 (6,6)	23,63 (7,1)	0,88
Etiologia			
Indeterminada	54,17 (13/24)	42,86 (21/49)	0,44
Hipertensão arterial sistêmica	16,67 (4/24)	24,49(12/49)	
Glomerulopatia	20,83 (5/24)	12,24 (6/49)	
Lúpus eritematoso sistêmico	0 (0/24)	8,16 (4/49)	
Diabetes <i>mellitus</i>	0 (0/24)	6,12 (3/49)	
Malformação congênita (rim único/atrofia renal bilateral)	4,17 (1/24)	4,08 (2/49)	
Hiperuricemia	4,17 (1/24)	0 (0/49)	
Rins policísticos	0 (0/24)	2,04 (1/49)	
Tempo em diálise, meses	31 (37)	64 (43)	0,21
Número de hemotransfusões, unidade	1 (4)	2 (4)	0,64
Características dos doadores			
Idade, anos	$37\pm 11$	$46\pm 15$	0,10
Gênero, % masculino	27,27 (6/22)	65,96 (31/47)	0,003
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	23,39 (3,6)	23,15 (4,3)	0,35
Creatinina sérica, mg/dL	0,80 (0,30)	1 (0,7)	0,15
Tipo de doador, % falecido	29,17 (7/24)	83,67 (41/49)	<0,001
Características dos transplantes			
Número de compatibilidades, unidade	3 (1)	2 (1)	0,66
Tempo de isquemia fria, horas	$25,20\pm 6,65$	$26,51\pm 7,80$	0,72
Tempo de isquemia morna, minutos	$54\pm 11$	$52\pm 5$	0,76
Tempo de anastomose venosa, minutos	13 (7)	15 (6)	0,34
Tempo de anastomose arterial, minutos	16 (7)	17 (5)	0,92

\*Variáveis quantitativas expressas em média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

FIE: função imediata do enxerto.

**Tabela 4.** Preditores de função retardada do enxerto (FRE) estimados por regressão logística univariada e multivariada (n=73)

Variáveis	Odds Ratio Cru	IC95%	Odds Ratio Ajustado	IC95%
Raça do receptor (negra)	1,07	(0,31-3,78)	-	-
Idade do doador	0,99	(0,95-1,03)	-	-
Gênero do doador (masculino)	5,17	(1,69-15,76)	2,18	(0,57-8,34)
Tipo de doador (falecido)	12,45	(3,90-39,76)	12,35	(3,28-46,50)

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

## DISCUSSÃO

A incidência de FRE encontrada no presente estudo foi de 67,1% (49/73), sendo de 58,9% (43/73) a incidência de FRE-D e de 8,2% (6/73) a incidência de FRE-ND. Quando se compararam os presente resultados com os do estudo de Vilar et al.<sup>(8)</sup>, verificou-se que as incidências de FRE são semelhantes entre os dois estudos – 67,1% (49/73) versus 64,5% (237/367), respectivamente. Porém, a incidência de FRE-D é bastante superior neste estudo em relação ao de Vilar et al.<sup>(8)</sup> – 58,9% (43/73) versus 22,8% (84/367), respectivamente. O estudo de Vilar et al.<sup>(8)</sup> é o que permite maior comparabilidade com o presente estudo, não só porque ambos adotaram TRC2 ≤30% para definir FRE, como também nos dois estudos os enxertos foram provenientes de doadores vivos e falecidos.

Outro estudo que pode ser comparado é o de Rodrigo et al.<sup>(10)</sup>, o qual também adotou TRC2 e subdividiu a FRE em FRE-D e DRE-ND. Porém, esse estudo incluiu apenas doadores falecidos. A incidência de FRE no subgrupo de doadores falecidos foi bastante superior à de FRE – 85,5 (41/48) versus 69,4% (202/291), respectivamente –, assim como a incidência de FRE-D – 79,2 (38/48) versus 25,1% (73/291), respectivamente<sup>(10)</sup>.

A alta incidência de FRE no subgrupo de pacientes que receberam enxertos renais de doadores falecidos, assim como nossa alta incidência de FRE-D, pode ser justificada pelo prolongado TIF em nosso meio, com consequente injúria de isquemia, reperfusão e elevado grau de necrose tubular aguda.

Govani et al.<sup>(9)</sup> foram os primeiros autores a descrever a TRC para definir FRE, demonstrando incidência de FRE de 47% (24/51) para doadores falecidos, enquanto a incidência encontrada no presente estudo para o grupo semelhante foi de 85,5% (41/48).

A incidência de FRE no estudo de Boom et al.<sup>(11)</sup> foi de 24,9% (183/734). Esses autores utilizaram o seguinte critério para definir a FRE: TRC ≤10% por dia, por 3 dias consecutivos, durante a primeira semana após o transplante renal.

Johnston et al.<sup>(4)</sup> utilizaram TRC7 ≤70% para definir a FRE. A incidência de FRE encontrada foi de 31,3% (303/972), sendo de 20,8% (202/972) a incidência de FRE-ND e de 10,5% (102/972) a incidência de FRE-D. As incidências do presente estudo foram de 85,5% (41/48) para FRE, sendo de 6,3% (3/48) para FRE-ND e de 79,2% (38/48) para FRE-D, considerando que o estudo<sup>(4)</sup> incluía apenas transplantes renais com enxertos provenientes de doadores falecidos (Tabela 5).

As médias para o TIF, no presente estudo, foram de 25,20±6,65 e de 26,51±7,80 para os grupos com FIE e FRE, respectivamente. Acredita-se não ter havido significância estatística para o TIF, quando se compararam os grupos de pacientes que evoluíram com FIE e FRE, provavelmente pelo prolongado TIF encontrado nos dois grupos.

Quando se avaliaram outros estudos que também utilizaram TRC para definir FRE, verificou-se que grupos de pacientes que tiveram TIF de 25 horas ou mais evoluíram, na maioria das vezes, com FRE-D<sup>(4,8)</sup> (Tabela 6).

No presente estudo, não se encontrou TIF como preditor independente para FRE, o que difere da literatura, visto que TIF é um dos principais fatores de risco para FRE, independentemente do critério utilizado para sua definição<sup>(4,10,11)</sup> (Tabela 7).

Govani et al.<sup>(9)</sup> foram os primeiros autores a descrever e a utilizar a TRC2 para definir a FRE. Os autores justificaram sua escolha pelo primeiro e segundo dia pós-transplante com os dizendo que o tempo zero (soltura dos pinças vasculares) é imprevisível e que a creatinina sérica usualmente não está disponível

**Tabela 5.** Comparação entre as frequências de função retardada do enxerto (FRE) renal não dialítica e dialítica encontradas no presente estudo e em outros

Autor	País	n	Critério FRE	Tipo de doador	FRE-ND (%)	FRE-D (%)	FRE (D+ND) (%)
Boom et al. <sup>(11)</sup>	Holandês	734	TRC ≤10%/dia	Falecido	-	-	24,9
Govani et al. <sup>(9)</sup>	Americano	59	TRC2 ≤30%	Vivo e falecido	25	22	47
		51					
Rodrigo et al. <sup>(10)</sup>	Espanhol	291	TRC2 ≤30%	Falecido	44,3	25,1	69,4
Johnston et al. <sup>(4)</sup>	Irlandês	972	TRC7 ≤70%	Falecido	20,8	10,5	31,3
Vilar et al. <sup>(8)</sup>	Inglês	367	TRC2 ≤30%	Vivo e falecido	41,7	22,8	64,5
Presente estudo	Brasileiro	73	TRC2 ≤30%	Vivo e falecido	8,2	58,9	67,1
Presente estudo	Brasileiro	48	TRC2 ≤30%	Falecido	6,3	79,2	85,5

FRE-D: função retardada do enxerto dialítica; FRE-ND: função retardada do enxerto não dialítica; TRC2: taxa de redução de creatinina no segundo dia.

**Tabela 6.** Comparação entre os tempos de isquemia fria (TIF) encontrados neste trabalho com os de outros estudos, segundo a presença de função retardada no enxerto (FRE)

Autor	FRE-ND (%)	FRE-D (%)	FRE (D + ND) (%)	TIF FIE	TIF FRE-ND	TIF FRE-D	Valor de p
Boom et al. <sup>(11)</sup>	-		24,9	28±7		30±7	
Rodrigo et al. <sup>(10)</sup>	44,3	25,1	69,4	19±5	22±4	22±5	<0,05
Johnston et al. <sup>(4)</sup>	20,8	10,5	31,3	21,72±6,03	23,22±6,65	25,24±7,20	<0,001
Vilar et al. <sup>(8)</sup>	41,7	22,8	64,5	16,9±11,0	21,3±8,9	25,7±10,2	<0,001
Presente estudo	6,3	79,2	85,5	25 (13)	25	26 (11)	0,77

FRE-ND: função retardada do enxerto não dialítica; FRE-D: função retardada do enxerto dialítica.

**Tabela 7.** Comparação entre os preditores de função retardada do enxerto (FRE) renal encontrados no presente estudo com os de outros estudos.

Autores	n	Critério FRE	Tipo de doador	Preditores de FRE	OR/RR	IC95%	Valor de p
Boom et al. <sup>(11)</sup>	734	TRC ≤10%/dia	Falecido	Idade do doador >50 anos	OR=2,21	1,49-3,26	
				Pressão arterial média do receptor pré-transplante	OR=2,08	1,43-3,03	
				TIF >28 horas	OR=1,78	1,19-2,63	
				Doador feminino para receptor masculino	OR=1,55	1,02-2,35	
				Pico PRA >50%	OR=1,7	1,15-2,55	
Rodrigo et al. <sup>(10)</sup>	291	TRC2 ≤30%	Falecido	FRE-ND	RR=1,105	1,039-1,175	
				TIF	RR=1,025	1,006-1,045	
				Idade do doador			
Rodrigo et al. <sup>(10)</sup>	291	TRC2 ≤30%	Falecido	FRE-D	RR=1,177	1,074-1,289	
				TIF	RR=1,037	1,001-1,075	0,000
				Idade do doador	RR=1,025	1,005-1,045	0,046
				Pico PRA	RR=2,442	1,011-5,899	0,012
				Vasopressores			0,047
Johnston et al. <sup>(4)</sup>	972	TRC7 ≤70%	Falecido	TIF			<0,0001
Presente estudo	73	TRC2 ≤30%	Vivo e falecido	Tipo de doador falecido	OR A=12,35	3,28-46,50	

OR/RR: *odds ratio*/risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; TRC: taxa de redução de creatinina; TIF: tempo de isquemia fria; PRA: painel de reatividade a anticorpos; FRE-ND: função retardada do enxerto não dialítica; FRE-D: função retardada do enxerto dialítica.

imediatamente antes do tempo zero. O segundo e terceiro dia seriam uma alternativa, entretanto, eles poderiam atrasar o diagnóstico de FRE. Além disso, muitos receptores com FIE têm creatinina sérica na faixa normal no segundo dia, e a redução adicional na creatinina sérica é mínima.

O referido autor considera que a necessidade de diálise durante a primeira semana pós-transplante como definição de FRE é insatisfatória por várias razões. Primeiro, os critérios para indicação de diálise podem variar entre os nefrologistas. Segundo, a modalidade do tratamento dialítico (hemodiálise *versus* diálise peritoneal) e o momento da hemodiálise pré-transplante afetam a necessidade de diálise pós-operatória. Terceiro, o diagnóstico de FRE pode ser atrasado em até 1 semana porque alguns pacientes podem não necessitar de diálise até o 7º dia pós-transplante. Quarto, apenas os pacientes com mais severo prejuízo da função renal são prováveis de necessitar diálise. Assim, a definição clássica não diferencia os pacientes com disfunção do enxerto moderada, daqueles com FIE. Em outras palavras, necessidade de diálise não é um critério absoluto para função pobre do enxerto.

TRC2 é uma ferramenta simples, segura, objetiva e conveniente, que ajuda no diagnóstico precoce e fidedigno de FRE. A definição convencional de FRE (necessidade de diálise em uma semana) tem muitos problemas, o que leva a controvérsias quanto à incidência de FRE. FIE e FRE são, na verdade, segmentos de um espectro, caracterizados pela melhor função do enxerto em uma extremidade e a pior função do enxerto em outra.

Acredita-se que a TRC2 seja o critério mais adequado até o presente momento para definir FRE. A adoção desse critério, de maneira padronizada, nos próximos estudos, facilitará a comparabilidade dos dados e, principalmente, permitirá que aqueles indivíduos que não preenchem os critérios clássicos para FRE passem a ter sua história natural melhor descrita.

## CONCLUSÃO

A incidência de FRE, neste estudo, foi elevada, sendo que a maior parte correspondeu a FRE-D e uma pequena parte apenas a FRE-ND.



A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi muito superior àquela no grupo de doadores vivos, sendo que o tipo de doador falecido foi identificado como preditor independente de FRE .

## REFERÊNCIAS

1. Ritt GF, Braga PS, Guimarães EL, Bacelar T, Schriefer A, Kraychete AC, et al. Terapia renal substitutiva em pacientes do interior da Bahia: avaliação da distância entre o município de moradia e a unidade de hemodiálise mais próxima. *J Bras Nefrol.* 2007;29(2):59-63.
2. Sesso RS, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol.* 2011; 33(4):442-7.
3. Harada KM, Sampaio EL, Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Machado PG, et al. Fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito após o transplante renal. *J Bras Nefrol.* 2008;30(3):213-20.
4. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, Donohoe J, Walshe JJ, Little DM, et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function--a comparison of long term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2270-4.
5. Koning OHJ, Ploeg RJ, van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation.* 1997;63(11):1620-8.
6. Park HS, Hong YA, Kim HG, Choi SR, Sun IO, Chung BH, et al. Delayed graft function in living donor renal transplantation: 10-year experience. *Transplant Proc.* 2012;44(1):43-6.
7. Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2746-7.
8. Vilar E, Varagunam M, Yaqoob MM, Raftery M, Thuraisingham R. Creatinine reduction ratio: a useful marker to identify medium and high risk renal transplants. *Transplantation.* 2010;89(1):97-103.
9. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1645-9.
10. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Palomar R, et al. Creatinine reduction ratio on post transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1163-9.
11. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.* 2000;58(2):859-66.

# Descritores de dispneia e percepção de dispneia crônica nos variados graus de obesidade

## *Descriptors of dyspnea and perception of dyspnea in varying levels of obesity*

Saulo Maia d'Avila Melo<sup>1</sup>, Valdinaldo Aragão de Melo<sup>2</sup>

Recebido do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Embora frequente e importante na prática médica, estudar dispneia permanece um desafio. Os objetivos deste estudo foram verificar os principais descritores de dispneia mencionados por obesos utilizando-os na determinação da percepção de dispneia crônica em diferentes graus de obesidade, e avaliar a influência do excesso de peso. **MÉTODOS:** Estudo transversal, incluindo 140 pacientes com peso normal e sobrepeso (Grupo Controle) e obesidade graus I, II e III, que foram subdivididos em seis subgrupos. A dispneia crônica foi avaliada utilizando-se os principais descritores de dispneia, na amostra geral e nos subgrupos de obesos. **RESULTADOS:** A percepção de dispneia na amostra total estudada foi de 57,1% (IC95%: 48,5-65,5) e em cada subgrupo foi: Grupo I: 3,8% (IC95%: 0,1-19,6); Grupo II: 33,3% (IC95%: 13,3-59,0); Grupo III: 62,5% (IC95%: 40,6-81,2); Grupo IV: 86,7% (IC95%: 69,3-96,2); Grupo V: 65,2% (IC95%: 42,7-83,6); e Grupo VI: 89,5% (IC95%: 66,9-98,7). Os principais descritores de dispneia foram cansaço no peito (58,7%), fôlego curto (47,5%), dificuldade de respirar (36,2%), falta de ar (31,2%) e respiração rápida (17,5%), com diferenças significativas entre os grupos ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,002$ , respectivamente). **CONCLUSÃO:** Observou-se elevada prevalência da percepção de dispneia em todos os graus de obesidade, com aumentos progressivos à medida que se elevou o índice de massa corporal, principalmente em obesos mórbidos. A utilização dos descritores de dispneia na investigação de dispneia crônica em obesos é útil, e os principais descritores de dispneia relatados foram cansaço no peito, fôlego curto e dificuldade de respirar.

**Descritores:** Dispneia/fisiopatologia; Fenômenos fisiológicos respiratórios; Índice de massa corporal; Obesidade/fisiopatologia; Obesidade mórbida/fisiopatologia

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Despite its frequency and importance in medical practice, the study of dyspnea remains a challenge. The objective of this study was to verify the main descriptors of dyspnea mentioned by the obese, and use them to determine the perception of chronic dyspnea in varying levels of obesity, and to evaluate the influence of excess weight. **METHODS:** Cross-sectional study including 140 patients with normal weight and overweight (control group) and obesity grades I, II and III, who were subdivided into six subgroups. Chronic dyspnea was evaluated using the main descriptors of dyspnea in the overall sample and in the subgroups of the obese. **RESULTS:** The perception of dyspnea in the total sample studied was 57.1% (95%CI: 48.5-65.5); and in each group was: Group I: 3.8% (95%CI: 0.1-19.6); Group II: 33.3% (95%CI: 13.3-59.0); Group III: 62.5% (95% CI: 40.6-81.2); Group IV: 86.7% (95% CI: 69.3-96.2); Group V: 65.2% (95%CI: 42.7-83.6); Group VI: 89.5% (95%CI: 66.9-98.7). The main descriptors of dyspnea were chest tiredness (58.7%), shortness of breath (47.5%), difficulty to breathe (36.2%), breathlessness (31.2%), rapid breathing (17.5%), with significant differences between groups ( $p < 0.0001$  and  $p < 0.002$ , respectively). **CONCLUSION:** We observed a high prevalence of perception of dyspnea in all levels of obesity, with progressive increases as body mass index rises - especially in morbidly obese patients. The use of descriptors of dyspnea in the investigation of chronic dyspnea in obese individuals is useful, and the main descriptors of dyspnea were chest tiredness, shortness of breath and difficulty to breathe.

**Keywords:** Dyspnea/physiopathology; Respiratory physiological phenomena; Body mass index; Obesity/physiopathology; Obesity, morbid/physiopathology

1. Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

2. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Data de submissão: 8/4/2013 – Data de aceite: 18/8/2013

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Saulo Maia d'Avila Melo

Rua Dr. Moacir Rabelo Leite, 84 – São José

CEP: 49020-285 – Aracaju, SE, Brasil

Fone: 55 (79) 3214-3593 – E-mail: smaia@infonet.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

Obesidade é uma doença inflamatória sistêmica crônica que, nas duas últimas décadas, alcançou proporções epidêmicas em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tornando-se um dos mais sérios problemas de saúde pública, com projeções ameaçadoras para o século XXI<sup>(1,2)</sup>. Essa doença se associa a diversas comorbidades, consistindo em importante fator de risco independente para doenças crônicas (cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias, musculoesqueléticas e alguns cânceres), com alto risco de morte prematura<sup>(1-6)</sup>.

No Brasil, dados recentes demonstram que 51% da população apresenta sobrepeso e 17%, obesidade (16% dos homens *versus* 18% das mulheres), com avanço altamente preocupante nos últimos anos, independentemente de gênero ou idade<sup>(2)</sup>.

A dispneia é um frequente e importante sintoma referido pelos pacientes na prática clínica, expressa como uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, cuja sensação é variável em intensidade entre os indivíduos, sendo o mais importante sintoma em doença cardiorrespiratória<sup>(7-10)</sup>.

Estudar dispneia é um desafio. A dificuldade de respirar é uma sensação complexa, só percebida e descrita por quem a experimentou, sendo, muitas vezes, difícil definir o estímulo físico que causou a sensação de dispneia<sup>(8,9)</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos, que vão da origem à percepção de dispneia, são vários, geralmente com participação de mais de um mecanismo - mesmo em indivíduos saudáveis. Há, assim, uma integração harmônica desde sua percepção pelos diversos receptores de dispneia espalhados pelo corpo (quimiorreceptores, mecanorreceptores ou fatores emocionais), até a participação do centro respiratório no cérebro e sua resposta pelo organismo humano<sup>(8-10)</sup>.

A sensação desse desconforto respiratório é gerada por diversos mecanismos (fisiológicos, psíquicos, sociais e ambientais), que podem induzir secundariamente a respostas fisiológicas e comportamentais, capazes de gerar limitação na Qualidade de Vida, conforme sua intensidade<sup>(8-11)</sup>.

O conhecimento e a utilização dos vários termos utilizados como descritores da dispneia têm contribuído e facilitado os estudos, ao ajudar os pacientes a entender e a narrar a linguagem dispneica, melhorando a interpretação do médico desse sintoma subjetivo, presente em diversas doenças<sup>(7-10)</sup>.

Apesar da importância na prática médica, a prevalência e a utilização dos descritores de dispneia em obesos são muito pouco pesquisadas no Brasil, com escassez de estudos prévios sobre tais temas<sup>(12,13)</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever os principais descritores de dispneia mencionados por pacientes obesos e utilizá-los na determinação de sua percepção crônica em diferentes graus de obesidade, inclusive subdividindo o grupo de obesos mórbidos em três subgrupos, para melhor demonstrar a influência do excesso de peso, nas variáveis pesquisadas.

## MÉTODOS

Estudo transversal, realizado no serviço ambulatorial da Universidade Federal de Sergipe (UFS), no município de Aracaju (SE). Os dados foram obtidos entre janeiro e dezembro de 2007, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os pacientes foram encaminhados e avaliados consecutivamente, de acordo com a demanda do ambulatório, onde foram submetidos à avaliação clínica do risco cirúrgico. Foi selecionado um grupo controle de 26 pacientes saudáveis, com peso normal ou sobrepeso (Grupo I, com 26 indivíduos, com índice de massa corporal (IMC) de 18,5 - 29,9kg/m<sup>2</sup>), assintomáticos respiratórios, que apresentavam função pulmonar normal de acordo com os critérios das Diretrizes Brasileiras para

Testes de Função Pulmonar, composto por voluntários (familiares e amigos dos pacientes, e profissionais da área da saúde).

Foram incluídos pacientes com obesidade grau I e pacientes obesos em avaliação para tratamento cirúrgico de obesidade, portadores de obesidade graus II e III (Grupos III, IV, V e VI), e que responderam ao questionário de descritores de dispneia. Foram excluídos: menores de 18 anos de idade, portadores de insuficiência cardíaca, hipertensos graves ou mal controlados, arritmias cardíacas, doença pulmonar aguda ou crônica, doença maligna, doença neuromuscular, doença renal crônica, doença sistêmica grave, *diabetes mellitus* descompensada, fumantes ativos ou ex-fumantes que tivessem fumado mais de 10 anos/maço, baixo peso corporal e uso de corticoterapia sistêmica.

A presença de dispneia foi avaliada por meio de questionário estruturado utilizando os principais descritores, que foram: falta de ar, cansaço no peito, opressão torácica, fome de ar, fôlego curto, respiração rápida, dificuldade de respirar, sufocamento, respiração pesada e qualquer outra opção relatada pelo paciente.

Após descrever ao paciente a dispneia como uma queixa clínica que poderia ser sentida ou não, foi perguntado se ele sentia qualquer um dos descritores apresentados em alguma atividade física habitual. A resposta obtida foi classificada simplesmente como sim ou não para a presença de dispneia. Em caso afirmativo, foram marcados os descritores de dispneia referidos, com os pacientes sendo informados da possibilidade de escolher uma ou mais das opções dos descritores apresentados.

A dispneia crônica foi definida quando referida com duração maior que 30 dias<sup>(10-14)</sup>.

Na avaliação pré-operatória dos obesos em avaliação do risco cirúrgico, realizaram-se radiografia do tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, provas de função pulmonar e exames laboratoriais.

Os 140 indivíduos selecionados foram distribuídos em seis grupos, conforme o nível do IMC: Grupo I: 26 indivíduos (peso normal e sobrepeso) com IMC de 18,5 a 29,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo II: 18 indivíduos (obesidade grau I) com IMC de 30 a 34,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo III: 24 indivíduos (obesidade grau II) com IMC de 35 a 39,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo IV: 30 indivíduos (obesidade grau III) com IMC de 40 a 44,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo V: 23 indivíduos (obesidade grau III) com IMC de 45 a 50,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo VI: 19 indivíduos (obesidade grau III) com IMC  $\geq$  51kg/m<sup>2</sup>.

O peso corporal foi obtido com o indivíduo livre de roupas pesadas e calçado, e a estatura foi obtida utilizando-se antropômetro acoplado à balança, que preenchia os critérios de aferição de peso para obesos mórbidos. O IMC foi obtido por meio da equação peso em kg/estatura em metro<sup>2</sup>.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão, e as variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências simples e relativas. Foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando mais adequado. A comparação entre as diferentes categorias de IMC foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via, seguido do pós-teste de Tukey e cálculo do IC95%. Utilizaram-se testes bicaudais e o nível de significância estatístico adotado foi  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFS (CAAE-0050.0.107.000-2007).

**RESULTADOS**

Foram avaliados 140 pacientes, com média de idade de 36,4±11,2 anos, variando de 18 a 63 anos, sendo 84 (60%) do gênero feminino. Quanto à cor da pele, 74 (52,9%) eram brancos. O peso corporal médio foi de 109,5±30,9kg (variação 52 a 199kg) e o IMC médio de 39,91±10,57kg/m<sup>2</sup> (variação 19,3 a 65,6kg/m<sup>2</sup>), com diferenças significativas entre os grupos (p<0,001). Os grupos tiveram distribuição homogênea quanto a gênero, idade, cor da pele, altura e *status* tabágico (Tabela 1).

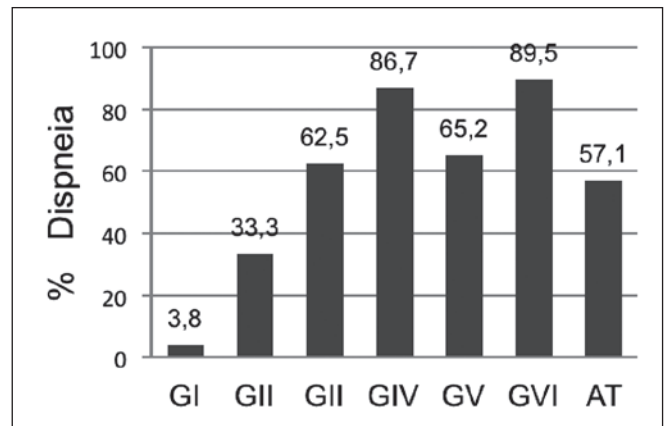
A prevalência do relato da percepção de dispneia na amostra total estudada foi de 57,1% (intervalo de confiança de 95% - IC95%: 48,5-65,5) e em cada grupo assim foi demonstrado: GI: 3,8% (IC95%: 0,1-19,6); GII: 33,3% (IC95%: 13,3-59,0); GIII: 62,5% (IC95%: 40,6-81,2); GIV: 86,7% (IC95%: 69,3-96,2); GV: 65,2% (IC95%: 42,7-83,6); GVI: 89,5% (IC95%: 66,9-98,7), com aumento significativo entre os grupos (p<0,0001) (Figura 1).

Avaliando-se os pacientes em grupos, observou-se que, no grupo de pacientes obesos em avaliação para tratamento cirúrgico de obesidade (Grupos III, IV, V e VI) e nos grupos de obesos mórbidos (Grupos IV, V e VI), a prevalência da percepção de dispneia foi de 76% (IC95%: 66,3 – 84,2) e de 80,5% (IC95%: 69,5 – 88,9), respectivamente, ambos com diferenças significativas quando comparados com os demais grupos (grupo obesos cirúrgicos *versus* GI e GII; p≤0,0001) e (grupo obesos mórbidos *versus* GI, GII e GIII; p≤0,0001), respectivamente (Figura 2).

Quando se comparou a prevalência da percepção de dispneia entre dois grupos, entre si, observou-se que o GI foi significativamente menor que os demais grupos (GI *versus* GII: p=0,009; GI *versus* GIII: p<0,0001; GI *versus* GIV: p<0,0001; GI *versus* GV: p<0,0001; e GI *versus* GVI: p<0,0001). O GII demonstrou menor percepção de dispneia com variação significativa com os GIV, GV e GVI (GII *versus* GIV: p=0,0001; GII *versus*

GV: p=0,04; GII *versus* GVI: p=0,0004). Já o GIII demonstrou menor percepção de dispneia com variação significativa com os GIV e VI (GIII *versus* GIV: p=0,04; GIII *versus* GVI: p=0,04) (Figura 3).

Observou-se que o GIV não demonstrou variação significativa da percepção de dispneia em relação aos GV e GVI, da mesma forma que o GV não demonstrou variação significativa da percepção de dispneia em relação ao GVI. Desse modo, no grupo de obesos mórbidos, observou-se um comportamento homogêneo da percepção de dispneia (GIV *versus* GV: p=0,06; GIV *versus* GVI: p=0,77 e GV *versus* GVI: p=0,07) (Figura 3).

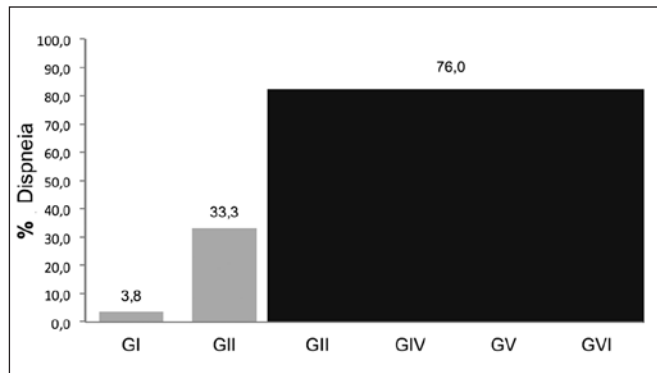


G: grupos distribuídos conforme o índice de massa corporal; AT: amostra total. **Figura 1.** Prevalência de dispneia nos grupos e na amostra total. Valores expressos em n (%); teste ANOVA de uma via; teste de Tukey. Comparações da prevalência de dispneia ao longo dos grupos (p≤0,0001); comparações entre o GI e demais grupos (GI *versus* GII: p≤0,009; GI *versus* GIII: p≤0,0001; GI *versus* GIV: p≤0,0001; GI *versus* GV: p≤0,0001; GI *versus* GVI: p≤0,0001); entre o GII e GIV, GV e GVI (GII *versus* GIV: p≤0,0001; GII *versus* GV: p≤0,04; GII *versus* GVI: p≤0,0004) e entre o GIII e GIV e GVI (GIII *versus* GIV e GIII *versus* GVI: p≤0,04).

**Tabela 1.** Distribuição das características demográficas e *status* tabágico, estratificada por índice de massa corporal (IMC)

Variáveis (n)	Grupo I (26)	Grupo II (18)	Grupo III (24)	Grupo IV (30)	Grupo V (23)	Grupo VI (19)	Valor de p
Gênero n (%)							
Masculino	14 (53,8)	6 (33,3)	8 (33,3)	10 (33,3)	10 (43,5)	8 (42,1)	0,61
Feminino	12 (46,2)	12 (66,7)	16 (66,7)	20 (66,7)	13 (56,5)	11 (57,9)	
Idade (anos)*	34,3±11,7	42,6±12,6	35,6±11,2	35,1±9,8	34,6±10,7	39,2±10,5	0,12
Cor da pele**							
Branco	14 (53,8)	8 (44,4)	14 (58,3)	18 (60,0)	11 (47,8)	9 (47,4)	0,86
Não branco	12 (46,2)	10 (55,6)	10 (41,7)	12 (40,0)	12 (52,2)	10 (52,6)	0,99
Altura (metros)*	1,66±0,08	1,65±0,07	1,65±0,10	1,65±0,08	1,67±0,08	1,65±0,11	
<i>Status</i> tabágico***							
Não fumante n (%)	25 (96,2)	12 (66,7)	18 (75,0)	19 (63,3)	18 (78,3)	14 (73,7)	0,06
Ex-fumante n (%)	1 (3,8)	6 (33,3)	6 (25,0)	11 (36,7)	5 (21,7)	5 (26,3)	

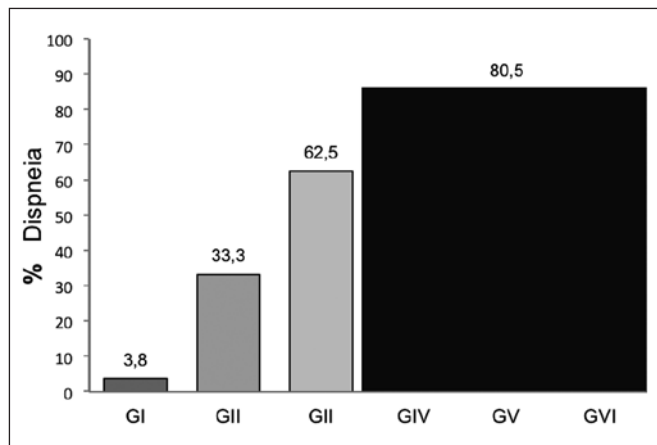
\* Teste de ANOVA uma via, teste de Tukey; \*\* teste qui-quadrado de Pearson; \*\*\*teste exato de Fisher. Valores expressos em média±desvio padrão.



G: grupos distribuídos conforme o índice de massa corporal.

**Figura 2.** Prevalência de dispnéia no grupo cirúrgico (índice de massa corporal  $\geq 35$ ).

Grupo dos pacientes obesos em avaliação cirúrgica para obesidade (GIII, GIV, GV e GVI) e prevalência do relato da percepção de dispnéia nesses grupos. Valores expressos em n (%); teste ANOVA de uma via; teste de Tukey; comparação entre o grupo cirúrgico (GIII, IV, GV e GVI) e demais grupos (GI e GII) ( $p \leq 0,0001$ , respectivamente).



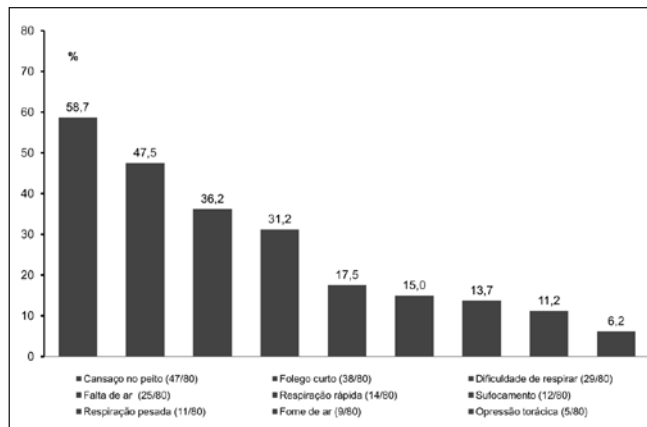
G: grupos distribuídos conforme o índice de massa corporal.

**Figura 3.** Prevalência de dispnéia no grupo de obesos mórbidos (índice de massa corporal  $\geq 40$ ).

Valores expressos em n (%); teste ANOVA em uma via; teste de Tukey. Comparação entre o grupo de obesos mórbidos (GIV, GV e GVI) e demais grupos (GI, GII e GIII), ( $p \leq 0,0001$ , respectivamente).

Os principais descritores de dispnéia, dentre os 80 indivíduos da amostra total que referiram dispnéia, foram: cansaço no peito (58,7%), fôlego curto (47,5%), dificuldade de respirar (36,2%), falta de ar (31,2%) e respiração rápida (17,5%). Quanto aos demais descritores de dispnéia, tais como sufocamento (15%), respiração pesada (13,7%), fome de ar (11,2%) e opressão torácica (6,2%), a proporção foi menor (Figura 4).

Houve diferença significativa ao longo dos grupos para cansaço no peito, fôlego curto, falta de ar, dificuldade de respirar ( $p < 0,002$ ), respiração rápida e sufocamento ( $p < 0,04$ ).



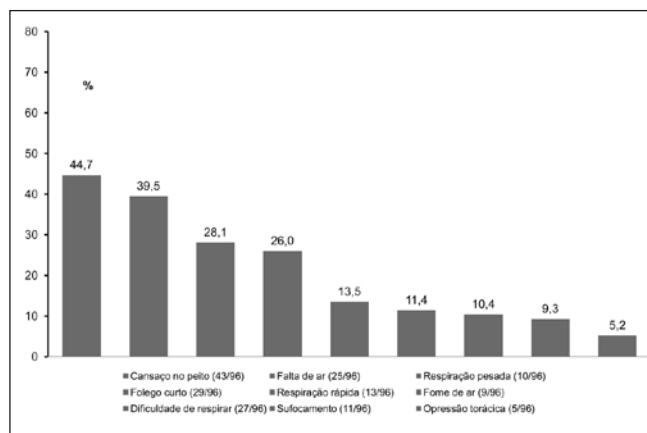
**Figura 4.** Frequência relativa dos descritores de dispnéia na amostra dos pacientes com dispnéia.

Entre os 96 pacientes do grupo de obesos com  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  em avaliação para tratamento cirúrgico de obesidade (GIII, GIV, GV e GVI), verificou-se, como principais descritores de dispnéia: cansaço no peito (44,7%), fôlego curto (39,5%), dificuldade de respirar (28,1%), falta de ar (26,0%) e respiração rápida (13,5%) (Figura 5).

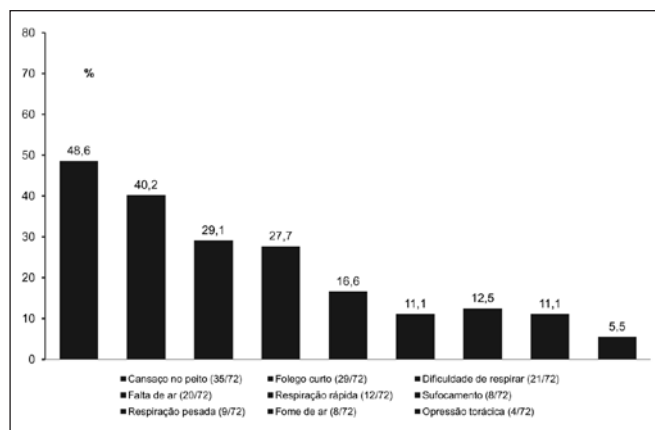
Frequência relativa dos descritores de dispnéia, entre os pacientes em avaliação cirúrgica de obesidade, com  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  (grupos III, IV, V e VII), (n: 96).  $IMC = \text{índice de massa corporal}$ .

No grupo dos 72 pacientes com obesidade mórbida com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (GIV, GV e GVI), os principais descritores de dispnéia foram: cansaço no peito (48,6%), fôlego curto (40,2%), dificuldade de respirar (29,1%), falta de ar (27,7%) e respiração rápida (16,6%), (Figura 6).

Dentre os 80 pacientes da amostra total que referiram dispnéia, 58,7% (47/80) queixaram-se de cansaço no peito, 31,2% (25/80) de falta de ar e 25% (20/80) mencionaram outros descritores de dispnéia, que não foram cansaço no peito ou falta de ar.



**Figura 5.** Porcentagem dos descritores de dispnéia nos grupos com índice de massa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  (obesos em avaliação cirúrgica).



**Figura 6.** Porcentagem dos descritores de dispnéia nos grupos com índice de massa corporal  $\geq 40\text{kg/m}^2$  (obesos mórbidos).

## DISCUSSÃO

A influência da obesidade no aparelho respiratório é pouco estudada, passando muitas vezes despercebida<sup>(6)</sup>. Historicamente a maioria dos livros-textos de medicina e, especificamente, de doenças respiratórias, não inclui obesidade como causa de dispnéia<sup>(15)</sup>.

Neste estudo, foram identificados os principais descritores de dispnéia referidos pelos obesos e demonstrada sua aplicabilidade na avaliação da percepção da dispnéia em uma população de obesos livres de comorbidades que pudessem influenciar a percepção de dispnéia. Foi dada ênfase maior à população de obesos em avaliação para tratamento cirúrgico da obesidade, para a qual se demonstrou elevada prevalência da percepção de dispnéia.

Manteve-se a classificação de obesidade da Organização Mundial da Saúde (OMS) conforme sua gravidade, em função dos valores do IMC ( $\text{kg/m}^2$ )<sup>(1)</sup>, todavia, para diferenciar o presente estudo dos anteriormente relatados na população de obesos<sup>(15-18)</sup>, subdividiu-se o grupo de obesos mórbidos ( $\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$ ) em três subgrupos, podendo dessa forma, observar a influência do aumento progressivo do IMC nas variáveis em estudo. A distribuição homogênea dos grupos quanto a idade, gênero, cor da pele, altura e *status* tabágico, permitiu, assim, uma análise adequada dos resultados.

A média de idade dos indivíduos incluídos neste estudo caracterizou uma amostra de adultos jovens, com predominância do gênero feminino, semelhantes à amostra de pacientes avaliados em estudos prévios<sup>(12,16-18)</sup>.

Não existem dados precisos da prevalência de dispnéia na população geral. Estudo epidemiológico realizado em pessoas de diferentes gêneros e idade demonstrou uma prevalência de dispnéia de 6 a 27%<sup>(19)</sup>. Em outro estudo na população geral, a prevalência de dispnéia crônica oscilou entre 3 e 5%, para jovens, e 10 a 20%, para idosos<sup>(20)</sup>. O grupo controle demonstrou prevalência de dispnéia de 3,8%, semelhante ao referido pela literatura<sup>(20)</sup>.

Poucos estudos relatam a prevalência de dispnéia na obesidade e menos ainda na obesidade mórbida<sup>(15,16,19)</sup>.

Estudo prévio avaliando dispnéia crônica demonstrou prevalência de 5,5% de dispnéia crônica causada por obesidade<sup>(21)</sup>. Outro estudo, avaliando a percepção de dispnéia crônica em obesos graus II e III, mostrou que a prevalência da percepção de dispnéia foi de 75,5%<sup>(16)</sup>, corroborando os resultados do presente estudo, que demonstrou prevalência de 76% de dispnéia em obesos graus II e III (GIII, GIV, GV e GVI).

Não foram encontrados dados na literatura com a divisão dos obesos por grupos, e muito menos a subdivisão dos obesos mórbidos para comparação com os presentes resultados, que demonstraram prevalência elevada e ascendente da percepção de dispnéia, em todos os graus de obesidade, principalmente na obesidade mórbida, variando de 33,3%, na obesidade grau I, a 89,5%, no GVI, com diferenças significativas entre os grupos de obesos e também entre os obesos mórbidos, quando subdivididos em subgrupos (GIV, GV e GVI).

Em estudo prévio<sup>(22)</sup>, evidenciaram-se a influência do aumento progressivo do IMC e a importância da subdivisão dos obesos mórbidos em subgrupos, ao demonstrar que o grupo de obesos mórbidos é um grupo heterogêneo, do ponto de vista da função pulmonar (espirometria, saturação periférica do oxigênio e pressões respiratórias máximas), com diferenças significativas quando o IMC alcança  $45\text{kg/m}^2$ , e que estas diferenças ficavam bem mais acentuadas quando o IMC excede  $50,9\text{kg/m}^2$ <sup>(22)</sup>.

O surgimento dos descritores de dispnéia tem facilitado e contribuído para os estudos de dispnéia, em seus vários aspectos. Em pesquisas internacionais, os descritores de dispnéia têm sido mais utilizados na investigação da percepção de dispnéia em doenças cardiorrespiratórias (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças intersticiais, doenças neuromusculares e insuficiência cardíaca)<sup>(9,11)</sup>. Pesquisas no Brasil utilizando descritores de dispnéia nas diversas doenças são escassas<sup>(12,13)</sup>.

Em relação à utilização dos descritores de dispnéia em obesos, as literaturas nacional e internacional são sutis sobre esse tema<sup>(12,13)</sup>. No presente estudo, foram aplicados os principais descritores de dispnéia (falta de ar e cansaço no peito) empregados em nosso meio para investigação de dispnéia<sup>(16)</sup>.

No estudo, os principais descritores de dispnéia encontrados, tanto na amostra total dos seis grupos, quanto na população específica de obesos graus II e III (GIII, GIV, GV e GVI), foram, em ordem decrescente: cansaço no peito, fôlego curto, dificuldade de respirar e falta de ar.

Estudos<sup>(12,13)</sup> avaliando descritores de dispnéia em obesos graus II e III encontraram como principais descritores de dispnéia, em ordem decrescente, falta de ar, cansaço no peito e dificuldade para o ar entrar - dados concordantes com os resultados deste estudo quanto aos principais descritores referidos; todavia, houve divergência apenas em relação à ordem de frequência dos descritores, uma vez que falta de ar, na presente amostra, ficou como a quarta colocação. Pode-se justificar tal divergência devido à influência cultural, à localização geográfica, bastante distintas no Brasil, que é um país com dimensões continentais (nordeste *versus* sudeste), e a características linguísticas dos descritores utilizados.

Outro dado a ser considerado na presente pesquisa foi que, dentre aqueles pacientes que referiram dispnéia, 25% (20/80)

deles não referiram cansaço no peito nem falta de ar, que são os principais descritores habitualmente utilizados em nosso meio. Esse dado valoriza a utilização dos vários descritores de dispneia na investigação da dispneia crônica na população de obesos, contribuindo e facilitando para um melhor entendimento da linguagem, além da identificação do sintoma dispneia, como citado pela literatura na investigação de dispneia crônica, em outras doenças<sup>(9,11)</sup>.

Os resultados do presente estudo evidenciaram a importância da utilização dos descritores de dispneia na população obesa do Brasil, que expressa sua percepção de dispneia crônica utilizando diferentes descritores de dispneia. Também foi demonstrada a elevada prevalência de dispneia, numa população de obesos que vem crescendo de maneira assustadora nos últimos anos no nosso país, tornando-se um novo desafio para os profissionais da saúde, em particular àqueles que trabalham com doenças cardiorrespiratórias.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Trabalhos prévios utilizaram questionários com 15 descritores de dispneia<sup>(9,12,13)</sup> e o questionário utilizado neste artigo fez uso de 9 descritores de dispneia e mais a opção “outros” (com a finalidade de deixar o paciente à vontade na escolha de novos descritores). Não foram realizadas atividades que pudessem desencadear dispneia (atividade física habitual ou exercício) e, em seguida, a aplicação do questionário com os descritores de dispneia. As respostas a esses questionamentos ficaram dependentes da memória dos pacientes, o que pode ter influenciado os resultados.

Futuros estudos longitudinais deverão ser realizados para averiguar o impacto da cirurgia bariátrica na prevalência de dispneia crônica e frequência dos descritores de dispneia, nessa população de obesos.

## CONCLUSÃO

Observou-se elevada prevalência da percepção de dispneia em todos os graus de obesidade, com aumentos progressivos à medida que se elevou o índice de massa corporal, principalmente na população de obesos mórbidos. A utilização dos descritores de dispneia, na investigação de dispneia crônica em obesos, é útil. Cansaço no peito, fôlego curto e dificuldade de respirar foram os principais descritores de dispneia mencionados pelos obesos.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization [updated 2013 Janeiro 13; cited 2012]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- Brasil. Ministério da Saúde. Mais da metade da população brasileira tem excesso de peso. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013. [citado 2013 Out 8]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/12926/162/mais-da-metade-da-populacao-brasileira-tem-excesso-de-peso.html>
- McClellan KM, Kee F, Young IS, Elborns JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008;63(7):649-54.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):249-79.
- Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174(9):1293-9.
- Kaw R, Aboussouan L, Auckley D, Bae C, Gugliotti D, Grant P, et al. Challenges in pulmonary risk assessment and perioperative management in bariatric surgery patients. *Obes Surg*. 2008;18(1):134-8.
- Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1547-53.
- Mahler DA, Harver A, Lentine T, Scotti JA, Beck K, Schwartzstein RM. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1357-63.
- Thomas DA, Summer WR. Dyspnea. In: Ali J, Summer W, Levitzky M, editors. *Pulmonary pathophysiology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 1-20.
- Scano G, Stendardi L, Grazzini M. Understanding dyspnoea by its language. *Eur Respir J*. 2005;25(2):380-5.
- Teixeira CA, Rodrigues Júnior AL, Straccia LC, Vianna Edos S, Silva GA, Martinez JA. Dyspnea descriptors developed in Brazil: application in obese patients and in patients with cardiorespiratory diseases. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):446-54.
- Teixeira CA, Rodrigues Júnior AL, Straccia LC, Vianna Edos S, Silva GA, Martinez JA. Dyspnea descriptors translated from English to Portuguese: application in obese patients and in patients with cardiorespiratory diseases. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):455-63.
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-37.
- Sahebajami H. Dyspnea in obese healthy men. *Chest*. 1998;114(5):1373-7.
- Teixeira CA, dos Santos JE, Silva GA, de Souza ES, Martinez JA. Prevalence of and the potential pathophysiological mechanisms involved in dyspnea in individuals with class II or III obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):28-35.
- Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest*. 2001;119(5):1401-8.
- Domingos-Benício NC, Gastaldi AC, Perecin JC, Avena KM, Guimarães RC, Sologuren MJ, et al. Spirometric values of obese and non-obese subjects on orthostatic, sitting and supine positions. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):142-7.
- Stulberg MS, Adams L. Symptoms of respiratory disease and their management. Dyspnea. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 815-30.
- Curley FJ. Dyspnea. In: Irwin RS, Curley FJ, Grossman RF, editors. *Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract*. New York: Futura; 1997. p. 55-115.
- Bersácola SH, Pereira CA, Silva RC, Ladeira RM. Dispneia crônica de causa indeterminada: avaliação de um protocolo de investigação em 90 pacientes. *J Pneumol*. 1998;24(5):283-97.
- D'Ávila Melo SM, Melo VA, Menezes Filho RS, Santos FA. Effects of progressive increase in body weight on lung function in six groups of body mass index. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):509-15.

# Avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas assistidas pelo Programa Saúde da Família

## *Evaluation of cardiovascular risk in climacteric women aided by Family Health Program*

Camila Matos Versiani<sup>1</sup>, Aléxia Carvalho Freire<sup>1</sup>, Giselle Mayara Messias Dias<sup>1</sup>, Bárbara Dias Brito<sup>1</sup>, Josiane Santos Brant Rocha<sup>1,2</sup>, Vivianne Margareth Chaves Pereira Reis<sup>3</sup>

Recebido da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** No Brasil, ainda que os dados de morbidade sejam escassos, as informações sobre mortalidade em mulheres após a menopausa demonstram a necessidade de mais estudos. Assim, a realização do presente trabalho justifica-se pela busca de intervenções possíveis em fatores de risco cardiovascular modificáveis, considerando mudanças de estilo de vida que levem à alteração, em longo prazo, dos fenômenos cardiovasculares dessa população. O objetivo deste estudo foi comparar o risco cardiovascular em mulheres pré e pós-menopáusicas assistidas em uma unidade de saúde. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, englobando 164 mulheres com média de idade de 60,73±12,60 anos, atendidas pelo Programa de Saúde da Família, no bairro Morrinhos, no Município de Montes Claros (MG). **RESULTADOS:** Foram apresentadas 50 mulheres na pré-menopausa e 114 mulheres na pós-menopausa. Níveis elevados de colesterol total e de LDL-colesterol foram observados nas mulheres pós-menopáusicas (59,6 e 58,8%, respectivamente), enquanto que os níveis de HDL-colesterol se mostraram inferiores ao considerado ideal em praticamente toda a população estudada (66,0% das mulheres pré-menopáusicas e 61,4% das mulheres pós-menopáusicas). Quanto aos níveis de triglicérides, estes se apresentaram elevados efetivamente nas mulheres pós-menopáusicas (48,2%). Em relação ao perfil glicídico, apenas 28% das mulheres na pré-menopausa e 31,6% das pós-menopausadas apresentaram glicemia de jejum alterada. Os valores apontados determinam que o grupo das pacientes pós-menopáusicas (*Mean Rank* 92,60) possui maior risco cardiovascular quando comparado ao grupo

das pré-menopáusicas (*Mean Rank* 59,47). **CONCLUSÃO:** As mulheres pós-menopáusicas apresentam maior risco de eventos cardiovasculares, conforme o escore de risco de Framingham, ao se comparar com as pré-menopáusicas.

**Descritores:** Climatério; Metabolismo dos lipídeos/efeito de drogas; Doença da artéria coronariana; Hiperlipidemias; Prevenção primária; Fatores de risco; Saúde da família; Humanos; Feminino; Meia-idade

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** In Brazil, despite scarce data, the information about morbidity and mortality in postmenopausal women demonstrate that further studies are necessary. Thus, this work is warranted by the search for possible interventions for modifiable cardiovascular risk factors, considering lifestyle changes that lead to alteration of the long-term cardiovascular phenomena of this population. The objective of this study was to compare the cardiovascular risk in pre and post-menopausal women who were attended in a health care facility. **METHODS:** This was a cross-sectional, retrospective study, comprising 164 women with a mean age of 60.73±12.60 year, served by the Family Health Program in the District Morrinhos, in the city of Montes Claros (state of Minas Gerais). **RESULTS:** We presented 50 premenopausal women and 114 postmenopausal women. High levels of total cholesterol and LDL-cholesterol were observed in postmenopausal women (59.6 and 58.8%, respectively), while HDL-cholesterol was lower than that considered optimal in almost all the studied population (66.0% of premenopausal women and 61.4% of postmenopausal women). Regarding the levels of triglycerides, they were really high in postmenopausal women (48.2%). Regarding glucose profile, only 28.0% of premenopausal women and 31.6% of postmenopausal women showed impaired fasting glucose. These numbers show that the group of postmenopausal patients (*Mean Rank* 92.60) had higher cardiovascular risk compared to the group of premenopausal (*Mean Rank* 59.47) women. **CONCLUSION:** Postmenopausal women had increased risk of cardiovascular events, according to the Framingham risk score, when compared with premenopausal women.

**Keywords:** Climacteric; Lipid metabolism/drug effects; Coronary artery disease; Hyperlipidemias; Primary prevention; Risk factors; Family health; Humans; Female; Middle age

1. Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.
2. Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.
3. Centro de Estudo à Distância, Montes Claros, MG, Brasil.

Data de submissão: 18/12/2012 – Data de aceite: 26/08/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Camila Matos Versiani  
Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros  
Avenida Professora Aida Mainartina Paraíso, 80 – Ibituruna  
CEP: 39408-007 – Montes Claros, MG, Brasil  
Tel.: 55 (38) 9235-8300 – E-mail: camilamversiani@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica



## INTRODUÇÃO

O climatério é definido como um período de transição entre os anos reprodutivos e não reprodutivos da mulher. É caracterizado por alterações metabólicas e hormonais que, muitas vezes, podem trazer mudanças envolvendo desde o contexto fisiológico até o psicossocial<sup>(1)</sup>.

Do ponto de vista clínico, o climatério é caracterizado pelo estabelecimento do estado fisiológico de hipoestrogenismo progressivo, o qual culmina com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais. Inicia-se, normalmente, entre 35 e 40 anos e estende-se até os 65 anos, sendo frequentemente acompanhado por sintomas característicos e dificuldades na esfera emocional e social. Em contrapartida, esse evento pode acontecer também de forma induzida, por meio de uma ooforectomia bilateral, associada ou não à histerectomia<sup>(1-3)</sup>.

A diminuição dos hormônios sexuais, que acontece na fase do climatério, também parece estar implicada no aumento de risco cardiovascular entre essas mulheres. Diante disso, sugere-se que o estradiol tenha uma função protetora no que se refere ao desenvolvimento de doença coronariana (DAC)<sup>(4,5)</sup>.

Um dos fatores importantes para o aumento do risco cardiovascular corresponde às alterações metabólicas, como o aumento nos níveis de LDL e de triglicerídeos, e a diminuição do efeito protetor do HDL. Cita-se, ainda, a hipertensão arterial, de caráter hereditário e associada ao estilo de vida. Outros fatores são o tabagismo, o *diabetes mellitus*, a obesidade, o sedentarismo, a alimentação inadequada e a história familiar<sup>(4,6)</sup>.

Para se estimar o risco cardiovascular, a abordagem ideal consiste em determinar o risco cardiovascular total, imposto pela soma das características clínicas e demográficas de cada paciente, sendo a tomada de decisão clínica terapêutico-preventiva guiada pelo risco total, e não pela presença ou pela ausência de determinado fator de risco individual<sup>(7)</sup>. Com base nisso, diversos estudos observacionais de grande porte desenvolveram escores de predição clínica para identificar o risco cardiovascular global. Dentre eles, o escore de risco de Framingham (ERF) é o indicado pela IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose e o mais amplamente utilizado, de modo que as condutas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, em pacientes com dislipidemia, baseiam-se nos fatores de risco presentes nesse escore<sup>(8,9)</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar o perfil de risco cardiovascular das mulheres pré e pós-menopáusicas assistidas em uma unidade de saúde e, assim, considerar possíveis intervenções em fatores de risco modificáveis, buscando estimular mudanças de estilo de vida que levem à alteração, em longo prazo, dos fenômenos cardiovasculares dessa população.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, englobando 164 mulheres com média de idade de 60,73±12,60 anos, atendidas pelo Programa de Saúde da Família (PSF) no bairro Morrinhos, no município de Montes Claros (MG).

A coleta de dados foi realizada no período de 15 de setembro a 30 de outubro de 2012, por meio da revisão dos prontuários

das unidades do PSF, dos relatórios dos agentes de saúde e das fichas de participação nos grupos de orientação e promoção à saúde, conduzidos pelas equipes de atenção primária à saúde. Foram revisados 342 prontuários; destes, 178 foram excluídos devido ao preenchimento incompleto ou à história prévia de histerectomia total.

No PSF de Montes Claros, fazem parte da rotina: o controle periódico da pressão arterial, a avaliação da atividade física e do uso de fármacos entre os usuários das Unidades Básicas de Saúde (UBS), bem como o controle da glicemia e dos lipídios séricos. Foram considerados, para este estudo, as últimas consultas e os últimos exames registrados.

Foi considerada pré-menopáusicas toda mulher com 40 anos ou mais e ciclos menstruais normalmente preservados, independentemente de sua regularidade; foram consideradas pós-menopáusicas aquelas com amenorreia espontânea confirmada por 12 meses ou mais.

As informações relativas ao uso de fármacos anti-hipertensivos, antidiabéticos e antilipidêmicos, bem como sobre tabagismo, foram dicotomizadas em “sim” ou “não”, a partir dos achados observados nos prontuários. Foram consideradas ex-tabagistas as pacientes que fumaram no mínimo cem cigarros na vida e atualmente não fumam – critério estabelecido de acordo com as Diretrizes para Cessação do Tabagismo, de 2008. Foram consideradas as raças branca, parda e negra, bem como foi analisada a paridade, sendo esta dividida em grupos de nulíparas, um ou dois partos, e três ou mais partos.

Os valores obtidos foram tabulados de acordo com os critérios determinados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, de 2007. Assim, foram considerados como fatores de risco: triglicerídeos ≥150mg/dL; HDL-colesterol <50mg/dL; glicemia de jejum ≥100mg/dL; pressão arterial sistólica ≥130 ou diastólica ≥85.

Para estimar o risco absoluto para o desenvolvimento de doenças coronarianas isquêmicas ou morte em sua decorrência em 10 anos, foi utilizado o escore proposto por Framingham, que inclui, em seu cálculo, dados referentes a idade, gênero, valores séricos de colesterol total e HDL-colesterol, pressão arterial e tabagismo. Foram definidos como de alto risco cardiovascular escores >20%; como intermediários se entre 10 e 20%; e como baixos quando <10%.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, por meio de tabelas contendo as frequências simples, médias e desvio padrão, utilizando-se, para tanto, o pacote *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 14.0. Para diferenciar as variáveis independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Em todas as análises realizadas, foi aceito um nível de significância  $p < 0,05$ .

Este estudo obedeceu às normas de Ética em Pesquisa, de acordo com a resolução n.º 466 de 12 de dezembro de 2012, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, com protocolo n.º 3.051/2012.

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 164 mulheres com média de idade de 60,73±12,60 anos. Diante do *status* menopausal, observou-se

que 30,5% das mulheres estavam na pré-menopausa, enquanto 69,5% estavam na pós. Quanto à cor, 52,4% eram brancas e 47,6% pertenciam a outras raças. Em relação à paridade, 46% das mulheres na pré-menopausa tiveram entre um a dois partos e 60,5% das pós-menopáusicas tiveram três ou mais partos.

A tabela 1 mostra que a maioria das mulheres que estavam na pós-menopausa apresentou elevação dos fatores de risco cardiovascular, sendo alguns desses com maior gravidade. Níveis elevados de colesterol total foram observados em 59,6% das mulheres pós-menopáusicas, enquanto o LDL-colesterol estava elevado em 58,8% dessas mulheres. Já os níveis de HDL-c se mostraram inferiores ao considerado ideal na maioria da população estudada (66% das mulheres pré-menopáusicas e 61,4% das mulheres pós-menopáusicas). Quanto aos níveis de triglicerídeos, estes se apresentaram elevados efetivamente nas mulheres pós-menopáusicas (48,2%). No que se refere ao perfil glicídico, apenas 28% das mulheres na pré-menopausa e 31,6% das pós-menopáusicas apresentaram glicemia de jejum alterada.

**Tabela 1.** Análise descritiva dos fatores de risco para aterosclerose em mulheres pré e pós-menopausa

Fatores de risco cardiovascular	Definição	Pré-menopausa	Pós-menopausa
		f (%)	f (%)
Tabagismo	Fumante	12 (24)	14 (12,3)
	Não fumante	29 (58)	76 (66,7)
	Ex-tabagista	9 (18)	24 (21,1)
Colesterol total	<200mg/dL	28 (56)	46 (40,4)
	≥200mg/dL	22 (44)	68 (59,6)
HDL	<50mg/dL	33 (66)	70 (61,4)
	≥50mg/dL	17 (34)	44 (38,6)
LDL	<130mg/dL	35 (70)	47 (41,2)
	≥130mg/dL	15 (30)	67 (58,8)
Triglicerídeos	<150mg/dL	28 (56)	59 (51,8)
	≥150mg/dL	22 (44)	55 (48,2)
Pressão arterial	<130 ou PAD ≤85mmHg	26 (52)	54 (47,4)
	≥130 ou PAS >85mmHg	24 (48)	60 (52,6)
Glicemia	<100mg/dL	36 (72)	78 (68,4)
	≥100mg/dL	14 (28)	36 (31,6)

f: frequência observada; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

A avaliação do risco cardiovascular com base no escore de Framingham, nas mulheres pré-menopáusicas, revelou um risco baixo para o desenvolvimento de eventos coronarianos. Desse modo, apenas 6% das mulheres pré-menopáusicas apresentaram risco cardiovascular elevado. Em contrapartida, 17,5% das pacientes pós-menopáusicas possuíam risco alto para eventos cardiovasculares. Entretanto, as mulheres que estavam na pós-menopausa apresentaram predominantemente risco intermedi-

ário para o desenvolvimento de doenças coronarianas, correspondendo a 48,2% dessa amostra (Tabela 2).

**Tabela 2.** Frequência da variável risco cardiovascular, de acordo com o escore de Framingham, em mulheres pré e pós-menopausa

Risco cardiovascular	Pré-menopausa	Pós-menopausa
	f (%)	f (%)
Baixo	37 (74)	39 (34,2)
Intermediário	10 (20)	55 (48,2)
Alto	3 (6)	20 (17,5)
Total	50 (100)	114 (100)

f: frequência observada.

A tabela 3 apresenta diferença significativa para maior risco cardiovascular entre os dois grupos (pré e pós-menopausa). Os valores apontados determinam que o grupo das pacientes pós-menopáusicas (*Mean Rank* 92,60) possui maior risco cardiovascular quando comparado ao grupo das pré-menopáusicas (*Mean Rank* 59,47).

**Tabela 3.** Comparação do risco cardiovascular das mulheres pré e pós-menopáusicas

	Pré-menopausa <i>Mean rank</i>	Pós-menopausa <i>Mean rank</i>	Mann-Whitney	Valor de p
Risco cardiovascular	59,47	92,60	1.698,50	0,000*

\*p<0,05: nível de significância estatística.

## DISCUSSÃO

Mulheres na pré-menopausa apresentam uma proteção inata contra eventos cardiovasculares, a qual é perdida na transição menopausal. Nessas circunstâncias, o risco cardiovascular equipara-se ao da população masculina, o que pode ser relacionado à diminuição abrupta dos níveis séricos de estrogênio<sup>(10,11)</sup>.

No presente estudo, das 164 mulheres avaliadas, 30,5 e 69,5% encontravam-se na pré e pós-menopausa, respectivamente. Quanto à raça, 52,4% eram brancas e 47,6% não brancas. Esses achados diferem-se do estudo<sup>(12)</sup> do qual participaram 100 mulheres entre 45 e 60 anos atendidas pelo PSF no município de Ipê (RS). Neste, 55% do universo estudado encontrava-se no estado pós-menopáusicas e o restante (45%) no pré-menopáusicas<sup>(12)</sup>. Do total considerado, 74% eram da raça branca e 26% da não branca. Contudo, não houve relação entre raça e risco cardiovascular nessa pesquisa, sendo tal fato confirmado por este e por outros estudos<sup>(13,14)</sup>.

As variáveis orgânicas que definem o risco cardiovascular (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, pressão arterial, glicemia) costumam surgir ou se agravar no período climatérico, acarretando um incremento na ocorrência de eventos cardiovasculares na população feminina<sup>(13)</sup>.

Quando os componentes bioquímicos são analisados isoladamente, a elevação dos níveis séricos de colesterol total foi  $\geq 200\text{mg/dL}$  em 78% das pacientes avaliadas por Piazza et al.<sup>(12)</sup>. Ainda segundo o mesmo estudo, as taxas de LDL-colesterol se mostraram aumentadas ( $\geq 130\text{mg/dL}$ ) em 81% da população avaliada. Quanto ao HDL-colesterol, a maioria dos estudos demonstra uma redução de seus níveis no período menopáusicos, o que não é favorável, já que a elevação dos seus valores relaciona-se diretamente com a melhor saúde cardiovascular<sup>(12,13)</sup>. Já em outro estudo realizado com 940 mulheres na faixa etária entre 20 e 76 anos, foi observado que 79,4% das pacientes pré-menopáusicas e 95,4% das pós-menopáusicas apresentavam valores de triglicérides aumentados<sup>(15)</sup>. A presente pesquisa confirma e contribui com os dados descritos, uma vez que as pós-menopáusicas apresentaram um perfil lipídico congruente com maior risco de eventos cardiovasculares, se comparadas às pré-menopáusicas.

A elevação das concentrações sanguíneas de glicose caracteriza-se por ser um fator de risco independente para os eventos cardiovasculares. Conforme a I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC), o *diabetes mellitus* confere risco de três a sete vezes maior de doença arterial coronariana (DAC) para mulheres, quando comparadas às não diabéticas. Ademais, não só o quadro estabelecido de DM, mas também a intolerância à glicose, a resistência insulínica e a hiperinsulinemia, aumentam a ocorrência de DCV nessa população<sup>(16)</sup>. Além do DM, a hipertensão arterial também é considerada um dos mais relevantes fatores associados a eventos cardiovasculares, apresentando elevada prevalência em países desenvolvidos e no Brasil (15 a 30%)<sup>(16)</sup>. A presente pesquisa evidenciou a maior porcentagem de ambos os agravos dentre a população pós-menopáusicas, confirmando os dados mencionados na literatura.

O risco de morte por DCV aumenta em 31% entre as tabagistas, sendo este considerado o principal fator de risco modificável de morbimortalidade cardiovascular<sup>(16)</sup>. Dentre as pacientes da presente pesquisa, 24% das pré-menopáusicas e 12,3% das pós-menopáusicas faziam uso do tabaco, o que, comprovadamente, leva a um aumento independente no risco de eventos cardiovasculares.

Um evento coronariano agudo é, geralmente, a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos pacientes que apresentam essa complicação. Dessa forma, a identificação dos pacientes assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva com a correta definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de DCV resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores predisponentes mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores<sup>(8)</sup>. Assim, por meio do ERF, estimou-se o risco cardiovascular da população estudada. Verificou-se, dessa maneira, que 26% das pacientes pré-menopáusicas apresentaram risco cardiovascular intermediário ou alto, contra 65,7% das pacientes pós-menopáusicas.

Dessa maneira, o presente estudo corrobora os achados da literatura no que concerne ao aumento do risco cardiovascular no período pós-menopausa. Tal fato, como já citado, tem como uma das causas a diminuição abrupta dos níveis estrogênicos, que ocorre nesse período, associada a outros fatores de risco cardiovascular mais presentes nessa população.

## CONCLUSÃO

As pacientes pós-menopáusicas apresentam maior risco de eventos cardiovasculares, conforme ao escore de risco de Framingham, se comparadas às pré-menopáusicas. Assim, faz-se necessária a ampliação da assistência direcionada a essas pacientes na prevenção primária de saúde, com o intuito de reduzir a morbimortalidade dos eventos cardiovasculares dessa população.

## REFERÊNCIAS

1. Valença CN, Nascimento-Filho JM, Germano RM. Mulher no climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. *Saúde Soc.* 2010;19(2):273-5.
2. Aidelsburger P, Schauer S, Grabein K, Wasem J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc03.
3. Lee JO, Kang SG, Kim SH, Park SJ, Song SW. The Relationship between Menopausal Symptoms and Heart Rate Variability in Middle Aged Women. *Korean J Fam Med.* 2011;32(5):299-305.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa [Internet]. Brasília, DF; MS: 2008. [citado 2010 Jul 21]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_climaterio.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_climaterio.pdf)
5. Dasgupta S, Salman M, Lokesh S, Xaviour D, Saheb SY, Prasad BV, et al. Menopause versus aging: The predictor of obesity and metabolic aberrations among menopausal women of Karnataka, South India. *J Midlife Health.* 2012;3(1):24-30.
6. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb.* 2013;10(2):161-9.
7. Achutti A. Prevenção de doenças cardiovasculares e promoção da saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2012;17(1):18-20.
8. Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E, Satterfield S, Newman AB, Wilson PW, Pletcher MJ, Bauer DC; Health ABC Study. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e34287.
9. Kang HM, Kim DJ. Metabolic Syndrome versus Framingham Risk Score for Association of Self-Reported Coronary Heart Disease: The 2005 Korean Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Metab J.* 2012;36(3):237-44.
10. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):145-56.
11. Lorenzi DR, Catan LB, Moreira K, Artico GR. [Assistance to the climacteric woman: new paradigms]. *Rev Bras Enferm.* 2009; 62(2):287-93. Portuguese.
12. Piazza IP, De Lorenzi DR, Saciloto B. [Evaluation of the cardiovascular risk among climacteric women attended at a family health program]. *Rev Gaúcha Enferm.* 2005;26(2):200-9. Portuguese.

13. Figueiredo Neto JA, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa Fde F, Costa GR, Nina VJ, et al. Metabolic syndrome and menopause: cross-sectional study in gynecology clinic. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):339-45.
14. Rosa TE, Kalckmann S, Batista LE. Fatores de risco para doenças crônicas da população negra do município de São Paulo. *Bol Epidemiol Paulista [Internet].* 2005 citado 2010 Jun 21];24(2): 7-9. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa24\\_pop.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa24_pop.htm)
15. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas.* 2010;65(3):262-6.
16. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diament J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19. Portuguese.

# Estudo clínico-epidemiológico de fibromialgia em um hospital universitário do Sul do Brasil

## *Clinical and epidemiological study of fibromyalgia in a university hospital in Southern Brazil*

Giulio Cesar Gequelim<sup>1</sup>, Daniela Dranka<sup>1</sup>, Janaina de Almeida Furlan<sup>1</sup>, Marcelo Murilo Mejia<sup>1</sup>, Eduardo dos Santos Paiva<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A fibromialgia é uma condição caracterizada por dor generalizada, comumente associada à fadiga e a distúrbios cognitivos, afetivos e do sono. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil socioeducacional e o desempenho em escalas de avaliação da doença, além de comparar os diferentes critérios de classificação da fibromialgia e descrever outras características dos pacientes atendidos em um ambulatório de fibromialgia de um hospital universitário. **MÉTODOS:** Estudo realizado por meio de análise de questionários com padrão EpiFibro aplicados a 146 mulheres com fibromialgia durante consulta ambulatorial. **RESULTADOS:** Entre os resultados, destacaram-se os seguintes: maior sensibilidade dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 2010 em relação aos de 1990; baixas renda e escolaridade das pacientes; alta prevalência de distúrbios do sono, cefaleia e parestesias; longo tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico; e não utilização dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos de primeira linha na fibromialgia. **CONCLUSÃO:** Em nosso meio, os pacientes com fibromialgia geralmente passam por problemas como a demora diagnóstica, mau controle dos sintomas e tratamento não otimizado.

**Descritores:** Fibromialgia/diagnóstico; Fibromialgia/epidemiologia; Dor crônica; Dor musculoesquelética; Fatores socioeconômicos; Qualidade de vida

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Fibromyalgia is a condition featured by generalized pain, usually associated

with fatigue, and cognitive, affective, and sleep disorders. The aim of this study was to describe the social-economical profile, and the performance in scales for evaluation of the disease; to compare the different classification criteria of fibromyalgia; and to describe other features of patients seen in an outpatient clinic of a university hospital. **METHODS:** The study was conducted through the analysis of EpiFibro questionnaires, applied to 146 women with fibromyalgia during medical consultation. **RESULTS:** Among the results, we highlight: greater sensibility of the 2010 American College of Rheumatology Criteria, compared to those of 1990's; patient's low income and instruction levels; high prevalence of sleep disorders, headache and numbness; the long time between symptoms onset and diagnosis, and non-utilization of first line pharmacological and non-pharmacological therapies for fibromyalgia. **CONCLUSION:** In our area, patients with fibromyalgia have problems such as delay in diagnosis, poor symptom control and non-optimized treatment.

**Keywords:** Fibromyalgia/diagnosis; Fibromyalgia/epidemiology; Chronic pain; Musculoskeletal pain; Socioeconomic factors; Quality of life

### INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição caracterizada por dor generalizada, comumente associada a fadiga, distúrbios cognitivos, afetivos e do sono<sup>(1)</sup>. Poucos estudos epidemiológicos foram publicados, no Brasil, sobre essa doença. Em um deles, realizado em Montes Claros<sup>(2)</sup>, a prevalência da FM foi de 2,5% na população, resultado semelhante ao da maioria dos estudos já publicados no mundo. Mulheres têm maior prevalência da doença se comparadas a homens e crianças. Portadores de FM têm cerca de três vezes mais chance de serem diagnosticados com depressão e ansiedade<sup>(3)</sup>.

Os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1990<sup>(1)</sup> requerem presença de dor difusa por 3 meses ou mais, além de dor à palpação de 11 ou mais dos 18 *tender points* ou pontos dolorosos (PD). Os critérios diagnósticos do ACR de 2010<sup>(4)</sup> não mais levam em conta os PD e foram novamente modificados por Wolfe et al.<sup>(5)</sup>, passando a incluir o índice de dor generalizada (IDG) e a escala de gravidade dos sintomas (EGS). O IDG é calculado somando-se um ponto para cada uma de 19 áreas nas quais o paciente refere dor. A

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 27/05/2013 – Data de aceite: 15/08/2013  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Eduardo dos Santos Paiva  
Rua Padre Camargo, 549, conj. 23/24 – Alto da Glória  
CEP: 80060-240 – Curitiba, PR, Brasil  
Tel.: 55 (41) 3363-0348 – E-mail: eduevicky@terra.com.br

EGS avalia a gravidade de fadiga, sono não reparador e dificuldade de concentração e memória, além de sintomas somáticos. Segundo os critérios do ACR de 2010, o diagnóstico de FM é feito com IDG  $\geq 7$  e EGS  $\geq 5$ , ou IDG 3 a 6 e EGS  $\geq 9$ , sendo que os sintomas devem estar presentes num nível semelhante há, pelo menos, 3 meses e o paciente não deve ter nenhuma outra condição que explique melhor a dor. A soma do IDG e da EGS é chamada de escala de sintomas da FM (ESF).

Por se tratar de um diagnóstico eminentemente clínico, os pacientes encontram dificuldades e demoram a receber a confirmação diagnóstica. O desconhecimento médico sobre a FM também dificulta o diagnóstico<sup>(6)</sup>. O tratamento dos pacientes com FM é multidisciplinar. Mais recentemente, novos fármacos foram adicionados à terapêutica. Não se sabe, porém, seu impacto, e o quanto os pacientes da rede pública têm acesso ou não a eles.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil socioeducacional e o desempenho em escalas de avaliação da doença, além de comparar os critérios de classificação do ACR de 1990 com os critérios diagnósticos do ACR de 2010, modificados quanto à inclusão das pacientes, e descrever o histórico de utilização de serviços de saúde, a opinião dos pacientes sobre o gatilho de sua dor, os sintomas associados, as comorbidades, a prevalência de dor em cada área corporal, e o tratamento recebido pelas pacientes femininas com FM do serviço de reumatologia de um hospital universitário de Curitiba (PR).

## MÉTODOS

Este estudo foi realizado por meio de análise de questionários com padrão EpiFibro aplicados a pacientes portadores de FM durante consulta no ambulatório de FM. Foram entrevistadas 146 pacientes, no período de março de 2010 a julho de 2011.

Foram incluídas pacientes do gênero feminino, maiores de 18 anos, atendidas no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), com diagnóstico de FM e em seguimento ambulatorial, não necessariamente correspondendo aos critérios diagnósticos no momento do preenchimento dos questionários.

Foram utilizados questionários com padrão EpiFibro, que é um banco de dados nacionais, formado a partir da avaliação de questionários padronizados, e cujo objetivo é avaliar a epidemiologia da FM e suas comorbidades.

As pacientes foram convidadas a participar da pesquisa no momento da consulta com o reumatologista, que realizou a avaliação clínica, incluindo o exame físico e a pesquisa dos PD. Tais questionários foram aplicados por acadêmicos de medicina previamente capacitados.

### Análise estatística

Os dados foram computados em planilha eletrônica, a partir da qual foram calculadas as medidas estatísticas: os dados epidemiológicos gerais foram apresentados como proporções das respostas a cada item do questionário, e foram calculados os coeficientes de correlação ( $r$ ) Pearson.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (CAAE: 0128.0.208.000-1; registro CEP: 2239.133/2010-06) e está de acordo com a declaração de Helsinki de 1975, tal como revista em 2000.

## RESULTADOS

Foram entrevistadas 146 pacientes do gênero feminino. A média de idade das pacientes foi de 50,93 $\pm$ 9,67 anos. Foram entrevistadas no momento da primeira consulta no ambulatório 48 pacientes.

As características socioeducacionais das pacientes incluídas no estudo estão indicadas na tabela 1.

**Tabela 1.** Características socioeducacionais

Procedência	Frequência (%)
Capital	72,66
Interior	27,34
Estado civil	
Casada	63,31
Solteira	15,83
Divorciada	11,51
Outros*	9,35
Escolaridade	
Não alfabetizada	3,60
Ensino fundamental**	62,60
Ensino médio	27,34
Ensino superior	6,47
Trabalho	
Formal	33,33
Desempregada	20,83
Outros***	45,83
Renda mensal, R\$	
<1.000,00	53,73
1.000,00-3.000,00	44,03
>3.000,00	2,24

\* Inclui as pacientes separadas, viúvas e aquelas que não responderam a esse item; \*\* concluíram o ensino fundamental 15,83 e 46,76% não concluíram;

\*\*\* inclui as trabalhadoras do lar, aposentadas e trabalho informal.

### Crítérios diagnósticos e escalas

Das 146 pacientes avaliadas, 125 (85,62%) preenchem os critérios do ACR de 1990, no momento da avaliação. Foram avaliadas 113 pacientes quanto aos critérios de 1990 e 2010 modificados. Destas, 97 (84,35%) preenchem ambos os critérios; 12,17% não preenchem os critérios de 1990, porém preenchem os de 2010 modificados. Houve concordância entre os critérios em 86,73% dos casos.

A média de pontos na IDG foi 13,80±3,40; na EGS, 9,12±2,19; na ESF, 22,92±4,61 (n=115). A média do escore no Questionário de Impacto da FM (FIQ, sigla do inglês *Fibromyalgia Impact Questionnaire*) foi 65,78±15,09.

Os coeficientes de correlação (de Pearson) calculados são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2.** Coeficientes de correlação (r) de Pearson entre as diferentes escalas estudadas e o Questionário de Impacto da Fibromialgia e o número de pontos dolorosos

Variável correlacionada	IDG	EGS	ESF
Questionário de Impacto da Fibromialgia	0,36	0,35	0,41
Contagem de pontos dolorosos	0,47	0,15	0,38

IDG: índice de dor generalizada; EGS: escala de gravidade dos sintomas; ESF: escala de sintomas da fibromialgia.

Segundo a opinião da maioria, o esforço profissional (40,93%) e a depressão (15,43%) seriam os principais desencadeantes do surgimento da doença. Das pacientes, 10,73% apontaram o trauma, 10% a ansiedade e 8,72% o esforço no lar como gatilhos para início da FM.

Na tabela 3, encontram-se as prevalências das primeiras regiões dolorosas.

**Tabela 3.** Primeira região dolorosa

Primeira região dolorosa	Prevalência n (%)
Ombro	26 (19,40)
Dorso	20 (14,92)
Braço	20 (14,92)
Perna	18 (13,43)
Lombar	17 (12,68)
Antebraço	14 (10,44)
Cervical	9 (6,71)
Quadril	4 (2,98)
Coxa	3 (2,23)
Tórax	2 (1,49)
Abdômen	1 (0,74)

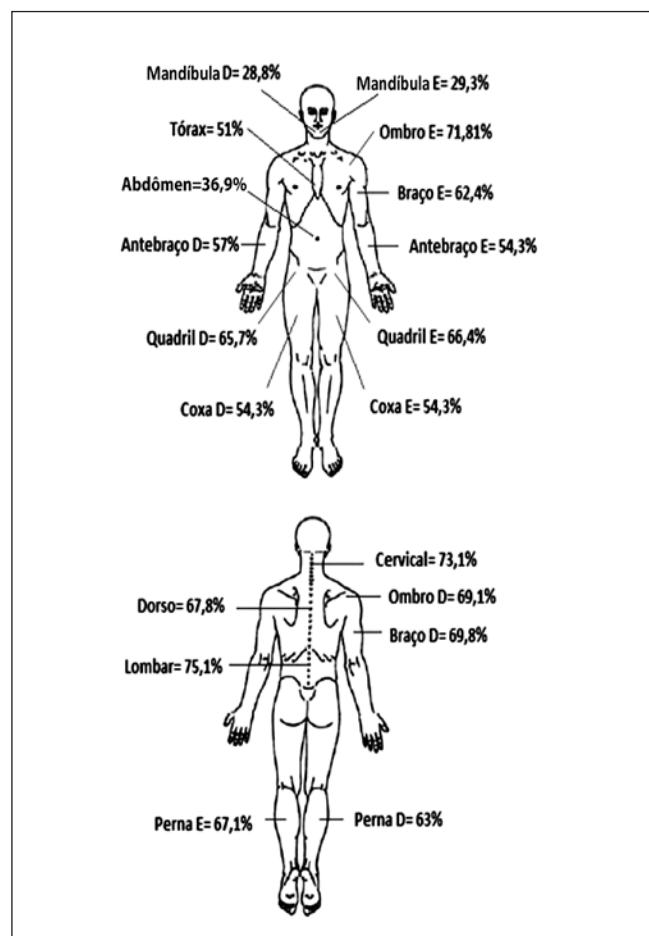
A prevalência dos sintomas pesquisados está indicada na tabela 4.

Hipertensão arterial esteve presente em 66 (45,21%) pacientes; hipotireoidismo em 31 (21,23%); doença cardiovascular em 27 (18,49%) e diabetes mellitus em 15 (10,27%).

Os quesitos referentes às áreas dolorosas foram preenchidos por 120 pacientes. A região lombar foi a mais referida como dolorosa (75,16%), seguida pela região cervical (73,15%) e pelo ombro esquerdo (71,81%). A prevalência de dor nas regiões corporais pesquisadas está representada na figura 1. A média do

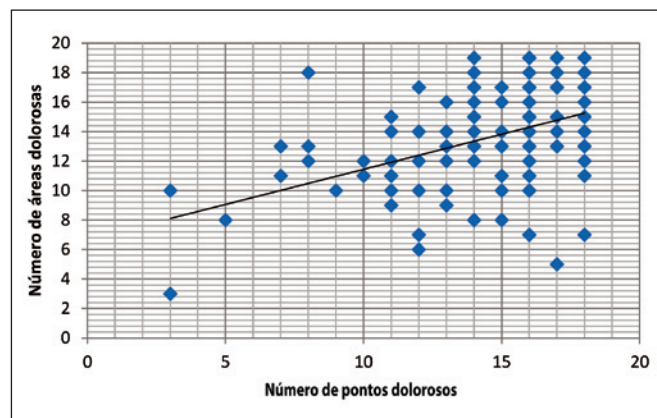
**Tabela 4.** Prevalência de sintomas

Sintomas	Prevalência n (%)
Dor difusa	137 (97,16)
Distúrbios do sono	129 (88,36)
Cefaleia	116 (79,45)
Parestesias	119 (81,51)
Distúrbios cognitivos	111 (76,03)
Síndrome do intestino irritável	42 (28,77)
Síndrome uretral	30 (20,55)
Dispareunia	41 (28,08)
Diminuição da libido	85 (58,22)
Edema subjetivo	116 (79,45)
Síndrome de Raynaud	46 (31,51)
Síndrome Sicca	85 (58,22)
Ansiedade	105 (71,92)
Depressão	88 (60,27)
Fadiga	135 (92,47)
Rigidez	101 (69,18)



**Figura 1.** Porcentagem de cada região pesquisada referida como dolorosa

número de *tender points* encontrada foi  $14,69 \pm 3,70$ . Quinze (10,27%) pacientes tinham menos de 11 PD. Correlacionando os dados de número de regiões dolorosas e número de PD, encontrou-se o coeficiente de correlação ( $r$ ) de Pearson de 0,47 (Figura 2).



**Figura 2.** Correlação entre número de pontos dolorosos e número de áreas dolorosas ( $r$  de Pearson= 0,47)

Dos pacientes, 89,04% apresentavam dor difusa há mais de 3 anos. Quanto ao tempo entre o aparecimento dos sintomas e a procura de um médico, 54% dos pacientes esperaram mais de 6 meses para procurar atendimento. Para o diagnóstico de FM, 36% dos pacientes precisaram passar por cinco ou mais médicos, e apenas 19% tiveram o diagnóstico confirmado com o primeiro médico. Dentre as especialidades consultadas, o clínico geral foi o mais procurado (75%), seguido pelo ortopedista, com 49%. Em 73%, a procura pelo reumatologista demorou mais que 6 meses.

No ambulatório do presente estudo, verificou-se que a maior parte dos pacientes estava em uso de analgésicos simples, correspondendo a 34,22%, seguido pela utilização da associação de fluoxetina com amitriptilina em 22,14% e anti-inflamatórios não hormonais (AINH), com 16,77%. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina representaram 15,51%; os opioides, 14,09%; os antidepressivos tricíclicos e ciclobenzaprina, 9,39%. Já o uso de tramadol, bem como o de inibidores de recaptção dual (duloxetina e venlafaxina), representou 8,05% cada um. A utilização de neuromoduladores (gabapentina e pregabalina) foi de 6,71%.

## DISCUSSÃO

A média de idade das pacientes foi de 50,93 anos. A FM é mais frequente no gênero feminino, sendo 73 e 88% dos casos descritos no gênero feminino. Em média, a idade do seu início varia entre 29 e 37 anos, sendo a idade de seu diagnóstico entre 34 e 57 anos<sup>(1-4)</sup>.

Nos critérios de classificação do ACR de 1990, considera-se a dor generalizada de forma dicotômica, os *tender points* como elemento central para o diagnóstico, e a FM como uma doença

com definição de caso precisa e como uma entidade discreta. Desde então, várias críticas foram levantadas contra esses critérios, a começar pela importância dada aos PD, que foram definidos de forma um tanto intuitiva e que não têm relação com os fundamentos biológicos da síndrome<sup>(7)</sup>. Além disso, devido à variação da doença em seu curso clínico, 25% dos pacientes diagnosticados com FM deixam de preencher aqueles critérios<sup>(4)</sup>, ficando claro que os mesmos não se prestam a definir o diagnóstico no contexto clínico, menos ainda para o seguimento do paciente. Demonstrou-se, ainda, que os sintomas da FM existem na população ao longo de um *continuum*, com uma distribuição em forma de sino<sup>(8)</sup>, relacionados ao *distress* biopsicossocial, e que o extremo desse espectro pode ser chamado síndrome da FM<sup>(9)</sup>.

Em 2010, o ACR publicou novos critérios: eliminou-se a avaliação dos PD, e a avaliação dos sintomas pelo médico usando a EGS assumiu um papel essencial<sup>(10)</sup>. Substituiu-se também o critério dicotômico de dor generalizada pela avaliação quantitativa das áreas dolorosas, o IDG. A sensibilidade desses critérios é de 96,6%, enquanto aquela dos anos 1990 é 85%<sup>(4)</sup>. Em 2011, Wolfe et al.<sup>(5)</sup> adaptaram os critérios para estudos clínicos e epidemiológicos, modificando a EGS de modo que o médico não fosse mais necessário na classificação do paciente em estudos clínicos e epidemiológicos. Além disso, somando a IDG com a EGS, criaram a ESF. Essa escala representa, para Wolfe, o conteúdo essencial da FM, ou o que ele chamou "*Fibromyalgianess*". Ele considera que a ESF não se propõe apenas como meio de avaliar a gravidade da doença e o seguimento do paciente, mas também como instrumento de estudo de pessoas sem FM ou com outras doenças reumáticas ou não reumáticas, entendidas do ponto de vista que essas também apresentam alguma quantidade, pequena ou grande, de "*Fibromyalgianess*"<sup>(5)</sup>.

Uma consequência do uso da ESF para diagnosticar FM é que os pacientes com dor de causa periférica que se encontrassem no extremo da distribuição em forma de sino com que os sintomas da FM se distribuem na população seriam incluídos no mesmo grupo dos pacientes que realmente apresentassem dor generalizada causada por sensibilização do sistema nervoso central<sup>(11)</sup>. Criticam-se, por isso, os novos critérios, cuja falta de especificidade levaria a negligenciar o problema de descobrir e tratar a origem da dor; além disso, por "diluir" os pacientes que teriam FM na acepção conservadora do termo, poderia ser prejudicial à pesquisa clínica e epidemiológica<sup>(11)</sup>.

Nos presentes dados, observou-se que os critérios de 2010 levaram vantagem sobre os de 1990 quanto à sensibilidade. Observou-se também moderada correlação da ESF com o FIQ ( $r=0,408877$ ) e o número de PD (0,377085). Entretanto, como foram incluídos pacientes apenas de um serviço de reumatologia, e não da comunidade, e não foram incluídas no estudo pacientes nas quais a FM era uma comorbidade a outra doença reumática, nem todas as características dos novos critérios puderam ser avaliadas, e a discussão quanto às suas vantagens e desvantagens permanece em aberto.

Com base nos resultados encontrados e de acordo com o perfil socioeducacional, identificou-se que a maioria das pacientes residia em Curitiba. Essa alta proporção da capital paranaense se deve



principalmente por ser esta a localização do hospital escola em que foi feito o estudo, o que facilitou o acesso ao centro de referência. Pouco mais de 60% eram casadas. A maioria não tinha trabalho formal ou estava desempregada (67,1% das entrevistadas) e a renda ficou abaixo de R\$1.000,00 em 53,3% dos casos. Outro estudo já demonstrou que a FM acomete mais as populações de baixa renda<sup>(12)</sup>. Várias explicações podem ser levantadas para a alta proporção de pacientes com renda abaixo de R\$1.000,00, como, por exemplo, o fato de o ambulatório atender exclusivamente pacientes do sistema público de saúde, porém isso também pode ser reflexo do nível educacional mais baixo dessas pacientes e da alta proporção de afastamento do trabalho.

Ao menos 75% das pacientes apresentam 13 ou mais *tender points* (TrP), o que também realça a dor difusa referida. A correlação entre os dados “número de áreas dolorosas” e “número de TrP” é considerada razoável ( $r=0,47$ ), traduzindo que tais variáveis guardam alguma semelhança na distribuição de seus escores, ou seja, há certo grau de dependência linear entre as variáveis, sem significar, porém, causalidade. Tal escore sugere que as variáveis analisam diferentes aspectos do paciente. Um estudo<sup>(13)</sup> mostrou que os TrP são fortemente correlacionados com sintomas psicológicos e de estresse, como a ansiedade e a depressão, enquanto a medida da dor correlaciona-se com o limiar individual de dor.

Em relação aos primeiros locais de dor, foram apontados os ombros, seguidos de braços e dorso, sugerindo uma predominância do desconforto na metade superior do corpo. Em pacientes com dor inespecífica de pescoço e ombros, já foi verificada a presença de pontos de sensibilidade muscular em diversas áreas desse complexo anatômico<sup>(14)</sup>, o que mostra congruência com nossos achados.

Muito também se discute sobre a correlação entre os PD e os TrP. TrP são pontos ou nódulos de extrema sensibilidade localizados em bandas musculares tensas<sup>(15)</sup>. Um estudo realizado por Ge e Wang<sup>(16)</sup> sugeriu que a maior parte dos locais de PD pré-determinados na FM é associada com TrP ativos ou latentes, e que a quantidade de tais TrP ativos correlaciona-se com a intensidade da dor espontânea na FM. O autor conclui ainda que, assim, o número total de TrP pode servir como indicador para a dor na FM. Estudo<sup>(17)</sup> demonstrou que mais da metade das pacientes com FM apresentavam mais de dez TrP ativos. O presente estudo não correlacionou tais variáveis, e pesquisas são necessárias para esclarecer tal relação.

Em relação aos fatores desencadeantes percebidos pelo paciente para início da FM, os pacientes tendem a relacionar o aparecimento dos sintomas a situações específicas de estresse emocional ou de sobrecarga do aparelho locomotor, como quando são submetidos a esforços, repetições, posturas inadequadas ou lesões diretas dos ossos e de partes moles, principalmente relacionadas à ocupação profissional. Nos Estados Unidos, em 2005, trabalhadores portadores de FM faltaram, em média, 29,8 dias úteis de serviço<sup>(18)</sup>, o que mostra o impacto da doença para a economia. Não só a dor crônica, mas também a depressão, está associada à perda de produtividade<sup>(19)</sup>. No presente estudo, 42,28% dos pacientes consideraram o esforço no trabalho como desencadeador da FM, fator que não foi relatado por nenhum paciente pesquisado<sup>(20)</sup>. Acredita-se que o esforço propriamente dito não seja causa-

dor da FM, mas as relações de trabalho com chefe e colegas, e a questão da falta de autonomia e de estímulo ao desenvolvimento de potenciais criativos, estes sim podem ser gatilhos para a doença. Entretanto, tal conclusão não pode ser derivada dos presentes achados. Apesar do fato, acredita-se que mulheres com FM devam ser estimuladas a manter-se trabalhando, podendo o trabalho até mesmo fazer parte da estratégia terapêutica<sup>(21)</sup>.

Uma abordagem educativa, que esclareça os principais pontos da doença para o portador, torna-se essencial para que se evitem as falsas crenças cultivadas pelos pacientes a respeito da etiologia da FM, a qual ainda permanece desconhecida.

O diagnóstico de FM é feito de maneira tardia e ainda é subestimado por muitos médicos. Isto foi revelado neste estudo pelo tempo de dor difusa até o diagnóstico e pela quantidade de médicos consultados. Talvez a demora para a procura do reumatologista e a falsa ideia de alguns de que as dores difusas são de origem psicossomática contribuam para essa dificuldade no diagnóstico<sup>(22,23)</sup>.

Com relação ao tratamento farmacológico, os antidepressivos são os fármacos com maior consistência efetiva no tratamento da doença. Entretanto, anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e analgésicos são também usados<sup>(24)</sup>. Os AINHs podem ter efeito sinérgico quando combinados com fármacos ativos no sistema nervoso central, como antidepressivos e anti-convulsivantes. Outros analgésicos, como acetaminofeno e tramadol, sozinhos ou combinados, podem ser utilizados<sup>(25,26)</sup>. Antidepressivos, como amitriptilina e fluoxetina, são mais eficazes em combinação do que separados<sup>(27)</sup>.

Inicialmente, o tratamento da FM era sintomático, constituído de AINH, antidepressivos tricíclicos e miorelaxantes. Atualmente, o tratamento ambulatorial é composto por fármacos “âncoras”, como a duloxetina e a pregabalina que, embora eficazes, ainda são pouco utilizadas na rede pública, devido ao custo. Assim, embora não seja o recomendado, os AINHs ainda são bastante utilizados, provavelmente em decorrência de afecções de partes moles. No que diz respeito a medidas não farmacológicas, recomenda-se a prática de exercícios físicos, especialmente os aeróbicos, pelo menos duas vezes na semana. É importante salientar que a carga de exercício deve ser inicialmente abaixo da capacidade aeróbica do paciente e, conforme a evolução, deve-se aumentar a frequência, a duração e a intensidade de acordo com os limites individuais<sup>(28)</sup>. Outras terapias, como reabilitação, fisioterapia e relaxamento, devem ser consideradas dependendo da necessidade de cada paciente, bem como a psicoterapia e a terapia cognitivo-comportamental, que, em casos individualizados, podem trazer benefícios ao paciente<sup>(23)</sup>.

## CONCLUSÃO

### Limitações deste estudo

O presente estudo incluiu apenas pacientes femininos. Isso foi feito porque a proporção de pacientes do gênero masculino atendida no ambulatório é muito mais baixa do que a que seria esperada apenas pela diferença de prevalência da doença entre os gêneros, de modo que a inclusão de um número muito reduzido de homens apenas prejudicaria a interpretação dos dados.

Num estudo cuja amostra de pacientes provém de um centro especializado, levanta-se a questão da representatividade da amostra, pois esse tipo de estudo pode selecionar pacientes com doença mais grave e pessoas com melhor acesso à assistência médica.

## AGRADECIMENTOS

A Daniele Scherer, Fernanda Kinceski Pina, Vanessa Fiorini Furtado, Fernanda Feuerharmel Soares da Silva e Thais Carla Huk Sponholz.

## REFERÊNCIAS

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72. Comment in: *Arthritis Rheum.* 1990;33(12):1863-4; *Arthritis Rheum.* 1991;34(1):128.
- Senna ER, Barros AL de, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
- Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(3):124-8.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10. Comment in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):583-4; *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1674-5; author reply 1676-8; *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(2):308-9; author reply 309-10; *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1675; author reply 1676-8; *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1675-6; author reply 1676-8.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22. Comment in: *J Rheumatol.* 2011;38(9):2075; author reply 2076; *J Rheumatol.* 2011;38(6):975-8; *J Rheumatol.* 2012;39(6):1294.
- Raymond MC, Brown JB. Experience of fibromyalgia. Qualitative study. *Can Fam Physician.* 2000;46:1100-6.
- Cohen ML, Quintner JL. Fibromyalgia syndrome, a problem of tautology. *Lancet.* 1993;342(8876):906-9.
- Wolfe F. Fibromyalgianess. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):715-6. Comment in: *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):794-800.
- Häuser W, Schmutzer G, Brähler E, Glaesmer H. A cluster within the continuum of biopsychosocial distress can be labeled "fibromyalgia syndrome"—evidence from a representative German population survey. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2806-12.
- Wolfe F. How to use the new American College of Rheumatology fibromyalgia diagnostic criteria. *Arthritis Care Res.* 2011;63(7):1073-4.
- Smythe HA. Unhelpful criteria sets for "diagnosis" and "assessment of severity" of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):975-8. Comment on: *J Rheumatol.* 2011; 38(6):1104-12; *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
- Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, Sauer JF, Chalot SD, Pereira CA, et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:64.
- Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(4):268-71.
- Andersen LL, Hansen K, Mortensen OS, Zebis MK. Prevalence and anatomical location of muscle tenderness in adults with nonspecific neck/shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;12:169.
- Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Travell & Simons myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual.* 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
- Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain.* 2010;11(7):644-51. Comment on: *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(1):1-3.
- Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(3):340-7.
- White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, Tang J, Mallett D, Robinson RL. Employees with fibromyalgia: medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med.* 2008;50(1):13-24.
- Stansfeld S. Chronic pain, depressive disorder, and the role of work. *J Psychosom Res.* 2006;61(5):661-2.
- Lempp HK, Hatch SL, Carville SF, Choy EH. Patients' experiences of living with and receiving treatment for fibromyalgia syndrome: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:124.
- Reisine S, Fifield J, Walsh S, Forrest DD. Employment and health status changes among women with fibromyalgia: a five-year study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1735-41.
- Buckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, editors. *Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children.* Glenview, IL: American Pain Society; 2005. (APS Clinical Practice Guidelines Series, Nº 4).
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41. Comment in: *Evid Based Med.* 2008;13(5):148.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95.
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003;114(7):537-45.
- Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1998;18(1):13-9.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1852-9. Comment in: *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2545-6; author reply 2546.
- Institute for Clinical Systems Improvement. *Assessment and management of chronic pain* [Internet]. 5th ed. Bloomington (MN): ICSI; 2007. [cited 2012 Jun 21]. Available from: [https://www.icsi.org/\\_asset/bw798b/ChronicPain.pdf](https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf)

# Medicina Hospitalar como ferramenta de segurança: comparação do desempenho de médicos hospitalistas com equipe de cuidados tradicionais no Sistema Único de Saúde do Brasil

## *Hospital Medicine as a security tool: evaluation of the hospitalists in the Brazilian Public Health Care System*

Tiago Daltoé<sup>1</sup>, Luciano Bauer Grohs<sup>1</sup>, Stevie Horbach<sup>1</sup>, Stela Scaglioni Marini<sup>1</sup>, Lívia Biason<sup>1</sup>, Rogério Carlet<sup>1</sup>, Cláudio Adolfo Grehs Filho<sup>1</sup>, Ana Paula Lazzarotto<sup>1</sup>, Débora Hoffmann Loro<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Pompéia, Caxias do Sul, RS, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** No Brasil, desde a criação do Sistema Único de Saúde, o acesso aos cuidados de saúde é um direito do cidadão e um dever do Estado. Atualmente, 70% da população são assistidas exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde, o que ocasiona a necessidade de racionalização dos recursos. Assim, esforços para a melhoria da eficácia, garantia da segurança e qualificação da atenção dispensada aos pacientes são necessários em todos os níveis. O estudo descreveu o impacto de uma equipe de Medicina Hospitalar no contexto do Sistema Único de Saúde no Brasil. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo observacional descritivo. Em julho de 2011, uma equipe de Medicina Hospitalar passou a assistir os pacientes clínicos do Sistema Único de Saúde, sendo abolidos os cuidados pelo método tradicional. Neste estudo, os autores compararam índices de morbidade hospitalar utilizados no monitoramento do desempenho dos serviços médicos obtidos pelas duas equipes médicas diferentes, em dois períodos consecutivos de 6 meses. Os dados dos pacientes foram coletados a partir do sistema informatizado do hospital. **RESULTADOS:** Comparando os dois períodos, houve significativo aumento do escore de Charlson ( $2,5 \pm 2,0$  versus  $3,3 \pm 2,1$ ) com diminuição do tempo médio de internação em dias ( $8,5 \pm 1,8$  versus  $6,0 \pm 1,1$ ) assim como da ocorrência de infecção hospitalar em percentual de pacientes ( $5,2 \pm 0,9$  versus  $2,8 \pm 1,8$ ). Ao se comparar a mortalidade nos dois períodos, observou-se diferença significativa ao se controlar a análise pelo índice de comorbidades de Charlson. Quando se comparou a mortalidade nos dois períodos, diferença significativa pôde ser

vista, controlando-se a análise pelo escore de gravidade ( $5/261$  versus  $8/321$ ;  $p=0,033$ ). Ao que se referem às reinternações, não houve diferença na comparação dos períodos em 30 dias ( $61/261$  versus  $55/321$ ;  $p=0,508$ ). **CONCLUSÃO:** Considerando a realidade de falta de leitos hospitalares, as iniciativas que diminuem o tempo de internação, sem prejudicar a assistência, devem ser alvo de avaliação e incentivo financeiro por parte dos gestores públicos.

**Descritores:** Tempo de internação; Readmissão do paciente; Sistema Único de Saúde; Comorbidade; Acesso aos serviços de saúde; Assistência à saúde

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Since the creation of the Unified Health System, the access to health care in Brazil has been citizen's right and government's duty. Nowadays, more than 70% of the population is assisted exclusively by the Unified Health System and this leads to a need to streamline the resources. Thus, an attempt to improve efficiency, to guarantee safety and qualified attention to patients at all levels is necessary. This study described the impact of a Hospital Medicine team in the context of the Public Health Care System in Brazil. **METHODS:** This was a descriptive observational study. In July 2011, a Hospital Medicine team started attending the Unified Health System patients and the traditional method was abolished. The study compared hospital morbidity rates used for monitoring the performance of the two different medical teams in two consecutive 6-month periods. The data from all patients were collected from the hospital computer system. **RESULTS:** Comparing the two periods, there was a significant increase in Charlson's score ( $2.5 \pm 2.0$  versus  $3.3 \pm 2.1$ ), a decrease in the average hospital stay in days ( $8.5 \pm 1.8$  versus  $6.0 \pm 1.1$ ) as well as in the percentage of patients presenting hospital infection ( $5.2 \pm 0.9$  versus  $2.8 \pm 1.8$ ). When comparing the mortality between the two systems, significant statistical difference was seen using Charlson's score to control the analysis ( $5/261$  versus  $8/321$ ;  $p=0.033$ ). There was no difference between the two systems in terms of readmissions within a thirty-day period ( $61/261$  versus  $55/321$ ;  $p=0.508$ ). **CONCLUSION:** Considering the reality of lack of hospital beds, initiatives that allow a decrease in hospital

1. Hospital Pompéia, Medicina Hospitalar, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Data de submissão: 16/1/2013 – Data de aceite: 22/10/2013

Conflito de interesses: não há

Fontes de fomento: não há

#### Endereço para correspondência:

Tiago Daltoé

Avenida Júlio de Castilhos, 2.163 – Centro – Alto da Glória

CEP: 95010-005 – Caxias do Sul, RS, Brasil

E-mail: tdaltoe@gmail.com

stay must be observed and be target of financial incentives by the public managers.

**Keywords:** Length of stay; Patient readmission; Unified Health System; Comorbidity; Health services accessibility; Delivery of health care

## INTRODUÇÃO

Desde a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1988 no Brasil, o acesso à saúde é entendido como um direito do cidadão e um dever do Estado. Assim, o SUS tem cobertura universal e o objetivo, por meio de políticas descentralizadas, de prover atenção abrangente, preventiva e curativa, com a participação da comunidade e todos os níveis de governo<sup>(1)</sup>. Atualmente, dependendo da região, de 67 a 85% das internações hospitalares e atendimentos em prontos-socorros decorrem da utilização do SUS por parte da população<sup>(2)</sup>. Além disso, mais de 70% da população é assistida exclusivamente pelo SUS, o que torna necessárias a racionalização dos recursos, a tentativa de melhoria da eficiência, a garantia da qualidade da atenção e a segurança do paciente, em todos os níveis. Essa necessidade deve ser observada, em especial no ambiente hospitalar, no qual os custos dos procedimentos aumentam com o passar do tempo, e constata-se um aumento da complexidade dos pacientes e da assistência<sup>(3-5)</sup>.

A metodologia de trabalho, atualmente denominada “Medicina Hospitalar”, tem sido aplicada em um número crescente de hospitais nas últimas décadas em todo o mundo. Além disso, a ideia de que essa metodologia é eficiente e segura para ser aplicada no cuidado dos pacientes também tem sido cada vez mais aceita<sup>(6-11)</sup>. Considerando o fato de que o hospital representa um risco para os pacientes, a especialidade visa possibilitar que o paciente permaneça menos tempo internado, reduzindo os riscos e os custos que envolvem uma hospitalização, sem que haja impacto negativo na qualidade do cuidado. Estudos demonstram que a atuação do médico hospitalista, que está principalmente focado no hospital e nos pacientes, pode reduzir o tempo de internação dos pacientes e os custos do hospital, garantindo a satisfação dos pacientes, assim como a segurança durante essas internações<sup>(12-17)</sup>. As equipes comandadas por esses médicos mantêm o foco na assistência aos pacientes, sempre fundamentando o trabalho na atuação de equipes multidisciplinares com atenção especial às equipes de enfermagem<sup>(18)</sup>.

O objetivo do presente estudo foi descrever o impacto da implantação de uma equipe de Medicina Hospitalar em um hospital filantrópico no contexto do SUS do Brasil, estimado por meio de índices de morbidade hospitalar utilizados no monitoramento do desempenho dos serviços médicos. Foram analisadas as médias de permanências, ocorrência de infecção hospitalar, reinternação em 30 dias e mortalidade intra-hospitalar, e índice de comorbidades de Charlson.

## MÉTODOS

Realizou-se estudo observacional descritivo, ao longo de um ano de tratamento, de pacientes atendidos por equipes com

métodos assistenciais distintos – modelo tradicional (janeiro a junho de 2011) e Medicina Hospitalar (julho a dezembro de 2011). Foram incluídos dados de todas as internações por doenças clínicas no SUS, excluindo-se os pacientes em acompanhamento das especialidades cirúrgicas.

Entre janeiro e julho de 2011, o cuidado dos pacientes clínicos do SUS no Hospital Pompéia foi realizado por 4 equipes diferentes, contado com 11 médicos internistas e 2 residentes. Nesse período, independente do cenário (andares de internação, unidade de terapia intensiva – UTI, sala de observação e emergência), o cuidado dos pacientes foi realizado pelo método tradicional, com visitas diárias e sem a presença contínua de equipe médica. Em julho de 2011, implantou-se uma equipe de Medicina Hospitalar, abolindo do SUS o atendimento pelo método tradicional. A equipe foi composta por quatro médicos hospitalistas preceptores e três residentes. Os preceptores cumpriam 10 horas diárias presenciais (Tabela 1).

O Hospital Pompéia é uma entidade filantrópica localizada em Caxias do Sul (RS), cidade que serve de referência em serviços de saúde para uma população de 1.170.000 habitantes. O hospital conta com 300 leitos de internação, dos quais atualmente 62% são dedicados à assistência de pacientes do SUS. O hospital conta ainda com credencial de hospital de ensino fundamentada, principalmente, no fato de ter programas de residência médica em diversas áreas.

O hospital recebe pacientes para internações provenientes tanto do pronto-socorro, quanto de encaminhamentos da Secretaria Municipal de Saúde, quando da disponibilidade de vagas. Estes são provenientes de outros serviços ligados ao SUS na cidade de Caxias do Sul e região.

**Tabela 1.** Características das equipes

Equipe	Cuidado tradicional	Medicina Hospitalar
Médicos	11	4
Residentes	2	3
Método de cuidado	Visita diária	10 horas/dia
Atendimento de intercorrências	Residentes	Residente/hospitalista

Após a implantação da equipe de Medicina Hospitalar, os pacientes do SUS passaram a ser acompanhados em todos os cenários pela mesma equipe, com carga horária presencial, garantido, assim, a continuidade do cuidado.

O dimensionamento das equipes de enfermagem, nutrição, fisioterapia e psicologia permaneceu igual durante todo o período do estudo.

Os dados de todos os pacientes foram coletados a partir do sistema informatizado do hospital (TASY 2.2 Blumenau SC). Foram coletados os seguintes dados demográficos: gênero, idade e raça, diagnósticos durante a internação de acordo com a Classificação Internacional de Doenças em sua 10ª edição (CID-10), média de permanência, ocorrência de infecção hospitalar, reinternação em 30 dias e mortalidade intra-hospitalar.

Foi realizada a aferição do índice de comorbidades de Charlson. Esse índice foi originalmente elaborado para uso em estudos longitudinais; entretanto, há evidências que suportam sua utilização para avaliar a gravidade e prever desfechos de pacientes em internações isoladas<sup>(19,20)</sup>. Para o cálculo do índice, diferentes grupos de diagnósticos recebem pontuação específica, assim como também foi definida a pontuação para cada intervalo de idade; com a soma dos pontos referentes ao diagnóstico e à idade, afere-se o índice dos pacientes individualmente. Foram identificados como “com necessidade de UTI” aqueles pacientes que necessitavam de cuidados em ambiente de UTI; entretanto, não foram assistidos nesses ambientes por conta da falta de vagas. Esses pacientes foram, então, assistidos pelas equipes, onde quer que estivessem no hospital (unidades de internação, sala de recuperação cirúrgica ou emergência).

### Análise estatística

Foi realizada por meio do programa computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago IL, USA), versão 17.0. As diferenças entre os grupos foram aferidas usando o teste *t* independente para variáveis contínuas, o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e regressão logística para análise multivariada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pompéia (parecer substanciado 03/2012 de 13 de junho de 2012).

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 582 pacientes, sendo que 261 foram internados no período de cuidado tradicional e 321 no

período em que a assistência foi realizada pela equipe de Medicina Hospitalar. A média de idade dos pacientes foi de 59 anos e 4 meses, 63,1% eram do gênero masculino e 93,1% da raça branca. Nenhuma dessas características apresentou diferença quando comparados os pacientes internados nas diferentes modalidades de cuidado (Tabela 2). Em média, 18 pacientes por mês necessitaram de cuidados intensivos, mas foram assistidos em leitos fora da UTI. Considerando-se a totalidade da amostra, a média do escore de Charlson foi de 2,9.

Comparando-se os dois períodos de análise, houve aumento significativo na média do índice de comorbidades de Charlson, assim como do número de pacientes com necessidade de cuidados intensivos. Ainda em relação aos principais diagnósticos na internação, houve semelhança entre os dois períodos observados, à exceção da ocorrência de pneumonia (Tabela 2).

A amostra apresentou média de permanência hospitalar de 7,3 dias e percentual de pacientes com infecção hospitalar de 4,0%. Ambas as variáveis apresentaram diminuição estatisticamente significativa após a atuação da equipe de Medicina Hospitalar (Tabela 3).

No total, observou-se mortalidade hospitalar de 116 (19,9%) pacientes. Quando comparada a mortalidade entre as modalidades de cuidado, não houve diferença estatisticamente significativa, entretanto após ajuste da mortalidade hospitalar pelo índice de comorbidades de Charlson, constatou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois períodos de observação. Dentre os pacientes da amostra, 2% reinternaram em menos de 30 dias e não foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparados os dois períodos de observação (Tabela 4).

**Tabela 2.** Características clínicas

Características clínicas e demográficas	Cuidado tradicional (n=261)	Medicina Hospitalar (n=321)	Valor de p
Idade (anos)	58,7±20,5	59,9±18,9	0,475
Gênero masculino (%)	63,8	62,5	0,738
Raça branca (%)	94,2	92,2	0,334
Índice de comorbidades de Charlson	2,5±2,0	3,3±2,1	<0,001
Pacientes com indicação de UTI	12,3±9,5	24,2±5,9	0,028
Diagnósticos na internação			
Acidente vascular encefálico	10,8	13,8	0,287
Infecção urinária	8,5	5,5	0,913
DPOC exacerbado	12,7	8,8	0,120
Sangramento do trato gastrointestinal	4,6	8,1	0,092
IC descompensada	11,2	10,3	0,732
Pneumonia	23,6	16,6	0,035

UTI: unidade de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca.

**Tabela 3.** Permanência e incidência de infecção hospitalar

Variável	Cuidado tradicional (n=261)	Medicina Hospitalar (n=321)	Valor de p
Permanência	8,5±1,8	6,0±1,1	0,018
Infecção (%)	5,2±0,9	2,8±1,8	0,021

**Tabela 4.** Reinternação e mortalidade

Variável	Cuidado tradicional (n=261)	Medicina Hospitalar (n=321)	Valor de p
Reinternação*	5 (261)	8 (321)	0,508
Mortalidade*	61 (261)	55 (321)	0,033

\*Ajustadas pelo índice comorbidades de Charlson.

## DISCUSSÃO

Desde que o termo “hospitalista” foi sugerido na literatura em 1996, a aplicação da metodologia de trabalho decorrente da atuação desse profissional tem crescido no mundo todo. Entretanto, até o presente não havia a descrição do impacto de uma equipe de hospitalistas na realidade do SUS. Foram comparados os resultados assistenciais de 6 meses de internações de pacientes que receberam a assistência tradicional a 6 meses de assistência prestada por médicos hospitalistas. Durante os meses de observação, não ocorreram mudanças de infraestrutura ou de pessoal nas equipes multiprofissionais da instituição.

Os pacientes internados apresentaram média de idade próxima de 60 anos e com maior frequência pertenciam ao gênero masculino, como observado em outros estudos nacionais<sup>(21)</sup>.

A diminuição do tempo de internação obtida pelo trabalho da equipe de Medicina Hospitalar foi observada em outros estudos em diferentes magnitudes como pode ser evidenciado em recente revisão sistemática do impacto do método de Medicina Hospitalar<sup>(22)</sup>. Tal diminuição tem impacto financeiro na instituição, uma vez que o SUS remunera os hospitais cujos serviços ele contrata por meio de valores predeterminados de acordo com os diagnósticos referidos na internação. Assim, quanto menos dias os pacientes permanecerem internados, maior será a rotatividade e maior número de leitos que o hospital disponibilizará para internações. A análise do impacto financeiro é objeto de outra publicação da equipe e foge do escopo do presente estudo.

No presente estudo, houve menor incidência de infecções hospitalares quando os pacientes foram assistidos pela equipe de Medicina Hospitalar, achado que não se repete em outros relatos encontrados na literatura<sup>(12,13)</sup>.

Em relação à gravidade dos pacientes, optou-se por avaliar o índice de comorbidades de Charlson, que está relacionado à gravidade dos pacientes durante a internação e pode ser levantado por meio da análise dos prontuários, uma vez que depende da identificação da idade e dos diagnósticos dos pacientes<sup>(23,24)</sup>. Com a criação da equipe de Medicina Hospitalar e a disponibilidade permanente de médicos presentes no hospital, o gestor (a Secretaria Municipal de Saúde) passou a encaminhar para o Hospital Pompéia os pacientes mais graves, pois o pronto-atendimento desses pacientes era garantido pela equipe. O reflexo dessa postura pode ser observado por meio do aumento significativo da média do índice de comorbidades de Charlson, assim como do número de pacientes que necessitavam de cuidados intensivos.

Além disso, estudos brasileiros indicam que o índice de comorbidades de Charlson pode prever o risco de mortalidade no nosso meio<sup>(25-27)</sup>. Esse achado torna os resultados do presente estudo relevantes, uma vez que a mortalidade não foi maior nos

pacientes atendidos pela equipe de Medicina Hospitalar, mesmo tendo um índice de comorbidades de Charlson maior em relação aos pacientes atendidos pelo método tradicional. Ainda em relação à mortalidade dos pacientes, houve tendência à sua diminuição, entretanto, essa informação necessita de confirmação com novos estudos que avaliem a mortalidade de pacientes internados.

## CONCLUSÃO

Pode-se inferir que, dada a realidade de escassez de leitos no cenário do SUS no Brasil, iniciativas capazes de diminuir a média de permanência hospitalar, como a descrita no presente estudo, devem ser alvo de incentivo por parte dos gestores de saúde pública. Especial atenção deve ser dada para os resultados deste estudo, uma vez que a diminuição da média de permanência hospitalar foi observada a despeito da maior gravidade dos pacientes e sem impacto na taxa de reinternação.

## REFERÊNCIAS

1. Paim J, Travassos C, Bahia L, Almeida C, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(11):1778-97. Comment in: *Lancet*. 2011; 377(9779):1722-3; *Lancet*. 2011;377(9782):1984-6; *Lancet*. 2011; 377(9779):1724-5.
2. Silva ZP, Ribeiro MC, Barata RB, Almeida MF. [Sociodemographic profile and utilization patterns of the public healthcare system (SUS), 2003-2008]. *Ciênc Saúde Colet*. 2011; 16(9):3807-16. Portuguese.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Caderno de Informação da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos de saúde [Internet]. 2ª ed.rev. atual. Brasília DF; ANS; 2009. [citada 2013 Jun 27]. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/portal/upload/informacoess/caderno\\_informaca\\_03\\_2009.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/informacoess/caderno_informaca_03_2009.pdf)
4. Escorel S, Giovanella L, Magalhães de Mendonça MH, Senna MC. [The Family Health Program and the construction of a new model for primary care in Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(2):164-76. Portuguese.
5. Vecina Neto G, Malik AM. Tendências na assistência hospitalar. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12(4):825-39.
6. Wachter RM, Goldman L. The emerging role of “hospitalists” in the American health care system. *N Engl J Med*. 1996;335(7): 514-7.
7. Lindenauer PK, Rothberg MB, Pekow PS, Kenwood C, Benjamin EM, Auerbach AD. Outcomes of care by hospitalists, general internists, and family physicians. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2589-600. Comment in: *N Engl J Med*. 2008;358(16):1756-7; author reply 1757-8; *N Engl J Med*. 2008;358(16):1756; author reply 1757-8; *N Engl J Med*.

- 2008;358(16):1755-6; author reply 1757-8; *N Engl J Med*. 2007;357(25):2627-9.
8. Lopez L, Hicks LS, Cohen AP, McKean S, Weissman JS. Hospitalists and the quality of care in hospitals. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1389-94. Comment in: *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1351-2.
  9. Kuo YF, Sharma G, Freeman JL, Goodwin JS. Growth in the care of older patients by hospitalists in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1102-12. Comment in: *N Engl J Med*. 2009;360(26):2790; author reply 2790-1; *N Engl J Med*. 2009;360(11):1141-3; *N Engl J Med*. 2009;360(26):2789-90; author reply 2790-1.
  10. Auerbach AD, Wachter RM, Katz P, Showstack J, Baron RB, Goldman L. Implementation of a voluntary hospitalist service at a community teaching hospital: Improved clinical efficiency and patient outcomes. *Ann Intern Med*. 2002;137(11):859-65. Comment in: *Ann Intern Med*. 2003;139(8):703; *Ann Intern Med*. 2003;139(8):702; *Ann Intern Med*. 2003;139(1):76; author reply 76; *Ann Intern Med*. 2003;139(5 Pt 1):W69; *Ann Intern Med*. 2003;139(8):703; *Ann Intern Med*. 2002;137(11):930-1. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2002;137(11):I16.
  11. Society of Hospital Medicine. Society of Hospital Medicine releases results of the 2007-2008 survey on the state of hospital medicine movement [Internet]. Philadelphia; SHM; 2008 [cited 2012 Jun 21]. Available at: <http://www.hospitalmedicine.org/AM/Template.cfm?Section=Home&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&CONTENTID=18782>
  12. Hock Lee K, Yang Y, Soong Yang K, Chi Ong B, Seong Ng H. Bringing generalists into the hospital: outcomes of a family medicine hospitalist model in Singapore. *J Hosp Med*. 2011;6(3):115-21.
  13. Shu CC, Lin JW, Lin YF, Hsu NC, Ko WJ. Evaluating the Performance of a Hospitalist System in Taiwan: A Pioneer Study for Nationwide Health Insurance in Asia. *J Hosp Med*. 2011;6(7):378-82.
  14. Auerbach AD, Wachter RM, Cheng HQ, Maselli J, McDermott M, Vittinghoff E, et al. Comanagement of surgical patients between neurosurgeons and hospitalists. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):2004-10. Comment in: *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1965-6; *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1299; author reply 1299-1300.
  15. Wachter RM, Goldman L. The Hospitalist movement 5 years later. *JAMA*. 2002;287(4):487-94. Comment in: *JAMA*. 2002;287(16):2073-4; author reply 2075-6; *JAMA*. 2002;287(16):2073; author reply 2075-6; *JAMA*. 2002;287(16):2075; author reply 2075-6; *JAMA*. 2002;287(16):2074-5; author reply 2075-6; *JAMA*. 2002;287(16):2074; author reply 2075-6; *JAMA*. 2002;287(16):2073; author reply 2075-6.
  16. Peterson MC. A systematic review of outcomes and quality measures in adult patients cared for by hospitalists vs nonhospitalists. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):248-54.
  17. Kaboli PJ, Barnett MJ, Rosenthal GE. Associations with reduced length of stay and costs on an academic hospitalist service. *Am J Manag Care*. 2004;10(8):561-8.
  18. Palmer HC, Armistead NS, Elnicki DM, Halperin AK, Ogershok PR, Manivannan S, et al. The effect of a hospitalist service with nurse discharge planner on patient care in an academic teaching hospital. *Am J Med*. 2001;111(8):627-32.
  19. Lucif N Jr, Rocha JS. [Study of inequalities in hospital mortality using the Charlson comorbidity index]. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(6):1-6. Portuguese.
  20. Oltean S, Tatulesco D, Bondor C, Slavcovici A, Cismaru C, Lupse M, et al. Charlson's weighted index of comorbidities is useful in assessing the risk of death in septic patients. *J Crit Care*. 2012;27(2):370-5.
  21. Martins M. Use of comorbidity measures to predict the risk of death in Brazilian in-patients. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):448-56. Comment in: *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):216; author reply 216-8.
  22. Rachoïn JS, Skaf J, Cerceo E, Fitzpatrick E, Milcarek B, Kupersmith E, et al. The impact of hospitalists on length of stay and costs: systematic review and meta-analysis. *Am J Manag Care*. 2012;18(1):e23-30.
  23. Martins M, Travassos C, Carvalho de Noronha JC. [Hospital Information Systems as risk adjustment in performance indicators]. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(2):185-92. Portuguese.
  24. Cleves M, Sanchez N, Draheim M. Evaluation of two competing methods for calculating Charlson's comorbidity index when analyzing short-term mortality using administrative data. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):903-8.
  25. Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo Jr KR. The Charlson comorbidity index (CCI) for adjustment of hip fracture mortality in the elderly: analysis of the importance of recording secondary diagnoses. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(2):315-22.
  26. Martins M, Blais R, Miranda NN. [Evaluation of the Charlson comorbidity index among inpatients in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(3):643-52.
  27. Ramiarina RA, Ramiarina BL, Almeida RM, Pereira WC. Comorbidity adjustment index for the international classification of diseases, 10th revision. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):590-7.

# O trabalho do médico recém-formado em serviços de urgência

## *The work of recently graduated physicians in emergency services*

Maria Celeste Gonçalves Campos<sup>1</sup>, Maria Helena Senger<sup>1</sup>

Recebido da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A superlotação dos serviços de urgência, causada por vários fatores, associada ao fato de o médico que lá está ser, muitas vezes, um inexperiente recém-formado, transforma essa área numa das mais problemáticas do sistema de saúde brasileiro. Este estudo teve por objetivo quantificar e avaliar a inserção do médico recém-formado nos serviços de urgência em uma parcela de formandos em 2011 de uma escola privada. **MÉTODOS:** Foi utilizado um questionário estruturado e perguntado ao egresso se ele estava ou não cursando residência médica, se estava trabalhando em serviço de urgência (não vinculado à residência médica cursada), especificando-o (unidades de pronto atendimento, de emergência ou pré-hospitalar móvel), e se era público ou privado. **RESULTADOS:** Da turma de 101 ex-alunos, 50 responderam ao questionário. Destes, 31 (62,0%) estavam cursando residência médica e 19 (38,0%) não estavam. Trabalhavam em serviços de urgência 20 (64,5%) estudantes do primeiro grupo e 12 (63,2%) do segundo. Prevalceu a empregabilidade no setor privado. Não houve diferença significativa se o egresso estava cursando ou não residência médica. **CONCLUSÃO:** O trabalho em serviços de urgência mostrou ser opção relevante para os egressos, independentemente da residência médica. Isso reforça a importância do ensino/aprendizagem de urgências durante a graduação e aponta para a possível sobrecarga de trabalho durante a residência médica.

**Descritores:** Educação médica; Plantão médico; Recursos humanos em saúde; Residência médica; Sistema médico de emergência; Sistema único de saúde

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Emergency services overcrowding, due to a variety of factors, associated with the

fact that the physician in charge may often be an inexperienced recently graduated person, has turned this sector into one of the most problematic in Brazilian health system. This study aimed at quantifying and assessing the insertion of recently graduated physicians from a group of graduated students of year 2011 of a private institution in emergency services. **METHODS:** A structured questionnaire was used; graduates were asked whether they were attending medical residency, and to specify the type of emergency service (not connected to the medical residency attended) they were working at, if any (first care units, emergency units or mobile pre-hospital units), and whether public or private. **RESULTS:** Out of 101 former students, 50 answered the questionnaire. Out of these, 31 (62.0%) were attending medical residency and 19 (38.0%) were not. Twenty in the former group (64.5%) and 12 in the latter group have been working at emergency units. Jobs in the private sector prevailed. No significant difference was seen between graduates attending/not attending residency. **CONCLUSION:** Jobs at emergency services have proven to be a relevant option for graduates, regardless of the medical residency. This reinforces the importance of the teaching/learning of emergencies during graduation course and shows possible work overload during medical residency.

**Keywords:** Health manpower; Internship and residency; Emergency medical education; Medical system; Unified health system; After-hours care

### INTRODUÇÃO

O Conselho Federal de Medicina (CFM), em sua Resolução nº 1.451/95, de 10/3/1995, define os seguintes termos<sup>(1)</sup>:

- **urgência:** ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata;
- **emergência:** constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato.

No dicionário da língua portuguesa, a palavra “emergência” é relativa a emergir, ou seja, alguma coisa que não existia e que passa a existir. Dessa forma, qualquer queixa ou novo sintoma que o paciente passe a apresentar, desde uma virose respiratória a uma hemorragia digestiva, constitui-se como uma situação de emergência. A palavra “urgência”, por sua vez, significa algo que tem pressa, ou seja, que não pode esperar<sup>(1)</sup>.

Em virtude do grande número de dúvidas e discussões geradas por essas terminologias, o Ministério da Saúde (MS) passou a

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP, Brasil.

Data de submissão: 17/6/2013 – Data de aceite: 11/7/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Maria Celeste Gonçalves Campos  
Rua Dr. João Domingos de Moura, 206 – Jardim Residencial Tivoli Park  
CEP: 18048-155 – Sorocaba, SP, Brasil  
Tel.: 55 (15) 3224-4047 – E-mail: celestecampos@uol.com.br



adotar apenas o termo “urgência”, para todos os casos que necessitem de cuidados imediatos. Ainda nos locais de atendimento às urgências, estas deverão ser classificadas em níveis com o objetivo de priorizar os casos mais graves<sup>(1)</sup>.

A assistência à população brasileira, nos serviços de urgência, ao longo dos anos, ainda mostra um quadro bastante desfavorável. A superlotação desses serviços transforma essa área numa das mais problemáticas do sistema de saúde<sup>(2)</sup>. Múltiplos fatores concorrem para esse quadro.

Nos últimos anos, tem se constatado uma alta morbimortalidade relacionada às violências e a acidentes de trânsito até os 40 anos e, acima dessa faixa, uma alta morbimortalidade ligada às doenças do aparelho circulatório<sup>(2)</sup>.

Observa-se, nos dias atuais, um aumento na prevalência das doenças crônicas e neoplasias, em função das melhorias no sistema de saúde e do desenvolvimento contínuo das estratégias de tratamento. As intercorrências relacionadas a essas doenças são comuns e contribuem para um aumento na procura dos serviços de urgência pelos portadores dessas doenças<sup>(3)</sup>.

Outras situações frequentes nos serviços de urgência são os quadros álgicos, destacando-se os quadros de lombalgia e cefaleia. Acredita-se que, em alguma época da vida, 70 a 85% de todas as pessoas apresentarão, ao menos, um episódio de lombalgia<sup>(4,5)</sup>. Quanto à cefaleia, acredita-se que 80% da população apresentará esse sintoma numa dada fase da vida. Estima-se que 76% das mulheres e 57% dos homens tenham, ao menos, um episódio de cefaleia por mês<sup>(6)</sup>.

As doenças respiratórias ocupam posição de destaque entre as principais causas de internação no Sistema Único de Saúde (SUS). Estão cada vez mais frequentes em função do tabagismo, da poluição atmosférica, das condições ambientais inadequadas e baixo nível socioeconômico<sup>(7)</sup>.

Contribuem também para a sobrecarga nos serviços de urgência os agravos infecciosos sazonais, como os surtos de dengue e conjuntivite.

O governo brasileiro, diante da demanda crescente pelos serviços de urgência e próximo de sediar dois eventos do esporte mundial, tem trabalhado para ampliar e qualificar o acesso humanizado e integral aos usuários em situação de urgência, de forma ágil e oportuna. Com esse objetivo, pretende instituir a Rede Nacional de Atenção às Urgências<sup>(2)</sup>. Essa rede será constituída pelos seguintes componentes, que deverão ser implantados no período compreendido entre 2011 a 2018: Promoção, Prevenção e Vigilância à Saúde; Atenção Básica em Saúde; Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU 192) e suas Centrais de Regulação Médica de Urgências; Sala de Estabilização; Força Nacional de Saúde; Unidades de Pronto Atendimento (UPA 24h) e o conjunto de Serviços 24 horas não hospitalares; Componente Hospitalar e Componente Atenção Domiciliar<sup>(2)</sup>.

As UPA são estruturas de complexidade intermediária entre as Unidades Básicas de Saúde (UBS) e os prontos-socorros dos hospitais terciários. Podem ser construídas em cidades com população acima de 50 mil habitantes e devem ter a retaguarda do SAMU. Os outros serviços de urgência 24 horas são formados por policlínica; pronto atendimento (PA); pronto-socorro especializado; pronto-socorro geral e unidades mistas<sup>(2)</sup>.

A Rede Nacional de Atenção às Urgências pressupõe que todas as portas de entrada do SUS deverão se preparar para o atendimento de urgência. Os casos mais complexos deverão ser transferidos, de forma responsável e organizada, para outros serviços. Em todos os pontos de atenção, devem-se priorizar as linhas de cuidado cardiovascular, cerebrovascular e traumatológico<sup>(2)</sup>.

Uma pesquisa divulgada pelo CFM em 2004, com a participação de 14.405 médicos, revelou que a atividade em plantão é exercida pela maioria dos médicos brasileiros (51,8%). Na Região Sudeste, estes totalizam 48,7% e se trata de uma atividade comum entre os mais jovens: 42,0% fazem plantão há menos de 5 anos; 24,9% por 6 a 10 anos; 23,8% por 11 a 20 anos; 8,6% por 21 a 30 anos; 0,6% por 31 a 40 anos e 0,1% por 41 ou mais. Mais da metade dos médicos (55,8%) referiu trabalhar em plantões por 12 a 24 horas semanais. No Estado de São Paulo, 48,1% dos médicos trabalham em regime de plantão e 42,2% desse contingente exerce a atividade há menos de 5 anos; 54,5% referiram trabalhar por 12 a 24 horas semanais<sup>(8)</sup>.

De acordo com o II Fórum da Federação Nacional dos Médicos (FENAM) sobre Educação Médica (Brasília, junho de 2010), o setor de Urgência e Emergência é uma das principais formas de trabalho médico no setor público. O profissional que lá está é, muitas vezes, um médico formado recentemente, com todas as dúvidas e inseguranças que o aprendizado do seu curso, recém-finalizado, pode lhe trazer. Assim, a necessidade de formação médica de maior qualidade, com treinamentos mais específicos na área, foi unanimidade entre os debatedores<sup>(9)</sup>.

A presença de profissionais sem preparo adequado prejudica o processo de assistência em todos os níveis de atenção do SUS. Como consequência, tem-se uma redução da resolutividade e ineficácia das práticas, com intensificação dos encaminhamentos desnecessários e inadequados a outros profissionais e serviços. Isso causa um grande ônus para os usuários e contribui para a não desejada reputação de um SUS ineficiente. Além disso, gera sobrecarga nos setores de atendimento às urgências e emergências<sup>(10)</sup>.

As Diretrizes Curriculares Nacionais para o ensino de Medicina recomendam o desenvolvimento curricular voltado para as necessidades de saúde dos indivíduos e das populações, referidas pelo usuário e identificadas pelo setor de saúde. Sugerem que o aluno seja inserido precocemente em atividades práticas relevantes para sua futura vida profissional e que seja capacitado para o atendimento inicial das urgências e emergências em todas as fases do ciclo biológico<sup>(11)</sup>.

A Emergência Médica, no Brasil, é considerada uma área de atuação, vinculada à área básica da Clínica Médica. Seu reconhecimento como especialidade tem ocasionado divergências de opiniões nas sociedades médicas. Independentemente disso, é inegável a importância da Emergência na prática diária da medicina, o que torna imprescindível a formação de profissionais capacitados em emergência durante a graduação médica<sup>(3)</sup>.

É por contexto e pelos motivos apontados anteriormente que entendemos a importância em analisar a inserção de recém-egressos de um curso de medicina em serviços de urgência, de modo a gerar dados quantitativos preliminares para uma proposta futura de intervenção educacional.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório com abordagem quantitativa. Os 101 ex-alunos graduados em 2011, no curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (FCMS) de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP) foram informados sobre a pesquisa.

A todos eles, foi aplicado um questionário (impresso ou por via eletrônica, por meio do *Survey Monkey*), breve e de preenchimento rápido, que avaliou: se o ex-aluno estava cursando ou não residência médica (RM) e se estava trabalhando em serviços de urgência não incluídos em seu programa de residência (caso o estivesse cursando). A seguir, foi pedido para que ele especificasse em qual tipo de serviço vem atuando como plantonista, dentre das seguintes opções: unidade de emergência (UE) do Serviço Público, PA do Serviço Público, UE do Serviço Privado, PA do Serviço Privado e SAMU.

Foi garantido o anonimato dos respondentes, de modo a se preservar a privacidade dos participantes na pesquisa.

Os questionários foram aplicados nos meses de abril, maio e junho de 2012. As respostas foram analisadas quanto à sua frequência. O teste estatístico qui-quadrado foi usado para a interpretação dos dados e o valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCMS/PUC-SP (SISNEP: 0115.0.154.000-11). Os participantes que responderam ao questionário impresso assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os que responderam por via eletrônica receberam uma carta-convite especificando que a resposta ao questionário implicaria na autorização para o uso dos dados coletados.

## RESULTADOS

A FCMS de Sorocaba formou, em 2011, sua LVI turma de médicos, composta por 101 alunos. Todos foram informados da pesquisa por meio de *e-mail* ou contato direto. Aproximadamente metade dos alunos formados em 2011 ( $n=50$ ; 49,5%) respondeu aos questionários. Destes, 31 (62,0%) estavam matriculados em programa de RM e 19 (38,0%) não estavam matriculados. Dentre aqueles cursando RM, 20 (64,5%) estavam trabalhando em serviços de urgência não vinculados ao seu programa de residência. Dos que não estavam cursando a residência, 12 (63,2%) trabalhavam como plantonistas em serviços de urgência (Tabela 1).

A análise dos dados se deu por meio do teste qui-quadrado e não mostrou diferença ( $p=0,83$ ) entre os grupos de médicos cursando ou não residência, quando comparados em relação à atuação em serviços de urgência.

No grupo dos residentes, alguns referiram trabalhar em mais de um local, resultando em 26 postos de trabalho ocupados por 20 médicos residentes. No grupo que não estavam cursando residência, todos referiram trabalhar em apenas um local (Tabela 2). Para realização dos plantões (Tabela 2), tanto por residentes como por não residentes, o PA representou o posto de trabalho mais frequentemente citado ( $n=26$ ; 68,4% dos 38 postos ocupados), porém sem significância estatística ( $p=0,81$ ), quando com-

**Tabela 1.** Médicos recém-formados, cursando ou não residência médica, segundo a atuação profissional em serviços de urgência não vinculados aos programas de residência

Grupos	Total n (%)	Trabalho em serviços de urgência	
		Sim n (%)	Não n (%)
Cursando residência	31 (62,0)	20 (64,5)	11 (35,5)
Não cursando residência	19 (38,0)	12 (63,5)	7 (36,8)
Total de respondentes	50*	32	18

\* 49,5% dos formandos de 2011.

**Tabela 2.** Distribuição dos médicos em relação aos postos de trabalho ocupados em serviços de urgência

		Cursando residência n (%)	Não cursando residência n (%)	Total n (%)
Respondentes		20	12	32
PA n=26 (68,4%)	Serviço privado	12(46,1)	5(41,7)	17(44,7)
	Serviço público	5(19,2)	4(33,3)	9(23,7)
UE n=11 (29,0%)	Serviço privado	4(15,4)	2(16,7)	6(15,8)
	Serviço público	4(15,4)	1(8,3)	5(13,2)
SAMU		1(3,8)	0	1(2,6)
Postos de trabalho ocupados		26	12	38

PA: pronto atendimento; UE: unidade de emergência; SAMU: serviço de atendimento móvel de urgência.

parado com as UE e SAMU. Além disso, a maioria dos postos de trabalho ocupados pertence a empresas privadas ( $n=23$ ; 60,5% dos 38 postos), mas essa preferência pelo serviço privado não é estatisticamente significativa ( $p=0,85$ ).

## DISCUSSÃO

De um universo de 101 egressos de 2011 da FCMS de Sorocaba-/PUC-SP, a pesquisa coletou dados de 50 ex-alunos (49,5%) e mostrou que 64,0% (32 de 50) deles trabalhavam em serviços de urgência (não integrantes de programas de RM), mais frequentemente privados, não diferindo se o médico era residente ou não.

O número de respondentes pode ser considerado como relevante possivelmente por conta da facilidade que o meio eletrônico proporcionou, tanto para a divulgação como para a aplicação dos questionários. Pesquisa realizada com egressos da Faculdade de Medicina do ABC, em 2006, por meio de questionários enviados pelo correio, obteve 152 (23,4%) respostas em universo de 800 pesquisados<sup>(12)</sup>. Outra pesquisa com egressos da Universidade Luterana Brasileira, em 2007, mostrou que, dos 249 questionários enviados, 69 (32,10%) retornaram preenchidos<sup>(13)</sup>.

Um número maior de pesquisados talvez pudesse mostrar um comportamento diferente do que foi aqui obtido ou mesmo reforçá-lo. No entanto, o dado de que 32 ex-alunos (31,7% dos recém-formados em 2011) atuavam em serviços de urgência alguns meses após sua formatura mostra que cerca de um terço da turma (e 64,0% dos ex-alunos respondentes) optou por trabalhar nessa modalidade, independentemente de cursarem ou não programas de RM. Esse dado concreto aponta e revela a importância das reais necessidades de aprendizagem dos alunos durante sua formação e dos currículos médicos se voltarem para a formação adequada quanto ao atendimento das urgências, ainda mais com o cenário anteriormente descrito, com relação às demandas e às políticas governamentais.

O recém-formado encontra as portas abertas para atuar nos serviços de urgência e acaba sendo facilmente inserido nesse tipo de trabalho, especialmente nos de origem privada, nos quais o processo seletivo nem sempre requer concursos públicos. O *site* do Sindicato dos Médicos do Estado de São Paulo anunciava, em 15 de setembro de 2012, 198 vagas para médicos em serviços de urgência, na capital e interior do Estado. A maioria delas era em PA e em nenhum dos anúncios se exigia experiência prévia<sup>(14)</sup>.

O curso de Medicina é longo e caro. Mesmo para os alunos que frequentam escolas públicas, os gastos com livros, congressos, cursos extracurriculares, entre outros, costumam ser altos. Outros ex-alunos têm o compromisso de quitar a dívida com o programa Fundo de Financiamento Estudantil (FIES), programa do Ministério da Educação; e novos compromissos financeiros costumam ser adicionados aos prévios quanto à subsistência, após a formatura<sup>(15)</sup>. Tais apelos para um maior aporte financeiro contribuem para a opção por uma maior jornada de trabalho, fato preocupante especialmente entre os residentes, que se comportaram igualmente aos não residentes com relação ao trabalho em urgências.

Além disso, alguns residentes declararam trabalhar em mais de um posto de trabalho. A carga horária oficial de um programa de residência é de 60 horas semanais. A bolsa recebida pelos médicos residentes da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que financia a maior parte dos salários e dos programas de residência do Estado, incluindo o da FCMS, é de R\$2.384,82<sup>(16)</sup>. Os plantões extrarresidência propiciam um aumento dos rendimentos, embora o vínculo de trabalho seja informal. A remuneração média é de aproximadamente R\$800,00 por plantões de 12 horas<sup>(14)</sup>. É difícil, para o residente, encontrar outra forma de trabalho, além dos plantões, em função da carga horária da residência, restando o horário noturno e de finais de semana para essa atividade. Ou seja, o ônus dessa sobrecarga de trabalho recai sobre seus supostos horários destinados ao descanso ou ao estudo.

Numa pesquisa realizada com 136 médicos residentes do Hospital Evangélico de Curitiba, com carga horária média de trabalho semanal de 66 horas, sem computar os plantões extracurriculares, identificaram-se altos índices de sonolência diurna e *burnout*, além da percepção de baixa Qualidade de Vida. O *burnout* é uma síndrome caracterizada por despersonalização, exaustão emocional e baixa realização pessoal, levando ao baixo

desempenho profissional<sup>(17)</sup>. Os autores citam diversos fatores estressores próprios da RM como agentes dessas alterações: aumento da responsabilidade profissional, cobrança de preceptores e pacientes, e longas jornadas de trabalho. Essas últimas estão associadas a pouco tempo para descanso, privação do sono e diminuição do tempo para vida social, amigos, família e lazer<sup>(17)</sup>.

Em outra pesquisa, realizada pelo CREMESP, com 400 médicos, em 2007, 30% dos pesquisados afirmaram trabalhar mais que 60 horas por semana. Dentro desse grupo, 52% tinham até 29 anos de idade. Os jovens médicos que estão matriculados nos programas de residência contribuem com essa casuística<sup>(18)</sup>.

Por outro lado, o recém-formado sem acesso à residência tem, além dos plantões, outras opções de trabalho e em outros horários, como atividades em ambulatórios, podendo levá-los a obter salários de duas a três vezes maiores que o dos médicos residentes<sup>(15)</sup>. Este pode ser um fator desencorajador à opção pela RM.

O trabalho em serviço privado, em detrimento do serviço público, ocorre devido à maior oferta de trabalho no primeiro setor. Atualmente, no Estado de São Paulo, 44,5% da população está coberta pelos planos de saúde. Isso resulta em 114.990 postos de trabalho no serviço privado, contra 69.181 no serviço público. No país, são 354.536 postos no serviço privado e 281.181 no serviço público. Assim, o setor privado acaba, obrigatoriamente, por absorver mais profissionais<sup>(19)</sup>. Não foi objeto deste estudo especular sobre as diferenças de remuneração e de direitos trabalhistas entre os setores público e privado, mas o dado de que, em nossa amostra, os médicos que não cursam RM optaram, em sua maioria, por trabalhar nos serviços privados nos faz supor algumas hipóteses, que podem influenciar, isoladamente ou em conjunto, nessa decisão: 1. persistência nos seus estudos, visando aos futuros exames de residência; 2. remuneração mais interessante do serviço privado naquele momento, geradora de interesse imediato; 3. os planos de carreira e progressão a médio e longo prazo, ainda incipientes no setor público, e mesmo os direitos trabalhistas não causam impacto nesse período da vida profissional dos recém-formados.

O período de aplicação dos questionários (abril, maio e junho), poucos meses após a formatura em novembro de 2011, mostrou que a inserção do recém-formado no serviço de urgência é precoce. É necessário, portanto, que o jovem médico esteja bem preparado para atuar nessa área. Mesmo que a Medicina de Urgência seja classificada como especialidade médica no Brasil (polêmica que também não foi objeto deste estudo), ainda cabe à escola médica definir um currículo para o ensino-aprendizagem das urgências e encontrar a melhor maneira de desenvolvê-lo. No entanto, nos parece claro que tal processo deva ocorrer desde os anos iniciais da graduação, usando recursos como treinamento em primeiros socorros, nos laboratórios de habilidades, de simulação e, no internato, dos cenários de prática nos níveis secundário e terciário para prática no atendimento de urgências<sup>(3)</sup>.

## CONCLUSÃO

Espera-se que todo médico, independentemente da especialidade escolhida e do local de trabalho, saiba atuar frente a uma

situação de urgência. O Ministério da Saúde, ao colocar que todas as portas do Sistema Único de Saúde devem estar aptas a prestar um atendimento de urgência, reforça essa necessidade<sup>(2)</sup>. Diante disso e da inserção precoce do jovem médico em serviços de urgência, comprovada em nosso estudo, há a necessidade de se analisar como garantir sua adequada formação durante a graduação neste tópico tão relevante.

O fato do trabalho não diferir se o médico está cursando ou não residência sugere que a atividade dos médicos residentes em plantões extracurriculares precisa ser mais bem avaliada. É de se supor que isso resulte em excesso de trabalho e em diminuição da Qualidade de Vida, podendo comprometer o aprendizado e o desempenho do recém-formado, nesse importante momento de sua formação médica.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Regulação médica das urgências. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 1.600, de 7 de julho de 2011. Reformula a Política Nacional de Atenção às Urgências e institui a Rede de Atenção às Urgências no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 jul. 2011. p. 69.
3. Pazin Filho A, Scarpelini S. Medicina de emergência na FMRP-USP: Você pode fugir, mas não há como se esconder! Medicina (Ribeirão Preto). 2010;43(4):432-43.
4. Silva MC, Fassa AG, Valle NC. Dor lombar crônica em uma população adulta no Sul do Brasil. Cad Saúde Pública. 2004; 20(2):377-85.
5. Camargo Neto AC, Motta CM, Senger MH, Martinez JE. Recomendações para abordagem de dor musculoesquelética crônica em unidades básicas de saúde. Rev Bras Clin Med. 2010; 8(5):428-33.
6. Evangelista RA. Avaliação da qualidade de vida das mulheres que apresentam cefaleia [tese]. Ribeirão Preto SP; 2007. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
7. Fonseca FR, Vasconcelos CH. Estudo da distribuição de doenças respiratórias no estado de Santa Catarina, Brasil. Cad Saúde Colet. 2011;19(4):454-60.
8. O Médico e o Seu trabalho: Resultados da região sudeste e seus estados. Coordenação de Mauro Brandão Carneiro, Valdiney Veloso Gouveia e Eliane de Souza. Brasília (DF): Conselho Federal de Medicina; 2004.
9. II Fórum Nacional FENAM Sobre Educação Médica. Brasília, Junho de 2010.
10. Amoretti RA. Educação médica diante das necessidades sociais em saúde. Rev Bras Educ Med. 2005;29(2):136-46.
11. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução nº. 4, de 7 de novembro de 2001. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Diário Oficial da União. Brasília (DF), 9 nov. 2001; Seção 1, p.38.
12. Castellanos ME, Silveira AF, Martins LC, Nascimento VB, Silva CS, Bortolotte FH, et al. Perfil dos egressos da Faculdade de Medicina do ABC: o que eles pensam sobre atenção primária em saúde? Arq Bras Ciên Saúde. 2009;34(2):71-9.
13. Caovilla F, Leitzke L, Menezes HS, Martinez PF. Perfil do médico egresso do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra). Revista AMRIGS. 2008;52(2) 103-9.
14. SIMESP. Sindicato dos Médicos de São Paulo. Banco de empregos médicos. São Paulo: SISMEP; sd. [citado 2012 Set 14]. Disponível em <<http://www.bem.org.br>>.
15. Feitosa-Filho GS, Loureiro CM, Almeida NR, Mascarenhas VN, Camurugy TC, Magalhães LB. Razões alegadas por médicos recém-formados em Salvador/BA em 2010 para não prestarem o concurso de residência médica. Rev Bras Clin Med. 2012;10(2):92-4.
16. Residência Médica. Jornal do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, São Paulo, agosto de 2011.
17. Asaiag PE, Perotta B, Martins MA, Tempski P. Avaliação da qualidade de vida, sonolência diurna e burnout em médicos residentes. Rev Bras Educ Med. 2010;34(3)422-9.
18. O trabalho do médico no Estado de São Paulo. Jornal do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, São Paulo, novembro de 2007.
19. Demografia médica no Brasil: dados gerais e descrições de desigualdades. Coordenação: Mário Scheffer; Aureliano Biancarelli e Alex Cassenote. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e Conselho Federal de Medicina, 2011.

# Gastric ulcer perforation credited to paracoccidioidomycosis. Case report with autopsy

## Úlcera gástrica perfurada por paracoccidioidomicose. Relato de caso com necrópsia

Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda<sup>1</sup>, Rafael Fantelli Stelini<sup>2</sup>, Pompeu Tomé Ribeiro de Campos<sup>1</sup>, Carlos Osvaldo Teixeira<sup>1</sup>, Maria Aparecida Barone Teixeira<sup>2</sup>

Study carried out at Grupo de Estudo em Correlação Anatomoclínica of Hospital e Maternidade Celso Pierro of Faculdade de Medicina of the Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

### ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis or South American blastomycosis is an endemic disease that occurs predominantly in rural South America, caused by a thermo-dimorphic fungus named *Paracoccidioides brasiliensis*. Its epidemiologic importance relates to its characteristics of transmissibility, susceptibility and morbidity, in addition to its high cost due to prolonged medical monitoring. It has a polymorphism in the description, explained by absent or nonspecific initial symptoms such as night sweats, weight loss or fever, and later symptoms according to its location of involvement. The objective of this study was to report a case of uncommon presentation of this pathology. The case report is the autopsy of a 74-year-old, white, female patient with predominant manifestation in the gastrointestinal tract originating from paracoccidioidomycosis, and complicated by one of the gastric ulcers perforation. This is an unusual presentation, and reports of gastric ulcer perforation credited to this agent were not found in the literature.

**Keywords:** Autopsy; Paracoccidioidomycosis; Stomach ulcer; Peptic ulcer; Peptic ulcer perforation; Case reports

### RESUMO

Paracoccidioidomicose ou blastomycose Sul Americana é uma enfermidade endêmica rural que ocorre predominantemente na América Latina, tendo como etiologia o fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Sua importância epidemiológica

está nas características de transmissibilidade, suscetibilidade e morbidade dos casos, além de seu alto custo, devido ao acompanhamento médico prolongado. É uma doença cujos sintomas iniciais são ausentes ou inespecíficos como sudorese noturna, emagrecimento ou febre, diferente dos sintomas tardios, que acontecem conforme sua localização de acometimento, o que justifica o polimorfismo em sua descrição. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de apresentação incomum dessa doença. Caso clínico com necrópsia de paciente do gênero feminino, 74 anos, branca, com manifestações clínicas predominantes no trato gastrointestinal provenientes de paracoccidioidomicose complicada pela perfuração de uma das úlceras gástricas. Trata-se de uma apresentação incomum e não foram encontrados relatos na literatura de perfuração de úlcera gástrica creditada a esse agente.

**Descritores:** Autópsia; Paracoccidioidomicose; Úlcera gástrica; Úlcera péptica perfurada; Relatos de casos

### INTRODUCTION

Paracoccidioidomycosis or South American blastomycosis is caused by the thermally dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*, usually after being inhaled in an esporulated form<sup>(1-4)</sup>, being swallowed after contact with contaminated object or food<sup>(3,5)</sup>, or rarely by inoculation thru transcutaneous trauma<sup>(2,4)</sup>.

It affects Latin America, however, most recently won global importance due to the higher possibility of transmission: settlements, fast shipping, and increasing numbers of immunocompromised (mainly due to the acquired immunodeficiency syndrome – Aids) who are more susceptible to infections and reactivations. Accordingly, there is an increasing number of reported cases of this disease in other locations than those expected<sup>(5-8)</sup>, and today, in Brazil, it represents the highest mortality rate among the systemic mycoses, with the value of 1.45 cases inhabitants per million<sup>(4,7)</sup>.

It mainly affects the age group from third to fifty decades with a ratio male: female adult 15:1<sup>(3,4,9)</sup>, since estrogen confers protection to women<sup>(1,3,10)</sup>. The main risk factor for infection by the fungus is the management of soil and contaminated objects, as well as alcoholism, smoking and low immunity situations<sup>(1,3,4,7,9)</sup>.

After infection, the patients are asymptomatic or have nonspecific symptoms such as night sweats, weight loss and

1. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

2. Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

Received on: May 21, 2013 – Accepted on: Sep 13, 2013

Conflict of interest: none.

#### Correspondence address:

Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda  
Rua Espírito Santo, 1.136 – Cerâmica  
Zip Code: 09530-701 – São Caetano do Sul, SP, Brazil  
Phone.: 55 (19) 9341-5399 – E-mail: mbellaguardasepulveda@yahoo.com.br

fever. However, with the evolution of the disease, the patient begin to show signs and symptoms of possible specific sites affected<sup>(2,4,11)</sup>, explaining the polymorphism of the disease. The main organs affected are the lungs and oral cavity, thus, the patient experiences the symptoms of pulmonary infection, followed by painful oral ulcer feature that does not improve spontaneously. However, there is also the possibility that the patient remain asymptomatic<sup>(4)</sup>.

Paracoccidioidomycosis was classified into three clinical forms: the regressive form, characterized as a benign disease with mild symptoms and spontaneous regression even without treatment; the progressive form, which shows progress in clinical; and the latent form characterized by clinical manifestations caused by scarring. The progressive form shows a subdivision based on the evolution period and may be acute or subacute (juvenile type), or chronic (adult type). The first one is characterized by the evolution of the primary complex for systemic disease with predominant involvement of the mononuclear phagocyte system. The second presents reactivation of latent focus even years after its formation, with predominant pulmonary involvement. Regarding severity, acute form can be mild or severe and chronic form can be mild, moderate or severe<sup>(11,12)</sup>.

The primary involvement usually occurs in the lungs, from where it is drained to hilar lymph nodes forming a primary complex similar to the tuberculosis<sup>(13)</sup>. The disease may regress, resulting in the healing process or latent focus (with viable microorganisms), or move up spreading for the organism thru blood and/or lymphatic circulation<sup>(2-4,12)</sup>. Once present in abdominal lymph nodes, it gains the potential to spread thru the lymphatic retrograde circulation until gastrointestinal tract, and may thus reach stomach<sup>(3,5,12,14,15)</sup>. Involvement of the gastrointestinal tract is increasingly seen in exams as radiological or endoscopic, or necropsies, which has an incidence of 2.7 to 28.4%<sup>(13)</sup> presenting portion ileocecal as the most affected<sup>(3,5,12,16)</sup>. However, it is uncommon, even in patients with Aids or immunocompetent, especially in the proximal gastrointestinal tract portion<sup>(5,12,17,18)</sup>. The stomach involvement may be presented as infiltrative, vegetating, ulcerate<sup>(9)</sup> and/or erosive lesion<sup>(8)</sup>.

## CASE REPORT

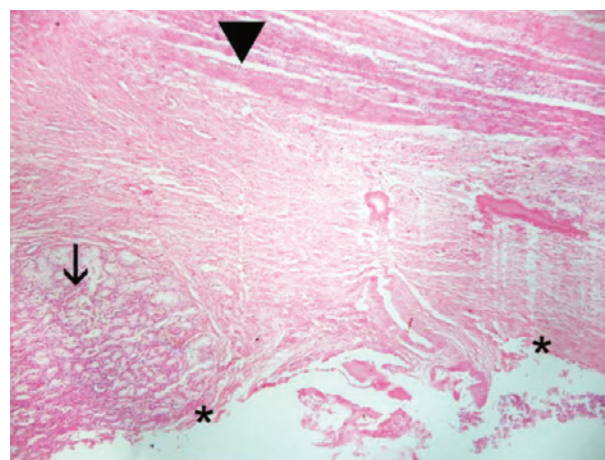
Female patient, 74 years old, white, from Botelho, Minas Gerais, Brazil, ex-smokers and ex-alcoholic, was accompanied in Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP) of Pontificia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) 4 years ago by rheumatic heart disease, chronic diarrhea and macrocytic anemia. She presented epigastric pain episodes, having been submitted to an esophagogastroduodenoscopy about 2 months before death. The exam demonstrated erosive gastritis in the antrum, no ulcers, and urease test for *Helicobacter pylori* positive. Biopsy was not performed, but the patient showed clinical improvement after specific treatment.

In the last ambulatory visit, a month before death, she presented, at oroscopy and rhinoscopy, shallow ulcers well defined, clean background, with raised edges and no redness around, measuring 2.5cm 1.0cm in diameter, localized in the

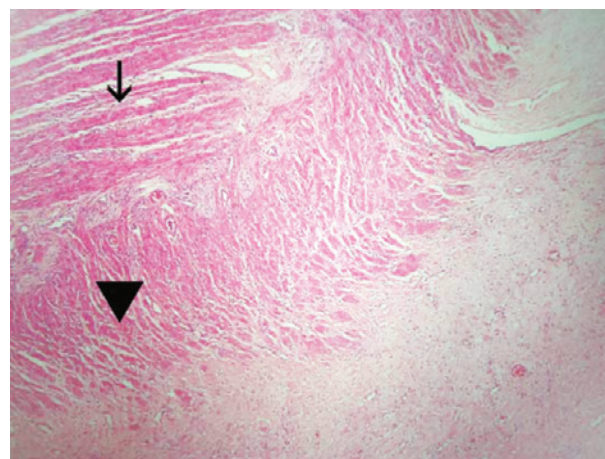
nose, lip and palate, accompanied by cervical lymphadenopathy, being requested the dermatology review and histological examination. Before performing these procedures, the patient developed worsening abdominal pain accompanied by bloating, poor general condition and acute respiratory failure, going into septic shock and death. It was hypothesized and suggested a research for Aids or other immunosuppressive disease, but there was no time for its accomplishment.

The autopsy revealed pre-pyloric ulcer perforated, whose histology showed granulomatous inflammation with the presence of *P. brasiliensis*. (Figures 1-4).

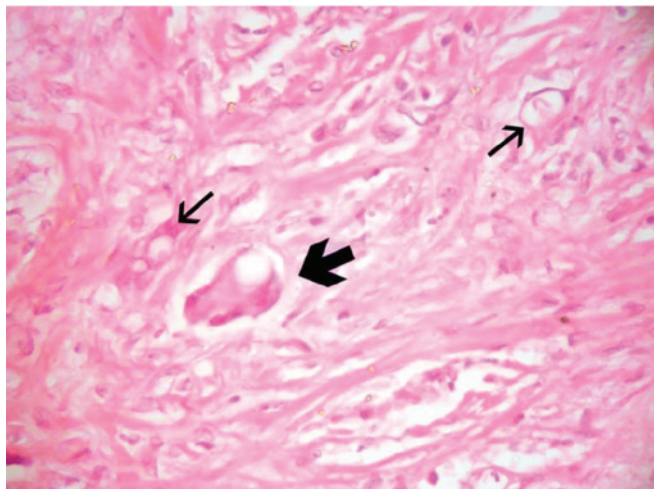
Almost all organs examined had lesions and/or yeast form fungal structures: skin, liver, spleen, pancreas, intestines, adrenals, kidneys, gall bladder and lymph nodes, except for the lungs and thyroid, where fungus was not found in several fragments analyzed.



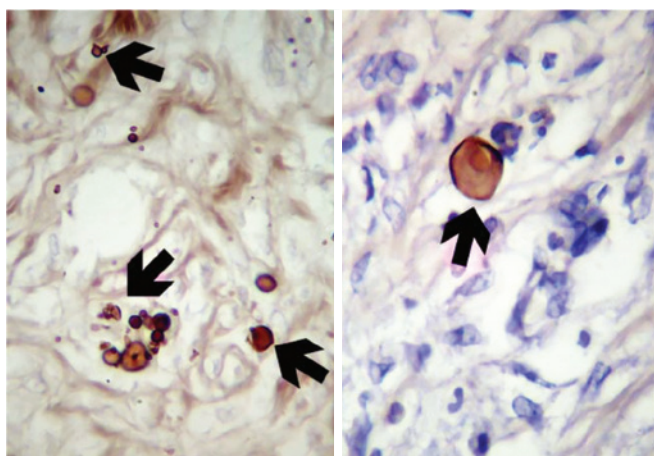
**Figure 1.** Region demonstrating pre-pyloric ulcer (\*), with no mucosal changes (→), thickening of submucosa and longitudinal muscle layer preserved (↓). Hematoxylin and eosin, original magnification 40x



**Figure 2.** Demonstrating longitudinal muscles (→), transverse muscles (\*), and thickening of serosa. Hematoxylin and eosin, original magnification 40x



**Figure 3.** Demonstrating giantocytes phagocytosing fungus (↩), and other fungi isolated (→) Hematoxylin and eosin, original magnification 400x



**Figure 4.** Demonstrating *Paracoccidioides brasiliensis* (→). Grocott, original magnification 400x.

## DISCUSSION

This case can be considered as a severe form of paracoccidioidomycosis due to overall poor health and nutritional status of the patient, the type of lymph node tumor (>2.0cm) and the cutaneous and clinical involvement of other organs<sup>(11)</sup>, including stomach, in the form of an ulcer. This is a rare case of gastric ulcer with perforation related to *P. brasiliensis*, with histological confirmation of the lesion and systemic contamination of the organs mentioned.

Regarding the type of involvement, this case should probably be chronic because of the possible relationship between episodes of diarrhea and anemia macrocytic, both long-standing involvement of the gastrointestinal tract and its lymphatic noted at autopsy, the history of alcoholism and the patient age. Nevertheless, the possibility of the acute form on it cannot be excluded, which, in this case, would be characterized

by the involvement of the mononuclear phagocyte system and gastrointestinal tract, as well as the absence of pulmonary lesions<sup>(11,14)</sup>.

The fact of not having pulmonary involvement is unusual in the chronic form<sup>(11)</sup> but does not exclude, absolutely, the possibility of pulmonary involvement discreet, not evidenced by research methods both pre and post-mortem. During a clinical study conducted at the Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, of 270 patients with pulmonary lesions credited to the fungus, 60 of them had respiratory symptoms. This feature of the clinical presentation may be explained by the location predominantly interstitial lesions<sup>(9)</sup>.

Because the patient did not show clinical signs suggestive of pulmonary paracoccidioidomycosis, plus her age outside the range of the highest incidence of this disease and the absence of other findings, there was a devaluation of this diagnosis at first, which would have been paramount to the favorable resolution of the case, until the patient presents with oral and nasal mucosa ulcer, cervical lymph node, and on this occasion follows rapidly to death after gastric ulcer perforation and subsequent peritonitis. It is noteworthy that in this case, although this disease occurs predominantly in men, the fact that the patient was a woman not alienate the diagnosis, since she was an post-menopausal woman with estrogen levels decreased. Furthermore, although the HIV serology has not been performed, it should be understood that cannot be infer a virus contamination based on the severity presentation, since gastrointestinal involvement is rare also in HIV positive patients and, when manifested, appears in acute form<sup>(18)</sup>.

Gastric involvement may be due to hematogenous spread directly and/or reflux of lymph from abdominal lymph nodes previously infected thru blood and/or lymphatic<sup>(2,3,14,15)</sup>. Other possibilities, less accepted, are by swallowing continuous secretions from the upper digestive tract and/or respiratory contaminated with microorganisms, or for retrograde flow of digestive secretions, since the patient had longstanding intestinal complaints<sup>(2,3,5)</sup>.

In cases in the literature about gastric involvement by *P. brasiliensis*, there was anatomical and functional changes of the stomach itself. The influence of these factors to the spread of the fungus is unknown, but as in the cases reviewed, the patient presented ulcer after a functional alteration of the organ, from the specific treatment for gastritis, which would reduce the concentration of hydrogen ions in the stomach<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSION

In this report, the post-mortem examination revealed one of the probable causes of the abdominal pain: a gastric ulcer, that was not visualized at esophagogastroduodenoscopy performed 2 months prior to death, with chronic inflammation containing yeast. However, we cannot conclude whether the patient developed a peptic ulcer that, in a second moment, was contaminated by yeasts leading to local inflammatory process described above, or it was primarily the presence of yeasts triggering such injury or, if they occurred simultaneously.

Furthermore, the autopsy allowed the realization of a loosely described involvement in paracoccidioidomycosis, which is the stomach, in a presentation even more unusual as it evolved with ulcer perforation. This fact, as well as helping demonstrate the great variability of presentation of this disease, also calls attention to the possibility of this diagnosis in similar cases.

## REFERENCES

- Martinez R. Blastomicose Sul-Americana – Etioepidemiologia e ecologia. In: Veronesi R. & Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. Atheneu: São Paulo; 2004. p. 1101-3.
- Ferreira MS. Blastomicose Sul-Americana – imunopatogênese e patologia. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. Atheneu: São Paulo; 2004. p.1103-7.
- Bravo EA, Zegarra AJ, Piscoya A, Pinto JL, de Los Rios RE, Prochazka RA, et al. Chronic diarrhea and pancolitis caused by paracoccidioidomycosis: a case report. *Case Rep Med.* 2010;30(4). doi:10.1155/2010/140505
- Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho Fde Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. [Guidelines in paracoccidioidomycosis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297-310. Portuguese.
- Gabellini Gde C, Martinez R, Ejima FH, Saldanha JC, Módena JL, Velludo MA, et al. [Gastric paracoccidioidomycosis. A case report and considerations on the pathogenesis of this disease]. *Arq Gastroenterol.* 1992;29(4):147-52. Portuguese.
- Kamei K, Sano A, Kikuchi K, Makimura K, Niimi M, Suzuki K, et al. The trend of imported mycoses in Japan. *J Infect Chemother.* 2003;9(1):16-20.
- Martinez R, Meneghelli UG, Dantas RO, Fiorillo AM. [Gastrointestinal involvement in South American blastomycosis (paracoccidioidomycosis). I. Clinical, radiological and histopathological study]. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1979;25(1):31-4. Portuguese.
- Onda H, Komine M, Murata S, Ohtsuki M. Letter: Imported paracoccidioidomycosis in Japan. *Dermatol Online J.* 2011;17(12):11.
- Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, et al. [Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):455-9. Portuguese.
- Salazar ME, Restrepo A, Stevens DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immun.* 1988;56(3):711-3.
- Mendes RP. Blastomicose Sul-Americana – quadro clínico. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. Atheneu: São Paulo; 2004. p. 1107-18.
- Martinez R, Módena JL, Barbieri-Neto J, Fiorillo AM. [Endoscopic evaluation of the involvement of the esophagus, stomach and duodenum in human paracoccidioidomycosis]. *Arq Gastroenterol.* 1986;23(1):21-5. Portuguese.
- Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CF. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 1979;67(2):115-8.
- Brunaldi MO, Rezende RE, Zucoloto S, Garcia SB, Módena JL, Machado AA. Co-infection with paracoccidioidomycosis and human immunodeficiency virus: report of a case with esophageal involvement. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(6):1099-101.
- Fonseca LC, Mignone C. Paracoccidioidomycosis of the small intestine. Radiologic and anatomo clinical aspects of 125 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1976;31(3):199-207.
- Mendes RP. Blastomicose Sul-Americana – diagnóstico laboratorial e radiológico. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. Atheneu: São Paulo; 2004. p. 1118-24.
- Martinez R, Rossi MA. Duodenal paracoccidioidomycosis with digestive bleeding. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1984;26(3):160-4.
- Goldani LZ. Gastrointestinal paracoccidioidomycosis: an overview. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(2):87-91.



# Toxoplasmose gástrica em paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de caso

## *Gastric toxoplasmosis in patient infected with human immunodeficiency virus. Case report*

Fernanda Paiva Trovão<sup>1</sup>, Guilherme Spaziani<sup>2</sup>, Rafael Martins Vasconcelos<sup>3</sup>, Rafael Araujo Teixeira<sup>4</sup>, Rosely Antunes Patzina<sup>2</sup>, Tatiana Pimentel de Andrade Batista<sup>2</sup>, Zarifa Khoury<sup>5</sup>, Claudia Figueiredo Mello<sup>6</sup>

Recebido do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

A toxoplasmose é uma zoonose altamente disseminada. A maioria das infecções em imunocompetentes é assintomática. Porém, em pacientes imunodeprimidos, a infecção adquire um curso variável. Em pacientes com contagem de CD4 abaixo de 100 e que foram previamente expostos ao *Toxoplasma gondii*, pode haver reativação da doença em diversos tecidos. Envolvimento do trato gastrointestinal por *Toxoplasma gondii* é raramente relatado. Embora os sintomas gastrointestinais sejam comuns entre os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, a maioria é causada por infecções entéricas que não o *Toxoplasma gondii*. O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de toxoplasmose gástrica. Paciente do gênero feminino, 38 anos, com diagnóstico recente de vírus da imunodeficiência humana, iniciou sintomas gástricos inespecíficos como: epigastralgia, náuseas, vômitos e perda ponderal. O diagnóstico definitivo foi fechado com o estudo anatomopatológico da lesão na mucosa gástrica. Foi instituído tratamento para a toxoplasmose com clindamicina, pirimetamina e ácido fólico (devido à mielotoxicidade), com melhora parcial dos sintomas. Embora raro, a toxoplasmose gástrica deve entrar no diagnóstico diferencial de dor epigástrica em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida com contagem de CD4 baixa. Seu diagnóstico presuntivo pode ser dado pelo quadro clínico, mas o diagnóstico definitivo é obtido pela biópsia da lesão.

**Descritores:** Toxoplasmose gástrica; *Toxoplasma gondii*; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Relatos de casos

### ABSTRACT

Toxoplasmosis is a highly disseminated zoonosis. Most infections are asymptomatic in immunocompetent patients. However, in immunocompromised patients, infection acquires a variable course. In patients with CD4 counts lower than 100 and who have been previously exposed to *Toxoplasma gondii*, there may be reactivation of the disease in various tissues. Involvement of the gastrointestinal tract by *Toxoplasma gondii* is rarely reported. Although gastrointestinal symptoms are common among patients with acquired immunodeficiency syndrome, most are caused by enteric infections other than *Toxoplasma gondii*. The aim of this study was to report a rare case of gastric toxoplasmosis. A 38-year-old female patient, recently diagnosed with immunodeficiency human virus, presented with nonspecific gastric symptoms such as epigastric pain, nausea, vomiting and weight loss. The definitive diagnosis was reached with anatomopathological examination of gastric mucosa damage. She was treated for toxoplasmosis with clindamycin, pyrimethamine and folic acid (due to myelotoxicity), with partial improvement of symptoms. Although rare, gastric toxoplasmosis should enter the differential diagnosis of epigastric pain in patients with acquired immunodeficiency syndrome with low CD4 count. Its presumptive diagnosis can be made on a clinical basis, but the definitive diagnosis is reached with biopsy.

**Keywords:** Acquired immunodeficiency syndrome; *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmose gastric; Case report

### INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose altamente disseminada, com taxas de prevalência variáveis nas diversas partes do globo<sup>(1)</sup>, causada por um protozoário intracelular obrigatório, o *Toxoplasma gondii*, que infecta os seres humanos, outros mamíferos e pássaros<sup>(2,3)</sup>. Diferenças em função dos fatores geográficos, clima e formas de transmissão têm sido relatadas<sup>(4-7)</sup>, sendo que a soropositividade para toxoplasmose aumenta com a idade<sup>(8)</sup>. A maioria das infecções em crianças e adultos imunocompetentes é assintomática, enquanto que 10 a 20% dos casos são associados à linfonodomegalia<sup>(9)</sup>.

A infecção aguda pelo parasita adquire importância de graus variáveis em imunocomprometidos, como pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), transplanta-

1. Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Municipal de Campo Limpo "Dr. Fernando Mauro Pires da Rocha", São Paulo, SP, Brasil.
4. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 16/8/2012 – Data de aceite: 1/7/ 2013.  
Conflito de interesses: não há

#### Endereço para correspondência:

Fernanda Paiva Trovão  
Rua Diatomáceas, 255 – Pirituba  
CEP: 02945-070 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: 55 (11) 98383-4561 – E-mail: fernandatrovao@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

dos ou com neoplasias. Em portadores de Aids com contagem de células T CD4 <100 e que foram previamente expostos ao *T. gondii*, pode haver reativação da doença em diversos tecidos, como Sistema Nervoso Central, pulmão, miocárdio, retina ocular, medula óssea e até de uma maneira disseminada<sup>(10-12)</sup>. Outras manifestações incomuns incluem pan-hipopituitarismo, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e orquite<sup>(13)</sup>.

A doença gastrointestinal é incomum na toxoplasmose. Seus sintomas associados pelo toxoplasma podem incluir dor abdominal, diarreia, vômitos, náuseas, anorexia e ascite, que geralmente é de pequena monta e não é atribuída especificamente à toxoplasmose gástrica. A infecção pelo toxoplasma já foi identificada em tecido de estômago, intestino delgado, cólon e esôfago, tanto por meio de biópsias quanto em exames *post-mortem*<sup>(2,14)</sup>.

Seu diagnóstico presuntivo pode ser feito com base nas manifestações clínicas, na sorologia – imunoglobulina IgG positiva, indicando infecção prévia pelo *T. gondii* e nos achados radiológicos, além do teste terapêutico. Porém, para o diagnóstico definitivo, deve ser realizada a identificação microscópica do parasita, por meio da biópsia do tecido em questão. Taquizoítos, múltiplos cistos ou um único cisto com inflamação presente no tecido são indicativos de infecção ativa<sup>(15)</sup>. Outra forma de identificarmos o *T. gondii* é por meio da detecção de seu DNA, pela reação em cadeia da polimerase (PCR)<sup>(2,14)</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de toxoplasmose gástrica.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero feminino, 38 anos, natural e procedente de São Paulo, iniciou, há 2 semanas, epigastralgia com irradiação para o dorso, que piorava com a alimentação, acompanhada de febre aferida (até 38°C) diária, principalmente ao entardecer. Relatava também anorexia e náuseas com vômitos ocasionais. Referia diarreia (há 5 dias) com perda ponderal importante nos últimos meses (12kg em 6 meses). Diante disso, foi encaminhada ao nosso serviço para investigação e tratamento.

Referia que sintomas semelhantes surgiram 6 meses antes, porém com menor intensidade. Nessa ocasião, procurou outro serviço, no qual foi internada com diagnóstico de infecção do trato urinário. Nessa internação, descobriu ser portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Foi submetida à biópsia de linfonodo submandibular por linfonodomegalia constatada ao exame físico, com resultado compatível com processo inflamatório crônico granulomatoso e necrose caseosa.

Ao exame físico de entrada, encontrava-se em regular estado geral, emagrecida, hipocorada e afebril. Havia um linfonodo submandibular discretamente aumentado, com cicatriz decorrente de biópsia prévia. O aparelho cardiovascular não apresentava alterações. Na ausculta pulmonar, percebiam-se discretos roncos e sibilos. O abdômen era plano, escavado, com peristalse normal, doloroso à palpação superficial e profunda, sem visceromegalias. O exame neurológico era normal.

Os exames laboratoriais da admissão mostraram hemoglobina: 9,6; hematócrito: 28,4; VCM: 91,9; HCM: 31,2; leucócitos: 3.800 (sendo 75,6% neutrófilos; 5,2% eosinófilos; 0,1% basófilos; 5,8% linfócitos; 13,8% monócitos); plaquetas: 153.000; amilase: 1.505; lipase: 141; ureia: 79; creatinina: 2,12; TGP: 21; TGO: 82; FA: 557; GGT: 303; bilirrubinas: normais; LDH: 923; PCR: 118; Alb: 2,8; Ca: 7,6; contagem de linfócitos T CD4+ = 14 e carga viral do HIV = 128.753 cópias.

Diante do resultado da biópsia do linfonodo trazido do outro serviço, foi iniciado tratamento para tuberculose com esquema básico com quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

Como havia alterações no exame físico pulmonar, foram realizados os seguintes exames: (1) escarro: três amostras com resultados negativos para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente; (2) radiografia de tórax: sem alterações; e (3) derivado de proteína purificada (PPD): não reator.

Foram investigadas também as hepatites virais, sendo constatado contato prévio com o vírus da hepatite B (VHB) e cura clínica (anti-VHB total = reagente; anti-VHC IgM = não reagente; anti-HBS = reagente) e ausência de contato prévio com hepatite C (anti-VHC = não reagente). Também foi realizada sorologia para toxoplasmose (IgG: reagente e IgM: não reagente) e para sífilis (VDRL e hemaglutinação: não reagentes).

Para investigação das queixas relativas ao trato gastrointestinal, foram realizados os seguintes exames:

1. coprocultura: negativo;
2. tomografia de abdômen: que evidenciou hepatoesplenomegalia, aumento e heterogeneidade do pâncreas (processo inflamatório pancreático), linfonodomegalia, ascite discreta, derrame pericárdico e nódulos pulmonares basais;
3. endoscopia digestiva alta (EDA): que evidenciou esofagite distal erosiva (Savary-Miller I), pangastrite enantematosa e lesão de aspecto deprimido, envolvendo corpo gástrico (realizada biópsia), além de bulboduodenite enantematosa.

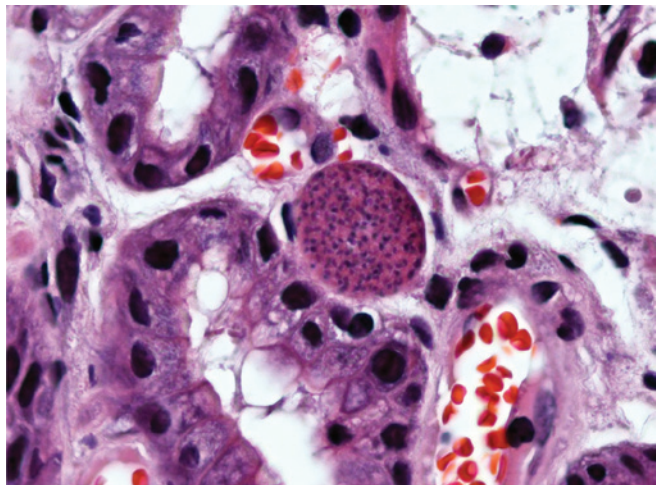
A análise anatomopatológica dessa lesão mostrou fragmento de mucosa gástrica exibindo aspecto regenerativo epitelial e presença de estruturas compatíveis com toxoplasma forma cística (Figura 1). Concluiu-se pela toxoplasmose gástrica. Foi realizada pesquisa imunoistoquímica, que confirmou a positividade para toxoplasmose (Figura 2).

Diante desses resultados, foi iniciado tratamento para toxoplasmose com clindamicina, pirimetamina e ácido folínico, devido à mielotoxicidade.

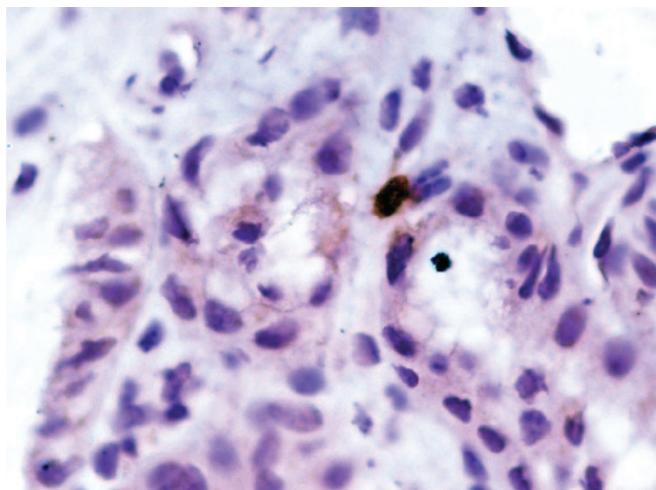
Foram pesquisadas outras áreas comuns de acometimento do toxoplasma:

1. ocular: exame de fundo de olho normal;
2. Sistema Nervoso Central: tomografia computadorizada de crânio normal;
3. Pulmão: radiografia e tomografia normais.

A paciente foi tratada com antibioticoterapia direcionada para a infecção do trato urinário e sintomática, não foi iniciada terapia antirretroviral e nem específica para a linfonodomegalia. Houve melhora parcial dos sintomas e a paciente recebeu alta hospitalar.



**Figura 1.** Toxoplasmose em forma cística em lâmina própria de mucosa gástrica do tipo pilórico. Hematoxilina-eosina 1000X.



**Figura 2.** Pesquisa imunoistoquímica positiva para toxoplasmose. IH 400X.

## DISCUSSÃO

O envolvimento do trato gastrointestinal por *T. gondii* é raramente relatado. Embora os sintomas gastrointestinais sejam comuns entre pacientes com HIV, a maioria desses sintomas é causada por infecções entéricas que não *T. gondii*. O diagnóstico diferencial no cenário do HIV inclui o citomegalovírus, infecção por herpes vírus simples, gastrite por micobactérias, linfoma e sarcoma de Kaposi, dentre outros. Nenhum deles foi encontrado nesta paciente<sup>(13-16)</sup>.

Nos oito casos relatados de toxoplasmose gástrica *ante-mortem* que foram encontrados na literatura, a relação entre os gêneros foi 1:1 e a idade variou de 22 a 49 anos<sup>(13-21)</sup>.

Todos os pacientes tinham HIV e as manifestações clínicas foram semelhantes, como dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia e emagrecimento. Em alguns casos, foram relatadas febre e diarreia e, em um caso, houve associação com candidíase oral.

A sintomatologia dessa paciente é compatível com o que já foi descrito na literatura<sup>(13-21)</sup>.

As contagens de linfócitos T de CD4+ e carga viral do HIV foram relatados em 3 casos, com valores entre 9 e 28 para CD4 e entre 190.000 e 693.000 para a carga viral<sup>(13,16-18)</sup>. A paciente possuía contagem CD4 de 14 e carga viral de 128.700 cópias. O que chama a atenção é que os pacientes estudados<sup>(13,16-18)</sup> apresentavam grau avançado de imunossupressão e controle deficiente do HIV.

As alterações macroscópicas à endoscopia digestiva alta e a região do estômago acometida variaram entre os casos revisados. Destes, três casos relataram lesão ulcerada em antro gástrico<sup>(13,16-21)</sup>, três casos evidenciaram úlceras em fundo gástrico<sup>(14,18,19)</sup>; um caso não relatou o local acometido<sup>(17)</sup>, e, no último, a endoscopia foi normal<sup>(20)</sup>. O antro e o fundo parecem ser os locais mais envolvidos, diferindo do que foi observado no presente caso: pangastrite enantematosa e lesão ulcerada em corpo gástrico.

A análise patológica das biópsias realizadas foram fundamentais para o diagnóstico de toxoplasmose e demonstraram a presença de trofozoítas, nas formas de cistos, taquizoítas<sup>(13-22)</sup> e bradizoítas<sup>(13,17)</sup> em torno de um infiltrado inflamatório mononuclear.

## CONCLUSÃO

A toxoplasmose gástrica é uma doença rara, porém deve entrar no diagnóstico diferencial de dor abdominal em pacientes imunodeprimidos. Clínica e radiologicamente, os achados são inespecíficos e a biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo.

## REFERÊNCIAS

1. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press; 1988. p. 41-60.
2. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (editors). Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 2858-88.
3. Yezid G. Tissue apicomplexa. In: Yezid G, (editor). Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlation. 2nd ed. Cary NC: Oxford University Press; 2000. p. 201-35.
4. Jackson MH, Hutchison WM. The prevalence and source of Toxoplasma infection in the environment. Adv Parasitol. 1989;28:55-105. Review.
5. Lelong B, Rahelimino B, Candolfi E, Ravelojaona BJ, Villard O, Rasamindrakotroka AJ, et al. [Prevalence of toxoplasmosis in a population of pregnant women in Antananarivo (Madagascar)]. Bull Soc Pathol Exot. 1995;88(1):46-9. French.
6. Remington DG. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, (editors). O infectious diseases of fetus and new born infant. Philadelphia, PA: Saunders; 1990. p. 90-195.
7. Sun RG, Liu ZL, Wang DC. [The prevalence of Toxoplasma infection among pregnant women and their newborn infants in Chengdu]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 1995;16(2): 98-100. Chinese.
8. Camargo ME. Toxoplasmosis. In: Ferreira AW, Avila SLM, editores. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.165-74.

9. Suzuki Y, Wong SY, Grumet FC, Fessel J, Montoya JG, Zolopa AR, et al. Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Infect Dis.* 1996; 173(1):265-8.
10. Katlama C. Diagnosis and treatment of toxoplasmosis of the CNS in patients with AIDS. *CNS Drugs.* 1996;147(5):331-3.
11. Mayes JT, O'Connor BJ, Avery R, Castellani W, Carey W. Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):511-5.
12. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Lepore C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329(14): 995-1000.
13. Ganji M, Tan A, Maitai MI, Weldon-Linne CM, Weisenberg E, Rhone DP. Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(6): 732-4.
14. Alpert L, Miller M, Alpert E, Satin R, Lamoureux E, Trudel L. Gastric toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: antemortem diagnosis with histopathologic characterization. *Gastroenterology.* 1996;110(1):258-64.
15. Eyzaguirre EJ, Walker DH. Immunohistochemistry of infectious disease. In: Dabbs DJ, (editor). *Diagnostic Immunohistochemistry.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2002. p. 640-50.
16. Merzianu M, Gorelick S, Page V, Kotler DP, Sian C. Gastric toxoplasmosis as the presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(4):e87-90.
17. Florêncio FR, Albuquerque Filho FB, Moraes MA. [*Toxoplasma gondii* in the gastric mucosa as the first finding in an AIDS patient]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1992;25(4):275-6. Portuguese.
18. Guerrero A, Ramos B. Toxoplasmosis gástrica en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Biomed.* 2002;13(1):37-41.
19. Kofman E, Khorsandi A, Sarlin J, Adhami K. Gastric toxoplasmosis: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(11):2436-8.
20. Péraire J, Vidal F, Mayayo E, Razquin S, Richart C. Gastric toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(9):1464-5.
21. Smart P, Weinfeld A, Thompson NE, Defortuna SM. Toxoplasmosis of the stomach: a cause of antral narrowing. *Radiology.* 1990; 174(2):369-70.
22. Luft BT, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis.* 1992;157(1):1-6

# Desmame de ventilação mecânica em pacientes com apneia do sono. Relato de caso e revisão da literatura

## *Ventilator weaning in patients with sleep apnea. Case report and literature review*

Cristiano de Assis Pereira Hansen<sup>1</sup>, Fábio Freire José<sup>1</sup>, Andressa Márjorye Amaral Krauss Hansen<sup>1</sup>

Recebido da Enfermaria de Clínica Médica, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

Em pacientes sob ventilação mecânica, a equipe assistente, não raro, defronta-se com um subgrupo particular de indivíduos que apresenta repetidos episódios de apneia, quando em modo de suporte ventilatório. Realizou-se uma busca na literatura com o objetivo de avaliar a melhor estratégia de desmame ventilatório nesses pacientes e discutir o papel da polissonografia nesse contexto. Paciente do gênero feminino, 71 anos, internada por um quadro de insuficiência cardíaca congestiva descompensada e pé diabético infectado, evoluiu com parada cardiorrespiratória. Foi reanimada e admitida em unidade de terapia intensiva, onde apresentou melhora clínica gradual. Os fármacos vasoativos foram suspensos e iniciou desmame ventilatório. Nesse momento, passou a apresentar repetidos episódios de apneia quando em modo de pressão de suporte e quadro clínico de *delirium*. Extubou-se por duas vezes e, finalmente, obteve compensação clínica, a ponto de ter alta para enfermaria e, dentro de 1 mês, alta hospitalar. O número de artigos encontrados, o pequeno número de pacientes avaliados, o delineamento inadequado, dentre outros fatores, não permitem conclusão isenta de incertezas, quando se trata de avaliar a melhor estratégia de retirada da assistência ventilatória nesses pacientes. A presença de apneia *per se* não parece contraindicar a progressão do desmame ventilatório, decanulação ou extubação. A polissonografia, se disponível, está indicada, mesmo no contexto de unidade de terapia intensiva. O desmame em modo *neurally adjusted ventilatory assist* parece ser promissor em pacientes com apneia do sono suspeita ou confirmada.

**Descritores:** Síndromes da apneia do sono; Desmame do respirador; Respiração artificial; Unidades de cuidados respiratórios; Polissonografia; Relatos de casos; Humanos; Feminino; Idoso

1. Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 15/10/2012 – Data de aceite: 29/01/2013  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Cristiano de Assis Pereira Hansen  
Avenida: Dr. Altino Arantes, 648 – Vila Clementino  
CEP: 04042-003 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel: (47) 9249-8697 – E-mail: hansensesgnet@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### ABSTRACT

In patients requiring mechanical ventilation, staff assistant is frequently confronted with a particular subgroup of individuals who have repeated episodes of apnea when in pressure support mode. We performed a literature search to define the best approach to ventilator weaning in these patients, and discuss the proper role of polysomnography in this context. Female patient, 71 years old, admitted for decompensated heart failure and infected diabetic foot, had a heart arrest. She was resuscitated and admitted thereafter in the intensive care unit, where she presented with clinical improvement; vasoactive drugs were discontinued, and ventilator weaning was initiated. In that moment, the patient developed multiple apnea episodes during pressure support mode ventilation, and delirium. Despite endotracheal tube self-extubation twice, the patient got better and finally was transferred to the clinical ward, and discharged within a month. The number of studies found, the small number of patients enrolled, and the inappropriate study designs do not guarantee an unflawed conclusion. The presence of apnea *per se* does not seem to contraindicate the progression of ventilator weaning, decannulation, or extubation. Polysomnography, if available, should be indicated, even in the intensive care unit environment. Ventilator weaning in neurally adjusted ventilatory assisted mode seems to be very promising in patients with suspected or confirmed sleep apnea syndromes.

**Keywords:** Sleep apnea syndromes; Ventilator weaning; Respiration, artificial; Respiratory care units; Polysomnography; Case reports; Humans; Female; Aged

### INTRODUÇÃO

Em pacientes sob ventilação mecânica (VM), não raro, a equipe assistente defronta-se com um subgrupo particular de indivíduos que apresenta repetidos episódios de apneia quando em modo de suporte ventilatório<sup>(1)</sup>. Fatores não bem elucidados parecem contribuir para o aparecimento de distúrbios ventilatórios do sono em pacientes críticos; seus efeitos persistem mesmo após alta da unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>(2)</sup>.

Embora haja relatos de falhas no processo de desmame em pacientes com apneia, o último consenso brasileiro de VM não menciona essa condição como contraindicação à extubação traqueal<sup>(3)</sup>.

Realizou-se uma busca por meio de fontes primárias, utilizando-se as bases de dados do PubMed e da Biblioteca Virtual

em Saúde. No PubMed, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa e operadores booleanos: (*ventilator weaning* OR *airway extubation*) AND *sleep apnea syndromes*. Na Biblioteca Virtual em Saúde, a busca foi realizada em duas etapas, pela combinação dos termos. Foram também consultadas citações correlatas do PubMed e referências dos artigos recuperados.

Embora o exame clínico seja capaz de identificar quadros de apneia do sono com razoável sensibilidade, habitualmente complementa-se a impressão diagnóstica com estudo polissonográfico, que permite classificar a apneia de origem central ou obstrutiva, determinar sua gravidade e nortear a terapêutica<sup>(4)</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a forma mais adequada de realizar o desmame ventilatório neste grupo particular de pacientes e discutir o papel desse exame complementar no contexto da UTI.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero feminino, 71 anos, procedente de São Paulo (SP), relatava dispneia há 6 meses, que ocorria inicialmente aos esforços moderados e que, progressivamente, evoluiu aos pequenos e, 10 dias antes da internação, aos mínimos esforços. Relatava também ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema de membros inferiores de instalação e pioras progressivas. Antecedentes pessoais: diagnósticos de *diabetes mellitus*, em tratamento com insulina NPH 20 + 10 UI e metformina (850mg duas vezes ao dia); hipertensão arterial, em tratamento com enalapril (5mg/dia) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), em uso de carvedilol (12,5mg duas vezes ao dia), espirolactona (25mg/dia) e furosemida (40mg/dia). Antecedentes cirúrgicos: amputação prévia de 1º e 5º pododáctilos do pé direito por complicações de pé diabético. Apresentava também os diagnósticos de insuficiência renal crônica não dialítica, estágio IV e insuficiência arterial crônica de membros inferiores. À internação, apresentava-se em regular estado geral, taquipneica, com mucosas coradas e hidratadas. À ausculta cardiopulmonar, ritmo regular em dois tempos, bulhas normofonéticas sem sopros e estertores em base esquerda, abdômen com ruídos hidroaéreos reduzidos e edema de parede, sem visceromegalias. Edema 3+/4+ em membros inferiores, ausência de sinais de trombose venosa profunda, com úlceras em maléolo lateral e hálux esquerdos. Por ocasião da internação, foram aventadas as hipóteses de ICC descompensada devido à má adesão à terapêutica (de acordo com anamnese) e pé diabético infectado (de acordo com exame clínico). Cerca de 48 horas após a internação, evoluiu com parada cardiorrespiratória em ritmo de atividade elétrica sem pulso (AESP), revertida após cinco ciclos de reanimação e protocolo do *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS). Admitida na UTI da disciplina de Clínica Médica, em uso de fármacos vasoativos, evoluiu com desmame progressivo das mesmas em 48 horas e da VM; neste momento, passou a apresentar repetidos episódios de apneia quando não em vigília, no modo pressão de suporte ventilatório (PSV). Como intercorrência, extubou-se na vigência de hipercapnia leve e um quadro compatível com *delirium*, recebendo, então, tratamento de suporte com ventilação não invasiva. Precisou ser reintubada 48 horas depois por

rebaixamento de nível de consciência. Exames complementares realizados não comprovaram lesão orgânica (tomografias de crânio seriadas não evidenciaram sinais de sangramento ou lesão isquêmica) e eletroencefalograma sugeriu componente metabólico, com alentecimento e desorganização da atividade elétrica cerebral, além de ondas trifásicas principalmente em regiões posteriores. No período pós-reintubação, quando passada para o modo de pressão de suporte, na tentativa de se realizar o desmame ventilatório, a paciente passou novamente a demonstrar repetidos episódios de apneia; além disso, falhava nos testes diários de ventilação espontânea em tubo T, apresentando intolerância por taquipneia com frequência respiratória superior a 35 incursões por minuto. Há estudos que relacionam a presença de distúrbio ventilatório do sono (apneia central ou obstrutiva) com dificuldade no desmame da VM.

Nesse ponto, abre-se aqui um parêntesis e formulam-se, então, as seguintes perguntas clínicas: até que ponto a investigação complementar com polissonografia (PSG) mudaria a conduta em relação ao caso em foco? O encontro de apneia de origem central, plausível nesse contexto, determinaria necessariamente a realização de uma traqueostomia? Destaca-se que a paciente não completara ainda 7-10 dias sob VM e, portanto, não teria outra indicação para confecção da traqueostomia. Assumindo que o distúrbio ventilatório do sono tenha influência deletéria no processo de retirada da assistência ventilatória, existe alguma forma de desmame associada a menor incidência de apneia?

Retomando a evolução do caso, antes mesmo que a equipe médica assistente pudesse dirimir essas dúvidas, a paciente extubou-se novamente, não requerendo mais suporte ventilatório e, compensada do quadro infeccioso e da IC, teve alta para unidade de enfermaria. Na estadia de cerca de 1 mês na enfermaria, apresentou ainda, por algumas semanas, quadro de *delirium*, cuja etiopatogenia, embora considerada multifatorial, no caso relatado deveu-se, ao menos em parte (segundo a impressão clínica), ao mesmo distúrbio ventilatório do sono que desconcertou a equipe assistente no processo de desmame da VM.

## DISCUSSÃO

Antes de discutir estratégias de desmame ventilatório, é válido contextualizar e realçar a importância do tema aqui exposto. As citações seguintes destacam a prevalência pouco conhecida e, certamente, subestimada da apneia do sono em suas variadas formas em pacientes sob VM.

Cita-se, primariamente, um estudo de *coorte* retrospectiva em UTI de longa permanência, com 4 anos de duração, que demonstrou prevalência elevada de síndrome de apneia do sono (todos os casos por apneia obstrutiva) em pacientes com desmame prolongado de VM. Os autores concluíram que a presença de apneia do sono foi o principal fator complicador do desmame na *coorte* estudada; a despeito disso, 89,5% tiveram sua traqueostomia removida, sem complicações, em uso de *continuous positive airway pressure* (CPAP) ou *bilevel positive airway pressure* (BIPAP)<sup>(5)</sup>. Embora no presente caso, a paciente, por definição, não teve desmame prolongado, ela teve o processo de desmame

ventilatório complicado em razão dos repetidos episódios de apneia, hipercapnia e *delirium*. Essas condições são frequentes em pacientes com apneia do sono.

A PSG, além de confirmar a hipótese diagnóstica, permite caracterizar a apneia como de origem central ou obstrutiva. No entanto, será que essa informação é, de fato, relevante na tomada de decisão?

A evidência encontrada<sup>(6,7)</sup> não invalida o desmame na presença de apneia central, uma vez que todos os pacientes conseguiram ter a traqueostomia ou tubo orotraqueal removidos. Além disso, o tratamento atualmente recomendado para a apneia de origem central consiste no uso de servoventilação, CPAP ou oxigenoterapia<sup>(8)</sup>, modalidades terapêuticas que dispensam o uso da cânula de traqueostomia. Extrapolando para o caso ora relatado, e respondendo a indagação quanto à necessidade ou não de traqueostomia, a resposta mais clara e direta é, portanto, negativa.

Quanto ao modo mais adequado de desmame ventilatório, Delisle et al.<sup>(9)</sup> compararam o desmame em modo *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) com o modo PSV, demonstrando supressão completa de episódios de apneia com NAVA, além de melhora da qualidade do sono.

A ventilação em modo NAVA baseia-se na atividade elétrica diafragmática, para o controle da respiração<sup>(10)</sup>. O impulso neural originado no centro respiratório e que trafega pelos nervos frênicos, em última análise, é percebido por sensores de microvoltagem acoplados na extremidade de uma sonda nasogástrica. O grau de atividade elétrica diafragmática reflete, por sua vez, a intensidade de recrutamento dos motoneurônios diafragmáticos. Por não requerer esforço respiratório por parte do paciente, diferentemente dos demais modos ventilatórios pneumáticos – em que o disparo do aparelho depende de uma mudança no fluxo aéreo ou pressão negativa gerada pelo indivíduo –, torna-se um método pouco propício a dessincronias paciente-ventilador<sup>(11)</sup>.

Complementando, uma vez reduzida a frequência e a intensidade de disparos neurais, a ciclagem do respirador irá traduzir, em lugar de um parâmetro artificial (volume corrente, pressão máxima no sistema) predeterminado pelo operador, uma necessidade fisiológica – mimetizando um ciclo de ventilação espontânea habitual.

Voltando o foco de discussão para o papel da realização de PSG no contexto do presente caso, o número de artigos encontrados, o pequeno número de pacientes avaliados, o delineamento inadequado, dentre outros fatores, não permitem conclusão isenta de incertezas. Entretanto, ante o que foi considerado, a presença de apneia *per se*, seja de origem central ou obstrutiva, não parece interferir na decisão quanto à progressão do desmame ventilatório e extubação, remoção de traqueostomia ou mesmo indicação de traqueostomia<sup>(3,6-8)</sup>. Seria necessário prioritariamente um delineamento de pesquisa diferente, avaliando pacientes sob suspeita de apneia randomizados à extubação imediata ou somente após avaliação com PSG, comparando-se desfechos de falha de extubação, tempo de internação hospitalar e na UTI, mortalidade hospitalar, etc. Alguns podem levantar questionamentos éticos a respeito de estudo dessa natureza, en-

tretanto, à luz da prática e conhecimento médicos atuais, a presença ou não de apneia tem sido excluída do processo de tomada de decisão no que toca ao desmame e extubação dos pacientes ventilados, mesmo porque dificilmente é confirmada com PSG. A indisponibilidade desse exame inviabilizou no presente relato assertivas mais conclusivas. Informação derivada de estudo com o delineamento proposto poderia estabelecer melhor o papel do exame complementar nesse contexto. Com base apenas na evidência encontrada<sup>(5-8)</sup>, entretanto, parece razoável recomendar a realização de PSG na suspeita de uma síndrome de apneia do sono, em primeiro lugar porque, independentemente do contexto clínico, trata-se de condição que implica aumento de risco cardiovascular e tratável. Em segundo lugar, pelo fato de que, na maioria dos estudos e relatos encontrados, os pacientes tiveram sua condição esclarecida devido ao exame de PSG e, apenas na vigência de tratamento com pressão positiva não invasiva é que puderam progredir com o desmame ou a remoção de traqueostomia sem complicações (em outras palavras, não houve um grupo controle, para ajudar a definir qual a melhor forma de abordagem do problema).

Exemplo que reforça a argumentação em defesa do estudo polissonográfico no ambiente de UTI é um estudo de *coorte* que demonstrou elevada incidência de insuficiência respiratória pós-extubação em pacientes com apneia do sono na UTI, internados por doença respiratória, da ordem de 73% nesse subgrupo; CPAP nasal poderia prevenir essa complicação se o estudo de PSG tivesse sido solicitado no próprio ambiente da UTI<sup>(12)</sup>. Uma explicação plausível para essa evolução desfavorável, porém evitável, deriva da análise de algumas séries de casos<sup>(13-15)</sup> de pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica associada à síndrome de apneia do sono. Em outras palavras, insuficiência respiratória parece ser uma das formas de evolução da doença, que ora apresenta como desfecho catastrófico a morte súbita, noutras vezes evolui com arritmias induzidas por hipóxia etc.<sup>(16)</sup>. Pode-se supor que, no caso relatado, na primeira falha de extubação, tenha operado mecanismo parecido.

Quanto ao desmame em modo NAVA, este parece ser promissor. Além disso, se for considerado que a síndrome de apneia do sono compromete a qualidade do sono e associa-se a *delirium*<sup>(17)</sup>, cujo risco eleva-se devido à própria alteração do ciclo sono-vigília imposta pelo ambiente de UTI e que essa variável se associa a desmame difícil e maior tempo de VM<sup>(18)</sup>, pode-se supor que esse modo de desmame seria apropriado em pacientes com síndrome de apneia do sono suspeita ou confirmada.

Outra hipótese a ser observada seria a de que pacientes com IC devem beneficiar-se de desmame em modo NAVA, uma vez que, segundo algumas evidências<sup>(19)</sup>, a incidência de apneia é elevada neste grupo de pacientes, quando em desmame no modo PSV. Interessante relembrar que IC era a doença de base no caso aqui relatado.

Que essas considerações finais sirvam de ensejo à publicação de relatos similares, subsidiados por PSG oportunamente aplicada, e a novos estudos sobre o tema. A análise desse tema continua latente no meio científico – sobretudo no que concerne à utilização de modos específicos de desmame ventilatório conforme subgrupos de indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Cabello B, Parthasarathy S, Mancebo J. Mechanical ventilation: let us minimize sleep disturbances. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(1):20-6. Review.
2. Chishti A, Batchelor AM, Bullock RE, Fulton B, Gascoigne AD, Baudouin SV. Sleep-related breathing disorders following discharge from intensive care. *Intensive Care Med*. 2000;26(4):426-33.
3. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. [Mechanical ventilation of waging interruption]. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Suppl 2):128-36. Portuguese.
4. Whitelaw WA, Burgess KR. Diagnosis of sleep apnoea: some critical issues. *Indian J Med Res*. 2010;131:217-29. Review.
5. Diaz-Abad M, Verceles AC, Brown JE, Scharf SM. Sleep-disordered breathing may be under-recognized in patients who wean from prolonged mechanical ventilation. *Respir Care*. 2012; 57(2):229-37. Comment in: *Respir Care*. 2012;57(2):326-7.
6. Ramar K. Central alveolar hypoventilation and failure to wean from the ventilator. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):583-5.
7. Teramoto S, Fukuchi Y, Nagase T, Matsuse T, Hattori A, Mizoguchi T, et al. [Successful weaning from mechanical ventilation in an aged subject with severe apneas due to brain damage]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1993;30(4):325-8. Japanese.
8. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40. Comment in: *Sleep*. 2012 1;35(9):1197-8; author reply 1199; *Sleep*. 2012;35(7):905-7; author reply 905-7.
9. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétraault JP, Arseneault P. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):42.
10. Suarez-Sipmann F, Pérez Márquez M, González Arenas P. [New modes of ventilation: NAVA]. *Med Intensiva*. 2008;32(8):398-403. Spanish.
11. Moerer O, Barwing J, Quintel M. [Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). A new mode of assisted mechanical ventilation]. *Anaesthesist*. 2008;57(10):998-1005. German.
12. Hang LW, Chen W, Liang SJ, Lin YC, Tu CY, Chen HJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with obstructive sleep apnoea requiring intensive care. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(3):506-12.
13. BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A. Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med*. 2005;99(6):718-25.
14. Resta O, Guido P, Foschino Barbaro MP, Picca V, Talamo S, Lamorgese V. Sleep-related breathing disorders in acute respiratory failure assisted by non-invasive ventilator treatment: utility of portable polysomnographic system. *Respir Med*. 2000;94(2):128-34.
15. Buckle P, Pouliot Z, Millar T, Kerr P, Kryger MH. Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest*. 1992;102(1): 288-91.
16. Carr GE, Mokhlesi B, Gehlbach BK. Acute cardiopulmonary failure from sleep-disordered breathing. *Chest*. 2012;141(3): 798-808.
17. Becker K, Poon C, Zeidler M, Wang T. An unusual cause of delirium. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(3):290-1.
18. Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, Bass F, Nicholson L, Chen J. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):82-90.
19. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1423-9. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(10):1252; author reply 1252-3.



# Cerebelite aguda por *Cryptococcus* em paciente imunocompetente. Relato de caso

## *Acute cerebellitis caused by Cryptococcus in an immunocompetent patient. Case report*

Eduardo da Silva Ramos<sup>1</sup>, Maria de Lourdes Galvão<sup>1</sup>, Massanobu Takatani<sup>1</sup>, Daniel Ribeiro Chaves<sup>1</sup>, Guilherme Augusto Pivoto João<sup>2</sup>, Michel de Araújo Tavares<sup>2</sup>

Recebido do Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

### RESUMO

A cerebelite aguda é uma condição neurológica que pode ocorrer principalmente em associação à infecção viral, bem como a outros agentes infecciosos. A criptococose cerebral é a infecção que ocorre mais comumente em pacientes imunossuprimidos, principalmente na forma de meningoencefalite. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de cerebelite fúngica em paciente imunocompetente, condição não relatada na literatura até o momento. Paciente do gênero masculino, 30 anos, foi encaminhado para investigação de quadro agudo de náuseas, vômitos, cefaleia intensa, vertigem e ataxia da marcha. A ressonância nuclear magnética de encéfalo demonstrou imagem hipodensa isolada em cerebelo. A análise líquórica evidenciou *Cryptococcus* em fase de gemulação. Houve melhora completa do quadro após tratamento com anfotericina B e fluconazol. A infecção fúngica por *Cryptococcus* é condição incomum em pacientes imunocompetentes. Casos previamente relatados de criptococose não se apresentaram de forma isolada em cerebelo. De acordo com o presente estudo, quando o quadro clínico do paciente for compatível com cerebelite, é importante atentar para outras possibilidades etiológicas, que não apenas vírus ou bactérias.

**Descritores:** Ataxia cerebelar; Cerebelo; *Cryptococcus neoformans*; Fluconazol/uso terapêutico; Anfotericina B/uso terapêutico; Hospedeiro imunocomprometido; Doenças cerebelares/microbiologia; Relatos de casos; Humanos; Masculino; Adulto.

### ABSTRACT

Acute cerebellitis is a neurological condition that can occur especially in association with viral infection, as well as other infectious agents. Cerebral cryptococose infection most commonly occurs in immunosuppressed patients, mainly in the form of meningoencephalitis. The objective of this study was to report a case of fungal cerebellitis in an immunocompetent patient, a condition not reported in the literature. Male patient, 30 years old, was referred for investigation of acute nausea, vomiting, severe headache, vertigo and gait ataxia. The magnetic resonance of the brain showed an isolated hypodense image in cerebellum. The analysis of the cerebral spinal fluid revealed cryptococcus in the process of budding. There was complete improvement after treatment with anphotericin B and fluconazole. The fungal infection *cryptococcus* is an uncommon condition in immunocompetent patients. Previously reported cases of criptococose were not presented in isolation in the cerebellum. According to this study, when the patient's condition is compatible with cerebellitis, it is important to pay attention to other etiological possibilities, not just viruses or bacteria.

**Keywords:** Cerebellar ataxia; Cerebellum; *Cryptococcus neoformans*; Fluconazole/therapeutic use; Amphotheric B/therapeutic use; Immunocompromised host; Cerebellar diseases/microbiology; Case reports; Humans; Male; Adult.

### INTRODUÇÃO

Cerebelite é uma afecção neurológica que consiste em uma variedade de sintomas, que inclui cefaleia, vertigem, vômitos e alteração da marcha, podendo ainda haver febre, sinais de irritação meníngea, crises convulsivas e hipertensão intracraniana<sup>(1)</sup>. Outras doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo tumores, abscessos, meningites, encefalites, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e doenças hereditárias degenerativas, podem evoluir com quadro clínico semelhante, sendo, mandatória a realização de exame de neuroimagem para diagnóstico preciso<sup>(2)</sup>.

*Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado, saprófita, com distribuição mundial e encontrado no solo, especialmente naquele contaminado com excretas de pássaros. Infecção pelo *C. neoformans* ocorre por meio da inalação de partículas fúngicas aerossolizadas<sup>(3)</sup>. O primeiro caso de infecção humana provocada

1. Universidade Federal do Amazonas, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil.

2. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil.

Data de submissão: 16/8/2012 – Data de aceite: 24/10/2012

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Eduardo da Silva Ramos

Avenida Apuriná, 4 – Praça 14 de Janeiro

CEP: 6902-017 – Manaus, AM, Brasil

Tel./Fax: + 55 (92) 3305-4719 – E-mail eduardoo\_ramos@hotmail.com

por *Cryptococcus* foi detectado há cerca de 100 anos por Busse e Buschke, na Alemanha; porém, o número de casos emergiu na década de 1960, devido ao advento de tratamentos agressivos para neoplasia, com ainda mais casos relatados na década de 1980, após o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)<sup>(4)</sup>.

A infecção fúngica por *Cryptococcus* é condição incomum em pacientes imunocompetentes<sup>(4)</sup>. Além disso, o cerebelo, isoladamente, é topografia não relatada de infecção por esse agente.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de cerebelite fúngica em paciente imunocompetente, condição não relatada em literatura até o presente momento.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 30 anos, natural e procedente de Maués (AM), morador de zona rural, iniciou com quadro de cefaleia do tipo latejante em região occipital com irradiação para região frontoparietal, de forte intensidade, incapacitante, sem outros sintomas associados até o atendimento. Procurou o serviço após 1 semana do início do quadro, sendo realizada tomografia computadorizada de crânio, sem alterações aparentes. O paciente foi, então, medicado com sintomáticos, apresentando melhora parcial da dor. Evoluiu após 2 dias com febre não aferida, vertigem, dificuldade de deambulação, além de inúmeros episódios de vômitos ao dia. Sem melhora do quadro, procurou, então, pronto-socorro público, onde realizou nova tomografia de crânio, novamente sem alterações aparentes. Devido à ausência de achados que justificassem o quadro, foi solicitada ressonância nuclear magnética de encéfalo, evidenciando-se lesão em cerebelo (Figuras 1 a 3). Com base nas imagens obtidas, foram levantadas hipóteses diagnósticas de lesão vascular ou cerebelite. Todas as informações relativas à evolução clínica foram obtidas com base em prontuário externo e relato do próprio paciente e de sua esposa. Foi, então, transferido para o Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas, para

acompanhamento e investigação diagnóstica, quase 1 mês após o início do quadro clínico.

O paciente foi admitido com quadro clínico mantido de cefaleia pulsátil, holocraniana, porém mais intensa em região occipital, associada a vômitos, vertigem e ataxia da marcha. Ao exame físico, encontrava-se lúcido e orientado no tempo e no espaço, sem défices cognitivos aparentes. Tônus e trofismo preservados, força muscular grau 5 globalmente, com hiperreflexia (++++), e sinais de liberação piramidal. Apresentava ainda disba-sia, com oscilação importante durante a marcha, bem como dismetria e disdiadococinesia nos quatro membros. Pares cranianos sem alterações. Exames de sensibilidade superficial e profunda normais. Sem sinais de irritação meníngea.

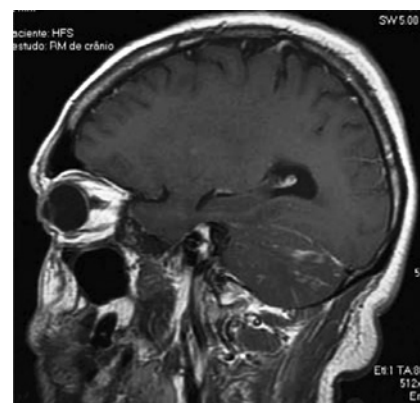
Baseando-se nas hipóteses diagnósticas aventadas foram solicitados exames admissionais, que se apresentaram sem al-



**Figura 2.** Ressonância nuclear magnética na sequência ponderada em FLAIR no plano coronal demonstrando lesão com hipersinal com edema vasogênico no hemisfério esquerdo e vermis cerebelar sugestiva de processo inflamatório/infeccioso.



**Figura 1.** Ressonância nuclear magnética na sequência ponderada em T2 no plano axial demonstrando lesão com hipersinal com edema vasogênico no hemisfério esquerdo e vermis cerebelar sugestiva de processo inflamatório/infeccioso.



**Figura 3.** Ressonância nuclear magnética na sequência ponderada em T1 pós-contraste no plano sagital demonstrando lesão com iso/hipossinal no hemisfério cerebelar esquerdo que sofre impregnação heterogênea ao meio de contraste paramagnético sugestiva de processo inflamatório/infeccioso.

terações (hemograma, função renal, função hepática, sorologia para o vírus da imunodeficiência humana - HIV, rubéola, herpes, Epstein-Barr, proteínas C e S, fator V de Leiden, fator de Von Willebrand, antitrombina III, eletrocardiograma e ecocardiograma).

No terceiro dia de internação, evoluiu com quadro de sonolência e desorientação. Pensando-se em lesão vascular, em razão da piora clínica súbita, foi prescrita varfarina (10mg/dia).

No dia seguinte houve melhora desse quadro, e o paciente não se recordava do acontecido no dia anterior. Mantinha quadro de cefaleia, vômitos, vertigem e ataxia de marcha. Foi realizada angiorrressonância de vasos cervicais, sem alterações. Coletou-se ainda amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR).

A análise do LCR apresentou 218 células, com 98% de mononucleares, glicose de 10, proteínas 131, cloretos 99, lactato 6,36. Na amostra, verificou-se, à coloração de tinta Nankin, a presença de *Cryptococcus* em fase de gemulação.

Após resultado do LCR, houve suspensão da varfarina e início de tratamento com anfotericina B (50mg/dia) e fluconazol (400mg) a cada 12 horas. O paciente foi, então, transferido para acompanhamento com equipe de Infectologia. Uma semana depois de iniciado o tratamento específico, encontrava-se lúcido e orientado no tempo e no espaço, sem queixa de cefaleia e com melhora importante da marcha.

Após 25 dias de internação, nova análise líquórica evidenciou 23 células (98% mononucleares), proteínas 63, glicose 26, cloretos 113 e lactato 3,1. Ainda foram observados raros *Cryptococcus*.

Devido a melhora clínica e laboratorial, recebeu alta hospitalar em excelente estado geral, sem queixas ou alterações neurológicas. Dose acumulada de anfotericina B foi de 1.250mg.

O paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial, em uso de fluconazol (900mg/dia). Um mês após alta, realizou novo exame do líquido, cujo resultado estava dentro do padrão da normalidade. A dose do fluconazol foi reduzida para 450mg/dia por mais 2 meses, quando realizou novamente punção líquórica, e a análise permaneceu sem qualquer alteração. Permaneceu em uso de fluconazol (150mg/dia) por mais 1 mês, seguido de suspensão do fármaco.

Nas avaliações trimestrais, até abril de 2012, o paciente encontrava-se em ótimo estado geral, sem queixas, e recebeu alta ambulatorial.

## DISCUSSÃO

Cerebelite é uma condição neurológica aguda caracterizada por náuseas, cefaleia, vômitos, alteração do nível de consciência e dificuldade de marcha. O presente caso apresentou todos os sintomas descritos, que são compatíveis com a literatura. Foram também relatados sinais como febre, crises convulsivas, hipertensão intracraniana e sinais de irritação meníngea, porém, em menor frequência<sup>(1,5)</sup>.

Os agentes mais comuns são os vírus, especialmente varicela-zóster. Inúmeros outros agentes virais, como Epstein-Barr,

HIV e rubéola, já foram implicados, bem como bactérias como *Coxiella burnetii*<sup>(5-7)</sup>. Em grande parte dos casos, a análise do LCR encontra-se sem alterações, podendo haver pleocitose e aumento discreto de proteínas<sup>(8)</sup>. Além das alterações encontradas em exames de neuroimagem, que confirmam o quadro cerebelar, o diagnóstico etiológico, muitas vezes, é obtido por sorologia e detecção de anticorpos, porém, em outros casos, não se encontra o agente causal<sup>(9,10)</sup>. O presente estudo é compatível com cerebelite, confirmado por exame de imagem que evidenciou lesão isolada em cerebelo.

Torna-se extremamente relevante, no presente relato, a demonstração de fungos em fase de gemulação na análise do líquido. Tal achado não condiz com os casos de cerebelite previamente relatados, quando os vírus são os agentes mais comuns, além de não haver qualquer relato de cerebelite aguda isolada causada por *Cryptococcus*, em paciente imunocompetente.

É importante salientar que, apesar de incomum, a infecção pelo *Cryptococcus* pode ocorrer em pacientes imunocompetentes, porém todos os relatos publicados apresentam-se na forma de meningoencefalite<sup>(8)</sup>.

De acordo com o presente estudo, quando o quadro clínico for compatível com cerebelite, é importante atentar para outras possibilidades etiológicas, que não apenas vírus ou bactérias.

## REFERÊNCIAS

1. Horowitz MB, Pang D, Hirsch W. Acute cerebellitis: case report and review. *Pediatr Neurosurg*. 1991;92(17):142-5.
2. Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Ruts RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 1994;35(6):673-9.
3. Diamond R. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2707-18.
4. Jones GA, Nathwani D. Cryptococcal meningitis. *Br J Hosp Med*. 1995;54(9):439-45.
5. Sawashi Y, Takahashi I, Hirayama Y, Abe T, Mizutani M, Hirai K, et al. Acute cerebellitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurol*. 1999;45(1):124-7.
6. Bakshi R, Bates VE, Kinkel PR, Mechtler LL, Kinkel WR. Magnetic resonance imaging findings in acute cerebellitis. *Clin Imaging*. 1998;22(2):79-85.
7. Cleary TG, Henle W, Pickering LK. Acute cerebellar ataxia associated with Epstein-Barr virus infection. *JAMA*. 1980;243(2):148-9.
8. Whitley RJ, Schlitt M. Encephalitis caused by herpesviruses, including B virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infectious diseases of the nervous system*. New York: Raven Press; 1991. p. 41-86.
9. Jeffery KJ, Read SJ, Peto TE, Mayon-White RT, Bangham CR. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet*. 1997;349(9048):313-7. Comment in: *Lancet*. 1997;349(9060):1256.
10. Klockgether T, Döller G, Wüllner U, Petersen D, Dichgans J. Cerebellar encephalitis in adults. *J Neurol*. 1993;240(1):17-20. Comment in: *J Neurol*. 1993;240(8):505-6; *J Neurol*. 1994;241(5):349-50.

# How can we know if treatment for heart failure is effective?

## *Como saber se o tratamento da insuficiência cardíaca é eficaz?*

Juliano Novaes Cardoso<sup>1,2</sup>, Carlos Henrique Del Carlo<sup>1,2</sup>, Milena Curiati<sup>2</sup>, Cristina Martins dos Reis<sup>2</sup>, Euler Brancalhão<sup>2</sup>, Marcelo Lima<sup>1,2</sup>, Nilson Aranha<sup>2</sup>, Ana Lúcia Zarzana<sup>2</sup>, Antonio Carlos Pereira Barretto<sup>1,2</sup>

*Received from the Cardiology Service of Hospital Santa Marcelina, São Paulo, São Paulo (SP), Brazil.*

### ABSTRACT

Heart failure is a disease that progresses with high morbidity and mortality, but the correct treatment using neurohormonal inhibitors could alter its natural history. Although more and more patients have been treated, drugs are sometimes prescribed at doses lower than those known to be effective. In heart failure, a marker of treatment efficacy is lacking, since symptomatic improvement does not indicate that the patient will remain stable in the long term. The aim of this study was to evaluate the need for a marker of improvement during treatment. Reverse remodeling, present in clinical trials of drugs that reduced the mortality of patients with heart failure, is a marker of good response to treatment and can be used as a marker of treatment efficacy. Lack of reverse remodeling is indicative of greater severity of the case or of insufficient treatment. The same is true of the analysis of hemodynamic response when there is a reduction in intracardiac pressures, documenting that the treatment is effective. The persistence of heart rate above 70 bpm is another important marker of poor prognosis, and indicative of the need for treatment optimization. Reverse remodeling, improved ejection fraction, hemodynamic improvement, and reduction in heart rate are markers of treatment efficacy and are followed by significant reduction in mortality, and may be used to guide treatment.

**Keywords:** Heart failure/mortality, heart rate, brain natriuretic peptide/blood; Peptide Fragments/blood; angiotensin converting enzyme inhibitors/therapeutic use; Diuretics/therapeutic use; Prognosis

### RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma doença que evolui com alta morbimortalidade, mas o tratamento correto, que emprega bloquea-

dores neuro-hormonais, pode modificar sua história natural. Embora cada vez mais os pacientes recebam tratamento, muitas vezes os fármacos são prescritos em doses menores do que as reconhecidas como eficazes. Na insuficiência cardíaca, falta um marcador de eficácia do tratamento, pois a melhora sintomática não indica que o paciente permanecerá estável em longo prazo. O objetivo deste estudo foi avaliar a necessidade de emprego marcador de melhora durante o tratamento. A reversão da dilatação cardíaca, presente nos ensaios clínicos dos fármacos que reduziram a mortalidade dos portadores de insuficiência cardíaca, é um marcador de boa resposta ao tratamento e pode ser empregada como marcador de eficácia do tratamento. A ausência de reversão é indicativa de maior gravidade do caso ou de tratamento insuficiente. O mesmo é verdadeiro em relação à análise da resposta hemodinâmica, quando ocorre redução das pressões intracardíacas, documentando que o tratamento está sendo eficaz. A persistência de frequência cardíaca acima de 70 bpm é outro marcador importante de pior prognóstico e indicativo de necessidade de melhora no tratamento. A reversão da dilatação cardíaca, a melhora da fração de ejeção, a melhora hemodinâmica e a redução da frequência cardíaca são marcadores de eficácia do tratamento e são acompanhadas de redução significativa da mortalidade, podendo ser empregadas para orientar o tratamento.

**Descritores:** Insuficiência cardíaca/mortalidade; Frequência cardíaca; Peptídeo natriurético encefálico/sangue; Fragmentos de peptídeos/sangue; Inibidores da enzima conversora da angiotensina/uso terapêutico; Diuréticos/uso terapêutico; Prognóstico

### INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a prevalent disease with high morbidity and mortality, which, in advanced forms, has malignant characteristics<sup>(1)</sup>. The treatment, using angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, spironolactone, eplerenone, hydralazine and nitrate provides improvement of symptoms and reduction in mortality of patients with HF<sup>(1-6)</sup>. It is also important to remember that these drugs should be used in doses optimized to improve outcome in HF patients, as it was demonstrated in large studies<sup>(1-7)</sup>.

However, in HF treatment monitoring, there is not an objective marker of efficacy because symptomatic improvement does not indicate that the patient will remain stable in the long term. The aim of this study was to evaluate the need for the use of improvement markers during treatment.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

2. Hospital de Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brazil.

Date of submission: Aug 21, 2012 - Accepted: 08/06/2013

Conflicting interests: none.

#### Correspondence address:

Juliano Novaes Cardoso  
Rua Joaquin Ferreira 147/161 A2 – Água Branca  
CEP: 05033-080 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: jnovaescardoso@yahoo.com.br

We reviewed articles in Portuguese and English, available in PubMed and SciELO databases. We selected the most clinically relevant articles. The keywords defined were: heart failure, heart rate and mortality.

### Neurohormonal blockade

Studies show that the use of drugs that block the neurohormonal system (ACEI, ARB, beta-blockers, spironolactone and eplerenone) provides a reduction in mortality in HF<sup>(4-6)</sup>. In one study<sup>(1)</sup>, there was a 50% reduction in mortality in the first year of follow-up in a population admitted between 2005 and 2006 compared to a population admitted in the year 2000. This occurred due to the more frequent use of drugs blocking the neurohormonal system. In HF treatment, the guidelines should be followed, but usually there is no objective data to indicate whether the prescribed treatment is correct and effective<sup>(2,3)</sup>.

Through clinical evaluation, the reduction in symptoms is a strong indication that the patient is improving and that the treatment is thus being effective. Patients in functional class II live longer and better than those in functional class III or IV. Thus, symptomatic improvement is a good indicator of treatment efficacy, but in many situations, this information may not accurately assess the prognosis of the disease<sup>(7)</sup>. Furthermore, symptoms can be relieved with the prescription of diuretics, which are recognized as drugs that do not have a great influence on the change of prognosis, since they seem not to reduce mortality related to HF<sup>(8)</sup>.

### B-type natriuretic peptide

B-type natriuretic peptide (BNP or pro-BNP) dosage was tested during patient follow-up and assessed as a test that can help showing whether treatment is being effective<sup>(9-11)</sup>. In the study STAR-BNP, the treatment guided by BNP levels was more effective in reducing events than the treatment only guided by clinical parameters<sup>(9)</sup>. Patients who had treatment guided by BNP levels received higher doses of diuretics, ACE inhibitors and beta-blockers and were less readmitted than those based only on purely clinical data<sup>(9)</sup>. However, the results of randomized trials comparing the effectiveness of knowledge or not of the levels of BNP/proBNP to guide the need for HF treatment optimization were not homogeneous and some did not document the benefit observed in the study STAR-BNP<sup>(9-11)</sup>. When serial dosage is used, a reduction in levels with the treatment is indicative of better progress, and persistence of high levels may indicate greater severity of illness or need for revision of the treatment regimen<sup>(12)</sup>. When used with discretion, it is especially useful in cases of doubt, but its routine use is not a consensus to guide the optimization of treatment.

### Hemodynamic evaluation

Repeated hemodynamic measurements have proven to be a useful technique in guiding treatment<sup>(13-15)</sup>. In decompensated HF, the use of hemodynamic echocardiography helps identifying whether the patient is compensated or not,

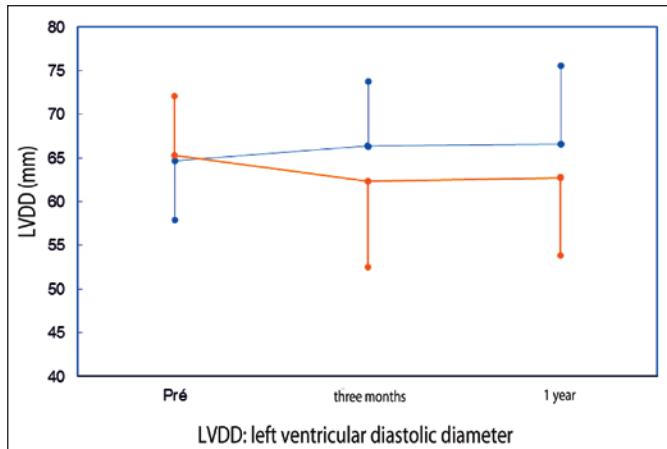
information that allows treatment orientation, to intensify or not the prescription of drugs<sup>(13)</sup>. The prescription of higher doses of vasodilators, or the addition of hydralazine and nitrate, led to better compensation of these patients and better outcome after discharge<sup>(13)</sup>. CHAMPION study showed that the use of an implanted device to assess the pulmonary capillary wedge pressure has allowed demonstrating that it was high in many cases. This procedure allowed us to identify patients who could have their treatment intensified with increased doses of vasodilators, especially hydralazine and nitrate. There was a reduction in high pressure and in the incidence of death and hospitalization due to worsening of HF<sup>(15)</sup>. Data from these studies have documented the importance of obtaining objective numbers to indicate whether a therapy regimen was effective or not. Some of these patients identified as having high pulmonary capillary wedge pressure have not showed clinical symptoms; however, the optimization of treatment based on hemodynamic data resulted in better progress. Interestingly, the best result in these studies was always associated with increased doses and more intense treatment, suggesting that in most advanced HF, hemodynamic and neurohormonal changes are more intense and require intensified treatment, regardless of the clinical situation<sup>(13-15)</sup>. This technique should be increasingly employed since it has been proven effective; however, the costs may reduce its applicability<sup>(15)</sup>.

### Ventricular remodeling

HF is usually a progressive disease and patients have ventricular remodeling, with increasing cardiac dilatation, and increasing reduction in ejection fraction<sup>(16-18)</sup>. Treatment with ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers and spironolactone modifies such course, reversing cardiac dilatation and improving ejection fraction<sup>(2,3)</sup>. This reversal of cardiac dilatation is another way to evaluate whether the treatment of HF is being effective. An effective treatment should reverse cardiac remodeling. It is noteworthy that all effective drugs, and procedures such as cardiac resynchronization, provide reverse remodeling. This reversal has been demonstrated in studies with ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers and spironolactone<sup>(18-22)</sup>. Non-reversal signals that drug doses prescribed are insufficient or that the severity of the disease is so great that the patient does not respond as desired to the proposed regimen.

Although the analysis of reverse remodeling has not been systematically used as a guide to check treatment effectiveness, several studies have shown that patients who have had reverse remodeling progressed in a better way compared to patients who did not show this reverse remodeling<sup>(16,18,21,22)</sup>. In the study by Cioffi et al., patients who had reverse remodeling presented a mortality of about 10% in the first year of follow-up, compared to 30% in those with no reverse remodeling<sup>(21)</sup>.

Reverse remodeling is especially observed with the treatment with beta-blockers<sup>(18,21-23)</sup>. The FAST-Carvedilol study revealed that reverse remodeling occurred in the first three months of treatment in the group receiving the higher dose of carvedilol (mean dose 16.10mg twice daily *versus* 6.99mg twice daily) (Figure 1)<sup>(23)</sup>.



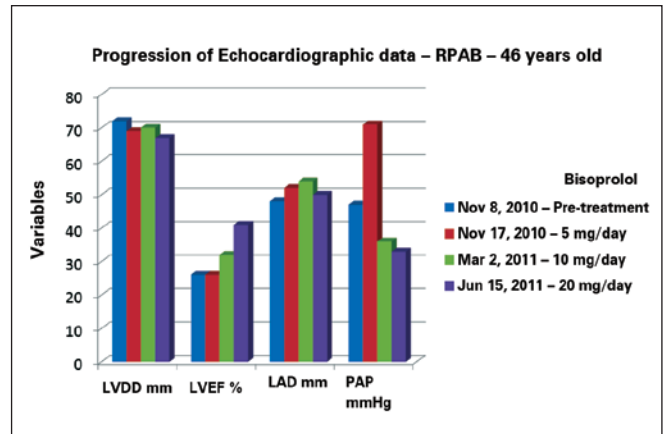
**Figure 1.** Reverse remodeling observed<sup>(2,3)</sup>.

Thus, after instituting HF treatment, doses should be optimized, as recommended by guidelines, always seeking to prescribe the drugs in doses that have been used in clinical trials. During its progress, a new echocardiographic study should be ordered, to check if treatment provided reverse remodeling. If so, treatment may be considered effective and there is no need to revise therapy doses or regimens<sup>(18,21-23)</sup>. If the reverse remodeling is not documented, it is a sign that the treatment is not effective and that it should be optimized, either with increased dose of the drugs or the prescription of new drugs, or the indication of some another procedure.

This procedure can be used as a guide to treatment, and in patients who showed no reverse remodeling, drugs doses, especially of beta-blockers, can be increased. This procedure has allowed ventricular reverse remodeling, which, with the usual dose, had not occurred. Figures 2 and 3 show two cases where the reverse remodeling occurred when the dose of beta-blocker was increased to 20mg/day, indicating that even with doses usually indicated by guidelines, some patients do not have the appropriate response, and higher doses become necessary. Importantly, in most cases, the prescription of drugs in the doses indicated by the guidelines will provide a good response in patients<sup>(24)</sup>. In the absence of response, increasing the dose may promote the expected response.

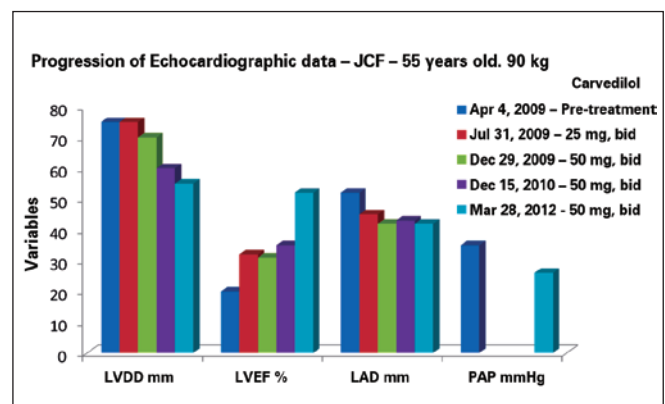
### Heart rate

Increased heart rate (HR) is another marker that treatment may be insufficient. The decompensated HF usually occurs with increased HR, due to the activation of compensatory mechanisms, in particular by increased adrenergic activity<sup>(25)</sup>. In recent years, a growing number of studies have shown that the HR above 70 bpm per minute identifies patients at greatest risk of events<sup>(26-31)</sup>. The risk is proportionate to patient's HR<sup>(28,29)</sup>. On the other hand, reduction of this HR reduces these risks<sup>(26,27,31)</sup>. Thus, the identification of HR above 70 bpm in a patient with HF, with optimized treatment, identifies patients who should have their treatment incremented. Meta-analysis of studies with beta-blockers showed that part of the



LVDD: left ventricular diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter; PAP: pulmonary artery pressure.

**Figure 2.** Progression of reverse remodeling observed in a 46-year-old patient from March 2, 2011, when a dose of bisoprolol was increased to 20 mg/day.



LVDD: left ventricular diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter; PAP: pulmonary artery pressure.

**Figure 3.** Progression of reverse remodeling observed in a 55-year-old patient from July 31, 2009, when a dose of carvedilol was increased to 50mg, bid.

benefit of reverse remodeling is associated with decreased HR provided by treatment<sup>(30)</sup>. It is not only beta-blockers that provide HR reduction. Ivabradine is an if channel blocker and has proven effective in the reduction of HR in patients in sinus rhythm<sup>(26,27)</sup>. In the presence of FC above 70 bpm, the dose of beta-blocker can be increased, digoxin can be used or ivabradine can be prescribed. The SHIFT study showed that prescribing ivabradine reduces HR, and the incidence of events in these patients<sup>(27,31)</sup>. The HR reduction with ivabradine also reverses cardiac dilation<sup>(32)</sup>. In follow-up treatment, the HR that the patient presents with treatment should be considered. It is an easily obtained variable and literature data have shown that a not so increased HR is already a marker of poor prognosis<sup>(28,29,31)</sup>.

Thus, in the presence of HR above 70 bpm, treatment should be reviewed and reduced.

## CONCLUSION

In a disease such as HF, which has malignant characteristics and can greatly reduce quality of life and increase mortality, the well-oriented treatment is crucial to reverse these aspects. Treatment based solely on data from clinical improvement alone has not proven to be optimal. Measurements of hemodynamic variables, reverse remodeling, and HR make this evaluation more objective and may signal that the patient's treatment needs to be incremented.

## REFERENCES

1. Barreto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Hospital readmissions and death from Heart Failure- rates still alarming. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):335-41.
2. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz Fd, Guimarães GV, Montera Vdos S, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GE, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Castro RB, Salemi VM, Villacorta Junior H, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1): 3-70. Portuguese.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Crônica 2012. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2012[citado 2013 Jan 21];98(Suppl 1):1-33. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20Crônica.pdf>
4. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102(10):1126-31. Comment in: *Circulation.* 2000;102(10):1076-8.
5. Lee DS, Mamdani MM, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, et al. Trends in heart outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med.* 2004;116(9):581-9.
6. Gwadrý-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS, Lee H, Guyatt GH. A systematic review and meta-analysis of studies comparing readmissions rate and mortality rates in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2315-20. Comment in: *Arch Intern Med.* 2005 ;165(11):1311; author reply 1311-2.
7. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(23):1861-6. Comment in: *Eur Heart J.* 2002;23(23): 1804-6.
8. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9): 797-805. Comment in: *N Engl J Med.* 2011;364(21):2066-7; author reply 2069; *N Engl J Med.* 2011;364(21):2066; author reply 2069; *Praxis (Bern 1994).* 2011; 100(11):671-2; *N Engl J Med.* 2011;364(21):2067; author reply 2069;. *N Engl J Med.* 2011; 364(9):877-8; *Hosp Pract (1995).* 2013;41(1):129-31; *Ann Intern Med.* 2011;155(2):JC1-5; *Kardiol Pol.* 2011;69(8): 869-70; *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):340-2; *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(3):251-3; *N Engl J Med.* 2011;364(21):2067;author reply 2069.
9. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(16):1733-9. Comment in: *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(21):2097-8; author reply 2098-9.
10. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2090-100. Comment in: *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2101-4; *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(1):90; author reply 90-1.
11. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2009;158(3):422-30.
12. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, Haq N, Park H, Clarke W, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1191-5.
13. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13(8):618-25. Comment in: *J Card Fail.* 2007;13(8):626-8.
14. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Magalski A, Zile MR, Smith AL, Smart FW, O'Shaughnessy MA, Jessup ML, Sparks B, Naftel DL, Stevenson LW; COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure. The COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(11):1073-9. Comment in: *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(11):1080-2.
15. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658-66. Comment in: *Lancet.* 2011; 377(9766):616-8; *Lancet.* 2011;377(9784):2176-7; author reply 2177; *Lancet.* 2011;377(9784):2176; author reply 2177.
16. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VII17-23.
17. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(11):2022-7.
18. Cioffi G, Stefenelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail.* 2004;10(3):250-7.

19. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992;86(2):431-8.
20. Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):591-6. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):597-9.
21. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefanelli C, et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):1040-8.
22. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):1065-70.
23. Melo D, Pereira-Barretto AC, Ramires JA. The impact of rapid use of beta-blockers on ventricular remodeling and mortality in end-stage heart failure [Abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(Suppl A):17.
24. Pereira-Barretto AC. Reversibilidade da disfunção ventricular. Experiência clínica de consultório médico. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(6):541-4.
25. Braunwald E. The Denolin lecture. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J*. 2001;22(10):825-36.
26. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari F; BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16. Comment in: *Cardiovasc J Afr*. 2008;19(6):323-24, discussion 324; *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):45-7; *Lancet*. 2008;372(9656):2113; author reply 2113-4; *Lancet*. 2008;372(9641):779-80; *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):45-7; *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):45-7.
27. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9757):1988. Comment in: *Lancet*. 2010;376(9744):847-9; *Lancet*. 2010;376(9758):2069; author reply 2069-70; *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(1):1-3; *Lancet*. 2010;376(9758):2069; author reply 2069-70; *Kardiol Pol*. 2010;68(11):1299-302.
28. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD; CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1785-95. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1796-8.
29. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):737-47.
30. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: finding from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1938-45. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1946-7.
31. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):865-9. Comment in: *Am J Cardiol*. 2008;102(4):506-7.
32. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2507-15. Comment in: *Eur Heart J*. 2011;32(20):2481-2; *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(11):609.



# 1918: a gripe espanhola desvendada?

## 1918: the Spanish flu unveiled?

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel<sup>1</sup>

Recebido da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

### RESUMO

Em 1918, o mundo testemunhou uma das maiores tragédias de sua história, quando uma epidemia de gripe arrasou a população. Acredita-se que 15 a 25 milhões de pessoas tenham perdido a vida em consequência de uma grave insuficiência respiratória. O comportamento não usual de levar jovens entre 20 e 40 anos à morte mantém acesas as discussões a respeito de sua natureza. O objetivo deste estudo foi rever na literatura os primórdios da epidemia e suas consequências, além dos estudos que tentaram e tentam desvendá-la. A gripe espanhola tem sido estudada por meio de diferentes pontos de vista. A dimensão social da doença envolve constatações de semelhanças entre outras epidemias do passado, como os sentimentos de desorientação, impotência e terror, e por ter vitimado principalmente a parcela mais carente da população. Porém, em 1918, já se conheciam os micro-organismos patogênicos, impedindo que houvesse o apontamento milenar de culpa de membros segregados pela sociedade. Pesquisas sobre o agente causal, a fisiopatologia e as causas dos óbitos mobilizaram os laboratórios ao redor do mundo. As causas de seu estranho comportamento não estão totalmente esclarecidas. Os mistérios da gripe espanhola ainda intrigam a ciência.

**Descritores:** Influenza humana/história; Pandemias/história; História do século XX; Saúde mundial/história; Surtos de doenças

### ABSTRACT

In 1918, the world witnessed one of the greatest tragedies in its history, when an epidemic flu devastated the population. It is believed that 15 to 25 million people died due to a severe respiratory failure. The unusual behavior of killing young people between 20-40 years old keeps discussions about its nature lively. The objective of this study was to review the epidemic

beginnings and its consequences, as well as the studies that tried and are trying to unveil it. Spanish Flu has been extensively studied from different points of view. The social dimension of the disease involves findings of similarity with other epidemics of the past, such as disorientation, helplessness and the terror felt by the population, and also the fact that it victimized mainly the poorest. However, in 1918, the pathogenic microorganisms were already known, avoiding members segregated by society to be made responsible for the disease. Researches on the agent, the pathophysiology, and cause of deaths mobilized laboratories around the world. The causes of its strange behavior are not totally clear, and still intrigue science.

**Keywords:** Influenza, human/history; Pandemics/history; History, 20<sup>th</sup> century; World Health/history; Disease outbreaks/history

### INTRODUÇÃO

O ano de 1918 foi nefasto, não apenas porque uma guerra de amplas proporções estava sendo travada na Europa, mas pela grande mortandade que ocorreu tanto em seus campos como longe deles. As mortes de jovens soldados em batalhas, nas quais foram usadas armas jamais vistas e com incrível poder para matar, eram chocantes; mas não menos impressionantes foram os perecimentos indistintos de militares e civis, causados por uma doença que, em pouco tempo, alcançou todos os continentes.

Essa pandemia iniciara-se como uma gripe comum, manifestada por meio de mal-estar, cefaleia, febre, mialgia, coriza e tosse, e apresentara índice de mortalidade maior entre a população mais idosa, como é usual nessa afecção. Entretanto, em menos de 12 meses, ela apresentou-se em mais duas ondas. Foi a segunda leva, surgida no outono europeu daquele ano, que se converteu em uma das maiores tragédias já testemunhadas pela humanidade. Calcula-se que 30% da população mundial tenha sido infectada - apenas na Índia, 5 milhões morreram em decorrência da gripe; 500 mil pessoas nos Estados Unidos, 375 mil na Itália, 225 mil na Alemanha e 200 mil na Inglaterra e País de Gales tiveram o mesmo fim. Em Samoa, na Polinésia, 25% da população sucumbiu e, no Alasca, comunidades inteiras de esquimós desapareceram<sup>(1,2)</sup>.

Apesar dos dados estatísticos precários, acredita-se que, no Brasil, a morte teria atingido em torno de 35 mil pessoas, a maioria delas no Rio de Janeiro (14.348) e no Estado de São Paulo (12.386)<sup>(3,4)</sup>. A crise de mortalidade causada pela espanhola na então capital do país pôde ser notada pelo número de óbitos atribuídos à gripe em anos anteriores: foram 584 em 1915, 426 em 1916 e 411 em 1917. Todo o Brasil foi afetado,

1. Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 3/12/2012 – Data de aceite: 26/9/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Autor correspondente:

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel  
Rua Visconde de Taunay 420, sala 61  
CEP: 13023-200, Campinas – SP  
E-mail: clinicacbfmg@gmail.com

até mesmo a remota ilha de Fernando de Noronha, onde se dizia que a gripe chegara sem que sua população tivesse tido qualquer contato com os habitantes do continente; mas a mortalidade diferiu conforme a região<sup>(4)</sup>.

No final da epidemia, 15 a 25 milhões de pessoas (alguns autores defendem cifras de até 50 milhões) perderam a vida em decorrência de uma grave insuficiência respiratória. A metade dos mortos concentrava-se entre indivíduos de 20 a 40 anos, um comportamento incomum dessa afecção. A terceira onda, já em 1919, foi mais branda, porém a distribuição etária da mortalidade foi semelhante<sup>(1)</sup>.

No presente artigo, faz-se uma revisão sobre os primórdios do surto de 1918 e suas conseqüências, a resposta da Medicina (oficial e leiga), em especial no Brasil, frente ao desafio de uma doença de comportamento atípico, além dos estudos que tentaram e tentam desvendar os mistérios de uma epidemia que ainda intriga a ciência.

### Denominação, diagnóstico e origem

Essa assombrosa doença, originalmente identificada como *Influenza* (nome que remetia ao passado, quando se acreditava na *influência* maléfica de planetas, cometas e meteoros sobre a saúde humana), ficou conhecida como “gripe espanhola”.

Desconhecem-se os motivos dessa denominação. As ideias de que a gripe teria se originado na Espanha ou de que ali teria mostrado sua face mais violenta não foram confirmadas. Outras hipóteses incluem a inexistência de uma censura na imprensa espanhola sobre uma doença alarmante, em um país que permanecera neutro durante a guerra; uma possível vingança dos ingleses que, descontentes com simpatizantes da Alemanha no governo espanhol, teriam responsabilizado aquele país pela peste de 1918; ou a xenofobia francesa em relação a trabalhadores espanhóis que cruzavam suas fronteiras<sup>(5)</sup>. Vale lembrar que, na história, é comum populações culparem grupos não pertencentes à sua comunidade – seja por etnia, país ou religião – por alguma fatalidade. Um exemplo notório é a sífilis que, irrompida com violência na Europa após as grandes navegações, ficou conhecida como mal napolitano, mal gálico, mal espanhol, mal polaco ou doença egípcia, sempre por algum vizinho ou império ressentido<sup>(6)</sup>.

O diagnóstico da gripe e a descoberta do agente causal estiveram envoltos por ideias ora óbvias, ora confusas, com muitos avanços e não poucos retrocessos. A despeito de a doença possuir uma longa história entre os homens – está possivelmente presente entre nós desde o século XII – ela apresenta formas variadas, por vezes com sintomas sutis e sem uma sintomatologia própria<sup>(7)</sup>. Como resultado, em 1918, houve dificuldade na identificação dos primeiros casos e da velocidade de propagação da enfermidade que, sem medidas cautelares, disseminou-se de forma fugaz<sup>(8)</sup>. Quando finalmente ações preventivas foram implantadas, seu caráter obrigatório era uma tentativa desesperada dos governos para deter a tragédia instalada. Nos Estados Unidos, por exemplo, o comissário da saúde Hermann M. Biggs preconizava:

*“Ajude a proteger sua cidade de uma grave epidemia. É ilegal tossir ou espirrar sem virar o rosto, e sem cobrir o nariz e a boca com um lenço, ou cuspir no chão em qualquer lugar ou transporte público... A violação desta regra é uma contravenção*

*penal, que será punida com multa ou prisão, ou ambos. A gripe é transmitida unicamente pelas secreções nasais e da garganta. Ajude a cumprir a lei. Salve a si mesmo e ao próximo” (tradução livre da autora)*<sup>(9)</sup>.

Desde o século XIX, conhecia-se a possibilidade da transmissão de doenças por meio de secreções oronasais, graças às pesquisas de um colega do descobridor do agente causal da tuberculose, Robert Koch (1843-1910). Carl Pflügge (1847-1923), bacteriologista e higienista, que trabalhava junto ao famoso cientista, obtivera culturas positivas do bacilo em placas distribuídas nos cantos de quartos de doentes, graças à sua contaminação por gotículas produzidas pela tosse. As secreções oronasais suspensas no ar receberam a denominação de gotículas de Pflügge – e, em 1890, o descobridor provou sua existência e propagação até mesmo nas mais amenas conversas<sup>(10)</sup>. A despeito dessa descoberta ter sido importante na demonstração da via de transmissão da tuberculose, logo se aventou que outras doenças, em especial respiratórias, poderiam ser assim transmitidas, incluindo a gripe. Dessa forma, apesar do desconhecimento do agente causal, a proteção contra secreções pôde ser sugerida pelos médicos e autoridades durante a epidemia.

Quando a gripe espanhola surgiu, a ciência se desenvolvia rapidamente e, no campo da microbiologia, importantes descobertas haviam sido alcançadas. Desde o século anterior, pressupunha-se que as doenças possuiriam uma causa específica, e que o seu conhecimento conduziria, sobretudo nas contagiosas, a estratégias eficazes para seu combate. Imbuído nesse espírito, Richard Pfeiffer, em 1892, encontrou, na garganta de doentes gripados, um bacilo por ele nomeado *Haemophilus influenza*, que posteriormente recebeu seu nome. Experimentos feitos por outros pesquisadores não confirmaram ser o bacilo de Pfeiffer o causador da gripe – o próprio descobridor não conseguira reproduzir convincentemente infecções em animais de laboratório. Quando a epidemia de gripe irrompeu, essa bactéria foi a primeira a ser responsabilizada. Contudo, mais uma vez, as pesquisas não foram conclusivas sobre sua culpa, incluindo análises feitas no Brasil pelo chefe do setor de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz, Bowman Crowell<sup>(11)</sup>. Ele não conseguiu estabelecer, em autópsias de vítimas durante o surto, a relação do bacilo com a doença e de seus efeitos colaterais<sup>(1,8,11)</sup>.

O vírus da *Influenza* foi identificado somente em 1933; os estudos revelaram a existência de três tipos (A, B, e C), conforme sua antigenicidade, mas somente o primeiro é responsável por epidemias. Na superfície viral, existem proteínas, que facilitam a adesão e penetração nas células do hospedeiro – entre elas, as hemaglutininas (H) –, e enzimas, que facilitam a saída da célula de novas partículas virais que se formaram em seu interior – a neuraminidase (N). Existem formas diversificadas dessas substâncias, cuja análise não será discutida no presente estudo; mas é interessante mencionar que o vírus da gripe espanhola foi classificado como pertencente ao tipo A H1N1, identificação que só foi possível em estudos no final do século XX, após exumação e exame necroscópico de indivíduos mortos durante a epidemia encontrados congelados em sepulturas no Alasca e em uma ilha norueguesa<sup>(3)</sup>.

Ainda restam dúvidas sobre onde surgiu e como a doença tornou-se tão mortal. Presume-se que ela tenha se originado em um campo de treinamento militar nos Estados Unidos meses antes do surto, ou mesmo em Nova Iorque, onde estudos identificaram uma maior mortalidade da população devido à gripe, 1 ano antes da eclosão da epidemia<sup>(12)</sup>.

Como as análises virais em estudos necroscópicos das vítimas não demonstraram uma virulência exacerbada do micro-organismo, a possibilidade da conjugação de efeitos entre uma infecção viral sobreposta à outra bacteriana tornou-se cada vez mais plausível<sup>(13)</sup>. Tal hipótese tem sido corroborada não apenas pela constatação de que a maioria dos doentes apresentou um quadro clínico autolimitado e sem consequências violentas, mas também por meio da interpretação dos dados sobre o tempo em que ocorreram os óbitos. A maior parte das mortes sobrevinha de 7 a 10 dias após o início dos sintomas, mas um número significativo de doentes morria mais de duas semanas após o princípio da gripe<sup>(14)</sup>.

Essas informações sugerem que a virulência do vírus não era tal para causar morte fulminante em todas as vítimas e, assim, com o passar dos dias, um organismo debilitado pela gripe se tornaria suscetível à infecções bacterianas e consequentes pneumonias graves. De fato, nas necrópsias realizadas em pacientes com morte tardia, a maioria apresentou evidências de pneumonia bacteriana<sup>(14,15)</sup>. Mas e nos 10 a 15% dos casos em que ocorreu a morte precoce? Em 2009, a pesquisadora Karen Sarko trouxe à luz mais uma suspeita no mistério que ainda envolve a doença. Ela observou que, na época da epidemia, o ácido acetilsalicílico, analgésico mais conhecido como aspirina, era recomendado em doses muito elevadas – de 975 a 1.300mg a cada hora ou cada 3 horas, totalizando doses diárias de 8 a 31,2g. Nessas doses, o fármaco pode causar vários sintomas tóxicos, entre eles a hiperventilação e o edema pulmonar; ou seja, o paciente apresentaria o mesmo quadro de insuficiência respiratória tantas vezes descrita como precedendo a morte dos portadores da gripe. Sarko observou, ainda, que, na época, havia uma campanha publicitária maciça para o consumo do fármaco, o que motivaria muitos doentes a ingerir o produto; e, nos campos militares norte-americanos, o seu uso havia sido recomendado, nessas doses, 1 mês antes de ocorrer o pico de mortalidade entre os jovens gripados<sup>(15)</sup>. Não existem provas conclusivas e a pesquisadora também não se referiu à mortalidade após o surto de gripe, a despeito do medicamento ainda ter sido largamente utilizado em altas doses, mas a ideia não deixa de ser intrigante. Sarko até sugeriu novas pesquisas em prontuários dos campos militares norte-americanos, nos quais a suposta relação entre os sintomas e a toxicidade do fármaco poderia aflorar. Em tempo: apesar de lançada comercialmente em 1899, a aspirina só foi introduzida no Brasil a partir de 1911. No primeiro texto publicitário brasileiro da época, as indicações incluíam o “*combate a resfriados de todas as classes...*”<sup>(16)</sup>.

### Medicina, superstições e a gripe

A Medicina pouco sabia sobre o mal, a despeito da euforia que tomava conta do mundo das pesquisas médico-científicas desde o final do século XIX, que se deparava com um número

crescente de respostas para o enigma das doenças infectocontagiosas. Descobrir o agente etiológico de uma doença infecciosa era, então, a meta primordial, e seu encontro por um pesquisador de determinado país seria motivo de orgulho nacional. Contudo, o formidável entusiasmo do momento cairia por terra em 1918 e, nesse contexto, a gripe espanhola serviu para mostrar ao mundo que vivemos relações biológicas que nem sempre podem ser controladas<sup>(17)</sup>.

A maioria dos médicos, desinformados, desorientados e longe dos laboratórios de pesquisa, concluía sobre a inevitabilidade da gripe; e as dúvidas que existiam no Brasil estendiam-se para as demais nações, mais ou menos desenvolvidas, que apresentavam maior ou menor mortalidade, mas que se igualavam diante da ignorância e do pavor a uma entidade cujo comportamento mostrava-se surpreendente e anômalo.

A Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo declarou que a capital paulista estava sendo vítima de duas epidemias distintas, a de gripe e a de pneumonia, embora reconhecesse que uma predispunha à outra<sup>(18)</sup>. Marques da Cunha, Octávio de Magalhães e Olympio da Fonseca, do Instituto Oswaldo Cruz, acreditavam, assim como os doutores Selter, na Alemanha, e Yamogushi, no Japão, que o agente causal da gripe era um vírus filtrável. Alguns médicos julgavam-na uma gripe comum, mas com contagiosidade aumentada, devido à guerra; outros, uma gripe atípica ou uma nova entidade clínica; e havia os que a consideravam como uma doença relacionada à febre dos 3 dias (*Roséola Infantum*), causada por um agente filtrável e transmitida por mosquitos<sup>(17)</sup>.

No desespero para se chegar ao diagnóstico, pensou-se também na dengue, na cólera e na tuberculose e, diante da não confirmação etiológica e da manutenção de dúvidas, houve ainda aqueles que se voltaram para as ancestrais teorias miasmáticas e dos humores<sup>(17)</sup>. Segundo a primeira, a doença era resultado de eflúvios misteriosos que envolviam as pessoas pelo ar e que traziam as doenças; assim, locais que exalasses mau cheiro deveriam ser evitados. Para os adeptos da teoria humoral, elaborada pelos médicos gregos na Antiguidade Clássica, as recomendações incluíam lavagens intestinais e sangrias, ingestão de fórmulas arsenicais, que agiam como sudoríferos, além de banhos quentes e massagens. Dessa forma, acreditavam reequilibrar os quatro humores corporais (bile negra, bile amarela, sangue e fleuma) e que estariam restabelecendo a saúde<sup>(18)</sup>. Por conseguinte, na história da *Influenza*, é também possível reconhecer que novas teorias ou descobertas proporcionadas pela ciência não significaram a supressão de velhas concepções, sejam elas científicas ou não<sup>(19)</sup>.

Diante de tantas incertezas, os médicos voltaram-se para a definição dos sintomas apresentados pelas vítimas da epidemia e, baseados neles, foi possível elaborar alguma recomendação terapêutica<sup>(17)</sup>. Tal atitude, entretanto, mostrou-se desastrosa, pois gerou uma grande diversidade de interpretações e consequente heterogeneidade e conflitos nas prescrições médicas. A Academia Paulista de Medicina sugeriu uma panaceia constituída por 36 a 54 substâncias, uma verdadeira teriaga, que causaria inveja a qualquer médico medieval. Outros fármacos recomendados, em sua maioria, tinham eficácia restrita ou duvidosa. A codeína – ainda hoje presente nas prescrições – e o hidrato de terpina

eram usados como antitussígenos; o benzoato de sódio, mineral empregado para diminuir a viscosidade do expectorado, de fato aumentava a secreção brônquica<sup>(20,21,22)</sup>. A poção alcoólica de Todd e os após de Dower, então usados para as gripes comuns, tinham lugar garantido nas receitas de alguns médicos<sup>(23)</sup>.

Diante da ineficácia da medicina oficial, muitos foram aqueles que apresentaram à população propostas de cura. Tanto charlatães, que forçosamente tiraram vantagens econômicas de um povo desesperado, quanto pessoas bem intencionadas, que realizavam trabalhos voluntários, podiam ser encontrados em meio ao caos instalado. Alimentos considerados como possuidores de propriedades terapêuticas, como cebola, alho, pinga e limão, usados para resfriados comuns, foram amplamente consumidos pela população. Em São Paulo, centros espíritas distribuíam água fluidificada como remédio e preventivo, e jornais divulgavam propagandas de produtos variados que teriam ação sobre o micróbio da gripe. Assim, elementos tão variados quanto filtros de água e até quinino, usado contra a malária, eram veiculados pelos meios de comunicação paulistanos como eficientes no combate à doença<sup>(18)</sup>. Outras panaceias de natureza incerta apareciam nos periódicos brasileiros da época, como o xarope de Grindélia, xarope Contratosse, pílulas contra tosse do Dr. Manuelito Moreira ou Peitoral de Angico Pelotense que, com nomes sugestivos e promessas de cura, encantavam uma população amedrontada e ávida por alguma esperança<sup>(24)</sup>.

## O medo de outros tempos e de 1918

Há quem diga que todas as civilizações são produto de uma longa luta contra o medo, uma qualidade afetiva provocada pela consciência do perigo. A história humana está repleta de situações comprometidas por um estado temporal intermitente e variável de sua representação máxima – o terror. Não por acaso, os antigos gregos consideravam esse sentimento como o detentor de um forte poder e o atribuíam como resultado da punição dos deuses, *Deima* (o temor) e *Phóbos* (o medo). Dessa forma, esforçavam-se para viver em harmonia com essas divindades, apresentando a elas oferendas e mimos, especialmente em tempos de guerra, quando a bravura frente ao inimigo era fundamental para a sobrevivência da comunidade<sup>(25)</sup>.

Ao longo da história, o homem construiu civilizações temendo. Temiam-se divindades, espíritos e demônios, forças da natureza e suas relações com os astros e os ventos, animais selvagens, fome, doenças e pestes e, sobretudo, o desconhecido. No Ocidente, durante séculos, as crenças religiosas foram uma poderosa arma utilizada para combater o desconforto das incertezas e, ao mesmo tempo, serviram para indicar os possíveis agentes dos infortúnios. Assim, turcos, judeus, hereges e mulheres consideradas feiticeiras, cujas atitudes ou simples presenças eram ajuizadas como ofensivas a Deus, serviram como culpados de tempestades, de más colheitas e, em especial, de doenças e epidemias que grassavam entre os povos<sup>(25)</sup>.

Em pleno século XX, as incertezas, a falta de esclarecimentos factíveis e, finalmente, o medo da morte fizeram com que parte significativa da população se voltasse para a milenar explicação sobre a origem divina da gripe espanhola. Deus puniria um mundo em transformação, assolado por uma guerra, marcado

pela cobiça e que parecia querer livrar-se dos bons costumes. Contudo, são notórias algumas diferenças conceituais em relação a epidemias progressas. Não havia mais feiticeiras ou grupos religiosos que pudessem ser culpados pela epidemia. Em 1918, o conhecimento sobre a existência de micro-organismos patogênicos e de sua transmissão acarretou a consciência de que todos poderiam ser os “pecadores” e de que teriam as mesmas responsabilidades como possíveis portadores e disseminadores da doença<sup>(5,26)</sup>. Na epidemia de gripe espanhola, houve a democratização dos culpados.

O conhecimento sobre a transmissibilidade da doença representou, ao mesmo tempo, um grande avanço da medicina e a base do pavor manifestado entre indivíduos. Isolamento e medo foram comportamentos comuns em meio à população, comportamentos estes estimulados pelos órgãos governamentais que visavam impedir o avanço da epidemia<sup>(27)</sup>. Na cidade de São Paulo, por exemplo, estava proibida qualquer reunião social, seja para uma conversa entre amigos, para ir a igreja rezar pelos vivos e mortos, ou para assistir a um jogo de futebol. Abraços, beijos e apertos de mão eram desencorajados e até roupas e sapatos usados por outros causavam repugnância<sup>(18,26)</sup>.

Era grande o medo.

Nada poderia ser pior que a sensação de impotência – nos grandes centros, como Rio de Janeiro e São Paulo, quem não fugiu foi obrigado a testemunhar a passagem de carros, carroças e bondes carregados com cadáveres; assistir à construção de muros nos cemitérios, na tentativa de isolar os mortos e conter a epidemia; e conviver com a fome, já que os gêneros alimentícios esgotaram-se em pouco tempo<sup>(18,23)</sup>. Assim, apesar da existência de notórias diferenças entre as epidemias modernas e de épocas mais remotas, o terror diante do desconhecido e do que parecia inevitável, a fuga da população de centros urbanos maiores e as tentativas de alcançar a cura a qualquer custo, foram comportamentos comuns.

## Ação e prevenção

A terceira leva da gripe, já em 1919, não se apresentou tão violenta por motivos desconhecidos – talvez o vírus já tivesse vitimado os indivíduos mais suscetíveis, ou por terem sido tomadas medidas preventivas mais rapidamente. Em estudos realizados nos Estados Unidos sobre as múltiplas ações preventivas postas em prática, como o fechamento de escolas, igrejas e teatros, demonstrou-se que, nas cidades em que foram implantadas precocemente, houve uma mortalidade 50% menor em relação a localidades que assim não o fizeram<sup>(27)</sup>. Dessa forma, as iniciativas de isolamento obrigatório tomadas pelas autoridades, além do retraimento comportamental voluntário da população, parecem ter contribuído para que a tragédia não fosse ainda maior. Na Europa, certamente, o término da guerra influenciou para que houvesse menor mortalidade, devido à gradativa melhora da qualidade de vida de sua população, tanto no âmbito físico, quanto psicológico.

As más condições de moradia, somadas às de higiene e alimentação, teriam contribuído para o desfecho fatal da maioria dos casos. Desde o século XIX, a importância da pobreza e da desnutrição já havia sido destacada no surgimento de doenças

e na conseqüente mortalidade da população. Virchow defendia que as condições sociais eram as responsáveis pelas epidemias e participou ativamente de um movimento de reforma médica que culminou, em 1849, na elaboração de um primeiro projeto de lei em saúde pública. Tal projeto fundamentou a necessidade de assegurar o desenvolvimento e a saúde física e mental dos cidadãos, além prevenir suas doenças, sendo um importante passo no desenvolvimento da medicina social<sup>(27,28)</sup>. Dessa forma, não foi surpresa que a gripe espanhola tenha vitimado principalmente indivíduos mais carentes. Em estudo realizado na capital paulista, Bertolli Filho<sup>(18)</sup> concluiu que a face mais letal do surto ocorreu entre a população pobre e desnutrida. O mesmo autor calculou que ali tenham ocorrido 5.100 mortes, distribuídas desigualmente entre os insalubres bairros operários do Brás, Mooca e Belenzinho (12,35 mortes por 1.000 habitantes) e nos mais abastados bairros centrais (6,12 óbitos por 1.000 habitantes). Se a gripe espanhola democratizou os culpados, o mesmo não ocorreu com suas vítimas.

A despeito dessa epidemia ser quase centenária, estudos sobre uma possível imunodeficiência precedida ou causada pela infecção viral continuam a ser realizados. A possibilidade de um novo surto é factível, mas o número de respostas dadas pela ciência atual, apesar de não alcançar a totalidade, certamente seria muito maior. Em 1997 foi desvendado o genoma viral e, a despeito de ser estruturalmente semelhante aos vírus aviários que causaram epidemias mais recentes, sugere-se que suínos tenham servido, de alguma forma, como intermediários<sup>(29)</sup>. Enfim, em animais de laboratório foram testadas, com sucesso, vacinas contra o vírus de 1918. Sua produção em larga escala, além da implantação de medidas preventivas precoces e prolongadas, seria fundamental para que não houvesse a repetição da catástrofe<sup>(30,31)</sup>.

## CONCLUSÃO

A Medicina do século XX vislumbrou um grande desenvolvimento técnico e científico, com impressionantes conquistas no diagnóstico e na terapêutica, além de converter a luta pela saúde humana em um problema global e internacionalmente reconhecido. Contudo, com frequência menospreza-se que tais conhecimentos tenham sido fundamentados em ações e pesquisas progressas, como se a sabedoria atual tivesse sido conquistada com um passe de mágica.

É certo que o desenvolvimento da Medicina não foi e não é linear, assim como sua história também não é uma sucessão de contribuições realizadas por médicos que definiram seu progresso. Existe uma complexa inter-relação entre fenômenos sociais, econômicos e biológicos que determinam o objeto a ser estudado e combatido por ela: a doença. Nela, as ações pretéritas podem subsidiar as do presente e, se não os impedir, podem pelo menos minimizar os erros cometidos no passado.

As lições legadas pela gripe espanhola não devem ser esquecidas. As conquistas médico-científicas da época não foram suficientes para impedir uma catástrofe, o que conduz a, pelo menos duas certezas: a natureza e os comportamentos de uma doença nem sempre são previsíveis, e a Medicina, tampouco,

infalível. Registro aqui, um erro de conduta e de prognóstico, por meio do testemunho de uma sobrevivente da epidemia, que, em conversa informal com a autora, revelou:

*[Eu vivia na Áustria e tinha 13 anos quando a gripe chegou. Sempre fui pequena e franzina e, muito mal, fui internada em um dos hospitais especialmente montados para abrigar os doentes. Só me lembro dos médicos e enfermeiras comentarem a beira de meu leito: “Esta é muito miudinha, não vai aguentar!” Eu não tinha forças para responder, mas fui uma das únicas sobreviventes de minha ala...]*

Bem, essa senhora atravessou o Atlântico, constituiu família no Brasil e faleceu, de causas naturais, com quase 90 anos.

## REFERÊNCIAS

1. Beveridge WIB. Influenza: the last great plague. An unfinished story of discovery. London: Heinemann Educational Books; 1977.
2. Tumpey TM, García-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swayne DE, Basler CF. Pathogenicity and immunogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Sci USA*. 2004;101(9):3166-71.
3. Rezende JM de. Reminiscências da gripe espanhola. [citado 2012 Out 23]. Disponível em: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/gripeespanhola.htm>
4. FluWeb Home. FluWeb Historical influenza Database. Brazil [Internet]. 2 august 1919. Australia: University of Melbourne. [cited 2012 Out 26]. p. 338-42. Available from: [http://influenza.sph.unimelb.edu.au/data/S0001/chapters/P2\\_chap\\_1\\_3.pdf](http://influenza.sph.unimelb.edu.au/data/S0001/chapters/P2_chap_1_3.pdf)
5. Bertucci LM. Influenza, medicina enferma. Ciência e práticas de cura na época da gripe espanhola em São Paulo. Campinas-SP: Editora da Unicamp; 2004.
6. Gurgel C. Doenças e curas. O Brasil nos primeiros séculos. São Paulo: Contexto; 2010.
7. Crosby A. Influenza. In: Kiple K, editor. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge: University Press; 1993.
8. Silveira AJ. A Medicina e a influenza espanhola de 1918. *Tempo*. 2005;10(19):91-105.
9. FluWeb Home. FluWeb Historical influenza Database. The United States of America [Internet]. 2 august 1919. Australia: University of Melbourne. [cited 2012 Nov 17]. p.281-330. Available from: [http://influenza.sph.unimelb.edu.au/data/S0001/chapters/P2\\_chap\\_1\\_3.pdf](http://influenza.sph.unimelb.edu.au/data/S0001/chapters/P2_chap_1_3.pdf)
10. Rosemberg J. Tuberculose – aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. *Bol Pneumol Sanit*. 1999;7(2):5-29.
11. Souza CM. A gripe espanhola na Bahia: saúde, política e medicina em tempos de epidemia [Tese]. Rio de Janeiro: História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); 2007.
12. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11059-63.
13. Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(39):16416-21.
14. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 Influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1193-9. Comment in: *Emerg Infect Dis*. 2009;15(2):346-7.
15. Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 pharmacology, pathology, and historic evidence. *Clin*

- Infect Dis. 2009;49(9):1405-10. Comment in: Clin Infect Dis. 2010;50(8):1203; author reply 1203.
16. Jesus PR. 1911 a 2011. Um século de anúncios publicitários de aspirina no Brasil [Internet]. In: 1º Congresso Mundial de Comunicação Ibero-Americana; 2001 Jul 31-Ago 4; São Paulo: CONFIRBERCOM. [citado 2012 Nov 21]. Disponível em: <http://confibercom.org/anais2011/pdf/258.pdf>
  17. Goulart AC. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. Hist Cienc Saude-Manguinhos. 2005; 12(1):101-42.
  18. Bertolli Filho C. A gripe espanhola em São Paulo. Ciência Hoje. 1989;10(56):30-41.
  19. Queiroz RS. As epidemias como fenômenos sociais totais: o surto de gripe espanhola em São Paulo (1918). Rev USP [Internet]. 2004 [citado 2012 Jul 21];63:64-73. Disponível em: <http://www.usp.br/revistausp/63/04-renato.pdf>
  20. Ziment I. Farmacologia das secreções respiratórias e das substâncias mucocinéticas. J Bras Pneumol. 1983;9(2):93-6.
  21. Palombini BC. Tosse e expectoração. J Pneumol. 1984;10(3):175-94.
  22. Grassi C, Pozzi E, Rampulla C. Aspectos farmacológicos do tratamento da insuficiência respiratória crônica. J Pneumol. 1981; 7(1):35-46.
  23. Nava P. Chão de ferro: memórias. 3ª ed. São Paulo: Ateliê Editorial; 2001.
  24. Soares Junior AS. Corpos hígidos: o limpo e o sujo na Paraíba (1912-1924) [Dissertação]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2011. [citado 2012 Nov 21]. Disponível em: [http://www.cchla.ufpb.br/ppgh/2011\\_mest\\_azemar\\_soaresjr.pdf](http://www.cchla.ufpb.br/ppgh/2011_mest_azemar_soaresjr.pdf)
  25. Delumeau J. História do medo no Ocidente. São Paulo: Companhia das Letras; 2009.
  26. Bertucci LM. A onipresença do medo na influenza de 1918. Varia Hist. 2009;25(42):457-75.
  27. Lyons AS, Petrucelli RJ. História da Medicina. São Paulo: Manole; 1997.
  28. Aldereguia Henriques J. La Medicina Social, la Salud Pública y el Siglo XX [Internet]. Habana, Cuba: Universidad de la Habana. [citado 2012 Fev 12]. Disponível em: <http://www.uh.cu/centros/cesbh/Archivos/bvirtual/Jorge2.pdf>
  29. Clancy S. Genetics of the influenza virus. Nature Education 2008 [cited 2013 Abr 25];1(1). Available from: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/genetics-of-the-influenza-virus-716>
  30. Hatched RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public Health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(18):7582-7.
  31. Kong WP, Hood C, Yang ZY, Wei CJ, Xu L, García-Sastre A, et al. Protective immunity to lethal challenge of the 1918 pandemic influenza virus by vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(43):15987-91.

# A inclusão da *internet* na relação médico-paciente: apenas prós?

## *The inclusion of internet in patient-physician relationship: benefits only?*

Eder Schmidt<sup>1</sup>, Sophia Mara de Souza Alves Viana<sup>1</sup>, Evelyne Borges de Mattos Andrade<sup>1</sup>, Mariana Delgado Fernandes<sup>1</sup>, Sarah de Paula Iennaco Rezende<sup>1</sup>, Paola Vasconcellos Soares Reis<sup>1</sup>, Yara Abrão Vasconcelos<sup>1</sup>

Recebido do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

### RESUMO

O recurso à *internet* para obtenção de informações sobre saúde tem provocado avaliações geralmente favoráveis por parte de pacientes e médicos nas indagações a respeito. No entanto, com maior atenção, percebe-se que nem todos os profissionais ratificam essas avaliações ou comungam do otimismo dispensado a essa variável. O objetivo deste estudo foi alinhar seus desdobramentos na relação médico-paciente, buscando um contraponto entre o caráter facilitador e o caráter de desafios inerentes a essa inclusão, abordando, inclusive, seus riscos potenciais à adesão ao tratamento. Sobre a expansão desse recurso, acessível tanto aos médicos quanto ao público leigo, foram lançadas perguntas básicas: quem recorre aos portais de saúde, quando e por que o faz, e quais os desdobramentos desse recurso sobre o médico e sobre seu vínculo com o paciente? Pacientes e médicos se beneficiam do uso da *internet*. Os primeiros, adquirindo segurança e capacidade de participação no tratamento; os últimos, obtendo atualização e informação facilmente disponíveis. No entanto, alheios a qualquer regulamentação ou validação do que veiculam, os portais sobre saúde trazem também os riscos da informação enganosa, ou de seu mau uso, uma vez que, na falta de uma base teórica e de experiência prática, nem sempre é possível ao paciente lidar positivamente com os dados obtidos. Assim, sua atitude participativa pode vir a se transformar em confrontação e/ou autossuficiência, colocando em risco a relação médico-paciente e, conseqüentemente, a adesão ao tratamento.

**Descritores:** Avaliação em saúde; *Internet*; Relações médico-paciente; Participação do paciente; Serviços de informação; Autocuidado

### ABSTRACT

The use of the internet to obtain health information has led to generally favorable reviews by patients and doctors in inquiries about it. However, when paying closer attention one is led to realize that not all professionals ratify these reviews or share the optimism with which this variable is addressed. This article aimed to align its ramifications in the patient-physician relationship, seeking a counterpoint between the facilitating and challenging aspects inherent to this inclusion, focusing, as well, the potential risks to adherence to treatment. Regarding the expansion of the use of internet as a source of health information accessible to both physicians and lay people, basic questions were launched: who consults health websites, why and when does he/she do it, and what are the repercussions of this action on the physician and also on his/her relationship with the patient? Patients and physicians benefit from the use of the internet. The former acquires safety and ability to participate in treatment; the latter gets easily available updated knowledge. However, disregarding regulations or validation about what they convey, health websites also bring the risks of misleading information, or of its misuse, since when there is lack of a theoretical basis and practical experience, not always can the the patient deal positively with the obtained data. Thus, patient's participatory attitude may turn into confrontation and/or self-reliance, putting patient-physician relationship and, consequently, adherence to treatment at risk.

**Keywords:** Health evaluation; Internet; Physical-patient relations; Patient participation; Information services; Self care

### INTRODUÇÃO

O domínio do conhecimento fascina o homem desde sempre, vislumbrado como a via real para o domínio sobre a natureza. Ao longo dos tempos, os que detinham o saber se diferenciaram dos demais e, cultuados ou perseguidos, eram tidos por detentores também do poder.

O empenho em estabelecer bases científicas para a Medicina, característico dos séculos XVIII e XIX, elevou o médico a um lugar destacado nas diversas sociedades<sup>(1)</sup> e, à medida que se ampliava sua capacidade para explicar os fenômenos da vida, ele passou a monopolizar a verdade sobre a saúde, a doença e a morte.

No entanto, o exercício da Medicina vem impondo ao profissional de saúde novos desafios a partir da inclusão de elementos próprios da contemporaneidade no vínculo com

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 28/11/2012 – Data de aceite: 03/04/2013.  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Eder Schmidt  
Avenida Barão do Rio Branco, 3.231/404 – Centro  
CEP: 36010-012 – Juiz de Fora, MG, Brasil  
Tel.: 55 (32) 3215-1592 – E-mail: eder.schmidt@oi.com.br

seu paciente. Entre esses novos elementos, destaca-se, nesse estudo, o recurso à informação viabilizado pela *internet*, com a decorrente reformulação nos modelos de tomada de decisões clínicas e seu impacto sobre cada um dos polos da relação médico-paciente.

Discutem-se pontos dessa nova realidade que se interpõe ao médico e ao paciente, avaliando-se prós e contras, e observando-se desdobramentos dessa recente variável. O recurso à *internet* como meio de aquisição de informações sobre saúde arrecada avaliações geralmente favoráveis por parte dos dois polos nas indagações a respeito. No entanto, com maior atenção, percebe-se que nem todos os profissionais ratificam essas avaliações ou comungam do otimismo dispensado a essa inclusão.

O presente estudo procurou ir além da observação dos elementos que dão base às habituais avaliações e, numa proposta crítico-reflexiva levanta, também, percepções de outra ordem na busca de um contraponto entre o caráter facilitador e o desafiador que essa prática representa para a relação terapêutica.

Sobre a expansão da busca, por meio da *internet*, acessível tanto aos médicos quanto ao público leigo, foram lançadas as perguntas básicas: quem recorre aos *sites* de saúde? Quando e por que o faz? Quais os desdobramentos desse recurso sobre o médico e sobre seu vínculo com o paciente?

O acesso à *internet* vem modificando o panorama do acesso à informação ao redor do planeta, e o Brasil segue essa tendência<sup>(2,3)</sup>. Porém, embora seu uso se desenvolva de maneira rápida e contínua, não se pode dizer que esteja claro o impacto que esse crescimento vem provocando no atendimento à saúde<sup>(4)</sup>.

Diferente da televisão, que, por seu alcance, presta-se mais naturalmente à veiculação de campanhas mais amplas, a *internet* se mostra afeita a um uso individual, respondendo à demanda específica do paciente, e ajustando-se ao grau de profundidade e de complexidade para o qual ele está preparado<sup>(2)</sup>.

Há certa coincidência nos achados relativos às características de quem mais recorre aos *sites* médicos. Observou-se, por exemplo, que as mulheres buscam informações sobre saúde numa frequência significativamente maior do que os homens, especialmente aquelas com mais alto nível de escolaridade e acima de 30 anos<sup>(3,5,6)</sup>.

De maneira geral, essas informações parecem beneficiar pessoas privilegiadas quanto ao acesso ao atendimento médico e quanto ao *status* socioeconômico<sup>(4)</sup>. Nos Estados Unidos, os mais jovens, mais ricos, com maior nível de educação e possuidores de planos de saúde mostraram maior frequência no recurso àqueles portais, sendo que os afro-americanos foram menos frequentes que os brancos na procura de dados<sup>(7)</sup>. Para usuários nos extratos mais carentes, os portais de hospitais locais e de companhias de seguros de saúde seriam as fontes mais fidedignas, enquanto que, nos níveis socioeconômico-culturais mais elevados, os *sites* de universidades e dos órgãos federais são apontados como os mais confiáveis<sup>(8)</sup>.

Outro determinante é a experiência de doença, própria ou de parentes, em uma associação positiva entre maior frequência de buscas e algum abalo na experiência de hígidez<sup>(4,9)</sup>.

Seriam esses, basicamente, os grupos que mais recorrem aos *sites* de saúde; mas, por que o fazem?

Ao que parece, antes de tudo, pela facilidade de acesso e pelas informações veiculadas serem consideradas úteis. Entre as particularidades da *internet* que a tornam adequada às necessidades dos usuários ou de grupos em geral, podem ser citadas o baixo custo, que viabiliza uma utilização quase universal, a simplicidade de operação, que prescinde de conhecimento técnico avançado, e a relativa facilidade com que dados podem ser publicados e disponibilizados com abrangência global<sup>(2)</sup>. Além disso, os problemas operacionais próprios dos métodos tradicionais de oferta de conhecimento aos pacientes – de maneira geral o armazenamento, o acesso e a atualização de seu conteúdo – são contornados pelas possibilidades que a *internet* oferece<sup>(10)</sup>.

Os pacientes que habitualmente recorrem aos *sites* de saúde relatam maior compreensão dos cuidados que lhes são dedicados, o que aumenta sua segurança<sup>(5)</sup>, uma vez que o tempo limitado das consultas e a pouca consideração por parte dos médicos, quanto ao seu desejo de conhecimento, impõem dificuldades na obtenção de informações relevantes<sup>(11)</sup>.

A busca de informações antecedendo uma consulta daria ao paciente maior segurança para participar da tomada de decisões, enquanto que o recurso à *internet* posterior ao atendimento seria indicativo de uma carência de informações ou de acolhimento da parte do médico<sup>(5)</sup>. Tangencialmente, esse último ponto é reforçado pelos depoimentos de pacientes para quem a *internet* seria particularmente útil na confirmação e na expansão das informações recebidas nas consultas, cuja duração seria insuficiente para um esclarecimento mais amplo<sup>(12)</sup>.

A *internet* pode vir a ser utilizada como fonte de uma “segunda opinião” após um diagnóstico recebido de um médico<sup>(2)</sup>, como ferramenta alternativa de informação frente a problemas de comunicação ou de confiança em relação ao profissional, ou nos questionamentos sobre a própria Medicina<sup>(5)</sup>. Há, no entanto, um significativo número de pacientes que buscam na *internet* informações desvinculadas de qualquer consulta<sup>(7)</sup>.

Do outro lado, sobram aos profissionais razões para a busca via *web*, a começar pelo fato de que o domínio do saber médico tornou-se uma expectativa cada vez menos realizável por sua rápida e contínua expansão, em grande parte por obra da própria *internet*.

Há demonstrações de que os médicos que participam de algum programa de educação continuada *on-line*, mais do que os outros, baseiam suas escolhas clínicas em evidências<sup>(13)</sup>. E, se há até algum tempo, pesquisar a literatura médica significava permanecer em uma biblioteca percorrendo volumes de tratados clínicos, hoje não só são encontradas na *internet* as informações que tradicionalmente se encontravam nos livros, como também muitas outras que só nela se encontram<sup>(14)</sup>.

À primeira vista, portanto, a informação *on-line* parece trazer apenas benefícios, tanto para o paciente quanto para o profissional, e a maioria dos pacientes que consultam *sites* de saúde considera que os dados levantados os apoiam em decisões sobre procedimentos representando uma base útil para as deliberações com seu médico<sup>(3,4,15)</sup>.

Até mesmo lidando com índices estritamente clínicos, Coulter et al.<sup>(11)</sup> assinalaram a melhora dos níveis de pressão arterial em hipertensos, os menores índices de depressão e ansiedade em pacientes com câncer de mama, ou um melhor controle



da glicemia em diabéticos quando em um modelo participativo de consulta. Em contrapartida, haveria um maior risco de tratamentos inadequados às necessidades do paciente quando os médicos desconsideram a necessidade de discussão.

Observa-se que, em relação ao grande número de pesquisas a respeito da utilização da *internet* por pacientes, há poucas sobre o envolvimento dos médicos com esse universo, ainda que, atualmente, a quase totalidade dos profissionais admita fazer parte dele<sup>(16)</sup>. Além do enriquecimento das discussões a respeito das questões referentes ao atendimento, a interação via *web* é reconhecida pela maioria dos médicos como capaz de contornar dificuldades com o agendamento de pacientes, contribuindo para a continuidade do tratamento.

Podichetty et al.<sup>(16)</sup> estimaram que, em média, cada jornada de trabalho ambulatorial gera pelo menos uma questão clínica a que o médico se vê incapaz de resolver. Por isso, o acesso imediato a dados baseados em evidências deveria, segundo eles, tornar-se um item corriqueiro no cotidiano dos profissionais. Em seu estudo, 72% dos entrevistados relataram o uso regular da *internet* com fins de atualização e informação, o que é corroborado pelos milhões de pesquisas, por meio dos diversos bancos de dados, estimadas a cada ano.

Mas, certamente, há algo além desse entusiasmo. Afinal, ninguém – tampouco os profissionais da saúde – está condenado a aplaudir qualquer novo dispositivo unicamente por ser significativo da modernidade. Assim, há oportunidades em que médicos expressam a opinião de que as mudanças trazidas pela *internet* para o atendimento à saúde não foram tão importantes ou inócuas assim.

Parece que a característica mais assumida como problemática, na busca pelas informações em saúde pela *internet*, é a restrição quanto à confiabilidade das fontes. O grande volume de informação disponível *on-line*, se, por um lado, sugere um maior potencial para intervenção sobre a saúde, por outro torna cada vez mais difícil discernir entre o que é ou não adequado ao usuário, aumentando o risco da informação incompleta, imprecisa ou enganosa. Como aponta Delwiche<sup>(17)</sup>, paralelo aos *sites* nos quais se pode confiar há, em maior quantidade, a informação equivocada. Para ela, a falta de regulamentação viabiliza páginas conduzidas por indivíduos sem formação médica e, muitas vezes, apoiados, sutil ou abertamente, por interesses comerciais.

Caracteristicamente, o principal dilema referente à *internet* é o fato de que, se, por um lado, sua natureza anárquica é favorável ao debate aberto e sem censura, por outro lado, isso levanta dúvidas sobre a qualidade da informação disponível, o que pode limitar sua utilidade, ainda mais em um campo em que a informação inexata pode se constituir em uma questão de vida ou morte<sup>(17)</sup>. Considerando-se ser ainda pouco realista a expectativa de um acordo internacional que padronize publicações médicas na *internet*, o que se pode propor é a adoção de alguma forma de certificação sobre as informações em saúde disponibilizadas<sup>(18)</sup>.

Coulter et al.<sup>(11)</sup> apresentaram portais de saúde a usuários leigos e comentaristas especialistas, e as queixas a eles foram diversas, a começar quanto à discrepância entre a clareza com que os sintomas eram descritos e a forma vaga como se abordavam causas e evolução dos quadros. Foram também citadas as afir-

mativas sem apoio em evidências, a incerteza científica sobre o que se publicava; as avaliações pouco honestas dos tratamentos apresentados, com uma visão excessivamente otimista quanto a benefícios, mas omissa quanto a riscos e coefeitos. Outro complicador foi a frequente ausência da data de publicação dos dados, vários deles desatualizados sem evidências recentes a respeito de seu conteúdo<sup>(19)</sup>.

Delwiche<sup>(17)</sup> recomendou alguns cuidados que parcialmente preveniriam o usuário contra esses *sites*, por exemplo, a atenção à filiação institucional do autor ou à data da última atualização do *site* (o que poderia evidenciar um *site* negligenciado e com informações desatualizadas). Lembra, ainda, que os editados por fontes do governo (“.gov”), de instituições acadêmicas (“.edu”) e organizações sem fins lucrativos (“.org”) costumam ser mais isentos do que aqueles produzidos por fontes comerciais (“.com”). Acima de tudo, sugere que se procurem *sites* em conformidade com os parâmetros éticos da *Health on Net Foundation* (HON). A HON é uma organização não governamental sediada na Suíça, que trabalha em prol da confiabilidade dos *sites* referentes à saúde, estabelecendo um código próprio de conduta ética, o *HONcode*, cujo selo demonstra, no mínimo, a preocupação daquele *site* com a informação médica de qualidade. Atualmente o *HONcode* certifica mais de 7.300 *websites* e mais de 10 milhões de páginas abrangendo 102 países<sup>(20)</sup>.

Mas não é apenas a informação enganosa o que preocupa nas facilidades da navegação pela *web*, sendo necessária a administração de outros complicadores como a elaboração de diagnósticos e prognósticos *on-line*, a prescrição ou a compra de fármacos via *web*, além da exposição de aspectos pessoais na rede sem garantia de confidencialidade e sigilo<sup>(18)</sup>. Quanto à facilitação da venda *on-line* de fármacos psicoativos de alto potencial aditôgeno sem a exigência de prescrição, talvez não se deva considerá-la propriamente como uma interferência na relação médico-paciente, mas, sim, um efeito colateral da modalidade não presencial de relacionamento que a *internet* facilitou<sup>(21)</sup>.

O uso da *internet* pelos pacientes não trouxe qualquer problema para 13% dos médicos ingleses entrevistados por Potts et al.<sup>(22)</sup>, enquanto que 87% relataram pelo menos um problema com pacientes causados pela aquisição de informações *on-line*. Percebendo mais benefícios do que danos a seus pacientes, quanto a si mesmos, a grande maioria concluiu pela inexistência de quaisquer vantagens com seu uso. Já outros profissionais entrevistados se queixaram do tempo restrito durante as consultas para discutirem o grande volume de dados trazidos pelos pacientes, além do tempo necessário, especialmente entre os mais velhos, para que adquirissem habilidades de manuseio da própria *internet*<sup>(11)</sup>. Em outro levantamento, a metade dos médicos se queixou de interferência em sua capacidade de decisão, enquanto a outra metade se mostrou simpática às contribuições da *internet* para a relação com seu paciente<sup>(23)</sup>.

E, uma vez que se observe a relação médico-paciente, há que se considerar o peso dos vínculos de transferência e contratransferência, agindo sobre os dois polos e determinando os graus de adesão ao tratamento<sup>(24)</sup>. Ahmad et al.<sup>(25)</sup> apresentaram dados obtidos junto a médicos canadenses que colocam em dúvida o otimismo e a benevolência, quase unânimes, dos levantamentos

a respeito do impacto da *internet* sobre aquela relação. Não se pode dizer, exatamente, em sua pesquisa, que o retorno em geral foi positivo e nem que o acolhimento dos profissionais a essa inclusão foi de invariável simpatia. Ao longo das respostas, os médicos se referiram ao aporte de informações via *internet* como algo “estranho”, “chato”, “irritante”, ou como “dificuldade”, “dor de cabeça”, “pesadelo” etc., adjetivos que expressam o ônus que essa nova tendência lhes impôs.

Na pesquisa, os profissionais entrevistados identificaram três disposições básicas em pacientes que levaram para as consultas os dados clínicos obtidos *on-line*, às quais reagiram de maneiras diferentes. De maneira geral, os profissionais acolheram de maneira favorável a iniciativa daquele grupo de pacientes em cuja busca de informações reconheceram uma pretensão de autocuidado ante suas condições de saúde, sem que, no entanto, isso representasse um desafio à autoridade ou ao conhecimento do profissional. Um grupo foi identificado pela confusão e ansiedade com que reagiram às informações obtidas, provocadas pela falta de capacidade plena para interpretar, avaliar, relativizar e personalizar as copiosas informações que obtiveram via *web* e nas quais acreditaram de maneira acrítica. Esses pacientes exigiram dos médicos não só uma escuta empática, como também esclarecimentos que desfizessem sua apreensão. Porém, um terceiro e menor grupo de pacientes, identificado pela atitude desafiadora implícita no uso da *internet* para autodiagnóstico, automedicação ou questionamento do saber de seu médico, despertou, de maneira geral, sentimentos contratransferenciais negativos. Frente aos pacientes “desafiadores”, um trabalho longo e desgastante foi relatado pelos profissionais no intuito de justificar e defender os diagnósticos que fizeram e os procedimentos que indicaram, ou de desconstruir conceitos incorretos ou inadequados.

## DISCUSSÃO

Submetida que é ao conjunto de valores e costumes de cada sociedade, a relação médico-paciente sofreu profundas modificações ao longo da história. Em um momento em que o acesso amplo à informação conduz à popularização do saber médico, a compreensível expectativa do indivíduo, quanto a uma maior participação nas decisões sobre seu próprio tratamento, ou de um familiar, passa a ser viabilizada.

No entanto, paralelo a todos os benefícios que o acesso à informação sempre traz, há, inegavelmente, o risco de sua má assimilação ou de seu mau uso. Na cultura atual, marcada pela medicalização, os *sites* relativos à saúde constituem um importante mercado. Porém, mantidos à parte de qualquer regulamentação ou validação das informações que difundem, misturam dados científicos com impressões subjetivas, eventualmente marcadas por ressentimentos, exibicionismos ou veiculação de ideologias. Mesmo as informações mais procedentes permitem a dúvida quanto a seus desdobramentos, uma vez que não se assentam sobre bases teóricas e experiência prática que permitam a adequada interpretação, personalização e relativização dos dados obtidos.

Ao mesmo tempo, autores destacam o surgimento de um novo ator no cenário do atendimento à saúde, o “paciente *expert*”, caracterizado pela atitude de buscar informações sobre doenças,

sintomas, fármacos e custos de tratamento por meio da *internet*, tornando-se, em princípio, menos passivo ante as determinações de seu médico<sup>(26)</sup>. A questão é saber se e como esse paciente diferenciado pode alterar as bases da relação médico-paciente tradicional, ainda mais se levarmos em conta as teorias de Marie R. Haug, citadas por Machado<sup>(27)</sup>, sobre a “desprofissionalização” do médico determinada pelo crescente acesso do leigo ao conhecimento científico. Para Haug, a popularização do saber médico acabaria por desmistificar o profissional, reduzindo seu poder, autoridade e prestígio social.

Pode-se, sim, objetar que, uma vez que o corpo de conhecimentos da Medicina não está sendo substituído por outro, vindo de fora, essa popularização acaba justamente por corroborar o saber médico vigente. Mas isso não se opõe à constatação de uma significativa erosão da autoridade da figura do médico perante o paciente *expert*. Não se fala de um autoritarismo apoiado sobre uma submissão cega, mas de uma verticalidade surgida da transferência positiva em relação ao profissional, fundamental para que sua palavra guarde a força necessária para garantir a adesão ao tratamento proposto<sup>(27)</sup>.

Os resultados das pesquisas sobre a inclusão da *internet* no cotidiano do atendimento à saúde, em sua maior parte, falam da ampla simpatia dos profissionais por esse novo modelo de vinculação com seus clientes. Porém, não se deve desconsiderar a possibilidade de um viés: em culturas nas quais a abundância dos processos judiciais contra a classe médica comprometeu a espontaneidade da relação entre os dois, um dispositivo que permitisse uma tranquilizadora distância de seus pacientes não se faria simpático aos médicos?

## CONCLUSÃO

São muitas as vantagens oferecidas por essa aquisição, tanto para o paciente quanto para o médico. Para o primeiro, a possibilidade de acessar com facilidade e a muito baixo custo informações sobre a saúde no grau de profundidade e complexidade para o qual ele está preparado fornece maior compreensão dos cuidados que lhes são dedicados e maior capacidade de participação nas decisões a respeito de seu tratamento, aumentando sua segurança nesse momento de natural insegurança.

Para o profissional, o uso regular da *internet* numa época de rápida e contínua expansão do saber médico é a alternativa para atualização e informação ampla e facilmente disponível. O acesso rápido e simples às pesquisas mais recentes permite uma prática baseada em sólidas evidências.

No entanto, a atitude participativa do paciente em algumas situações se transforma em confrontação e, para fazer vigorar sua conduta, é, muitas vezes, necessário ao médico superar a força de conceitos equivocados adquiridos por meio da *internet* ou de outras mídias. Nessas circunstâncias, o risco para a manutenção de uma boa relação terapêutica está além da segurança ou insegurança do profissional, que não podem ser vistas como determinantes únicos e definitivos da preservação ou derrocada do vínculo de cooperação, fundamental para a adesão ao tratamento.

Já quanto à frequente afirmativa de que a inclusão da *internet* na relação entre o médico e seu paciente se propõe a desinstalar a

assimetria que a caracteriza, essa assertiva certamente exige uma relativização. Afinal, trata-se aqui de uma assimetria natural entre os dois polos, decorrente dos processos de regressão e de transferência próprios do adoecer<sup>(28)</sup>. Tais processos presentificam os primeiros passos na trajetória do homem para tornar-se humano, quando, em meio a tanta e tão real vulnerabilidade, era acolhido por outro humano, cuja pretensa onipotência inspiraria segurança. Essa verticalidade, antes de ser significativa de uma sujeição a ser repudiada, expressa a capacidade adquirida pelo médico de definir, avaliar e intervir sobre a condição de fragilidade apresentada pelo paciente, capacidade esta resultante de uma árdua formação profissional.

Concluindo, pode-se avaliar a inclusão da *internet* na prática médica cotidiana indo além da constatação das óbvias facilidades e dos riscos potenciais que ela viabiliza e vendo-a, mais do que tudo, como algo que indaga sobre a maneira como essa prática vem sendo proposta e sobre as novas tendências para ela. Isso para que então se defenda um modelo de atendimento segundo o qual as tecnologias tenham, sim, um lugar destacado, mas sem se desmentir a importância da formação médica e da experiência clínica, como requisitos obrigatórios para uma leitura profunda, abrangente e, de fato, operativa do adoecer.

## REFERÊNCIAS

1. Foucault M. O nascimento da clínica. Rio de Janeiro: Forense-Universitária; 1998.
2. Soares MC. Internet e saúde: possibilidades e limitações. Textos de la Ciber Sociedad. 2004;4. [citado 14 jun 2012]. Disponível em: <http://www.cibersociedad.net/textos/articulo.php?art=51>
3. Renahy E, Parizot I, Chauvin P. Determinants of the frequency of online health information seeking: results of a web-based survey conducted in France in 2007. *Inform Health Soc Care*. 2010; 35(1):25-39.
4. Murray E, Lo B, Pollack L, Donelan K, Catania J, Lee K, et al. The impact of health information on the Internet on health care and the physician-patient relationship: national U.S. survey among 1.050 U.S. physicians. *J Med Internet Res*. 2003;29;5(3):e17.
5. Flynn KE, Smith MA, Freese J. When do older adults turn to the internet for health information? Findings from the Wisconsin Longitudinal Study. *J Gen Intern Med*. 2006;21(12):1295-301.
6. Rainie L, Fox S. The Online Health Care Revolution: How the web helps Americans take better care of themselves [Internet]. Washington, DC: The Pew Internet & American Life Project; 2000. [citado 2011 Dez 3]. Available from: <http://www.pewinternet.org/Reports/2000/The-Online-Health-Care-Revolution.aspx>
7. Dickerson S, Reinhart AM, Feeley TH, Bidani R, Rich E, Garg VK, et al. Patient internet use for health information at three urban primary care clinics. *J Am Med Inform Assoc*. 2004;11(6):499-504.
8. Dutta-Bergman M. Trusted online sources of health information: differences in demographics, health beliefs, and health-information orientation. *J Med Internet Res*. 2003;5(3):e21.
9. Houston TK, Allison JJ. Users of internet health information: differences by health status. *J Med Internet Res*. 2002;4(2):e7.
10. Pellisé F, Sell P; EuroSpine Patient Line Task Force. Patient information and education with modern media: the Spine Society of Europe Patient Line. *Eur Spine J*. 2009;18 Suppl 3:395-401.
11. Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *BMJ*. 1999;318(7179):318-22.
12. Stevenson FA, Kerr C, Murray E, Nazareth I. Information from the Internet and the doctor-patient relationship: the patient perspective – a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2007;8:47.
13. Casebeer L, Brown J, Roepke N, Grimes C, Henson B, Palmore R, et al. Evidence-based choices of physicians: a comparative analysis of physicians participating in Internet CME and non-participants. *BMC Med Educ*. 2010;10:42.
14. Sechrest RC. The internet and the physician-patient relationship. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(10):2566-71.
15. Silva WM. Navegar é preciso: avaliação de impactos do uso da Internet na relação médico-paciente. São Paulo; Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2006. [citado 2011 Nov 7]. Disponível em:
16. Podichetty VK, Boother J, Whitfield M, Biscup RS. Assessment of Internet use and effects among healthcare professionals: a cross sectional survey. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):274-9.
17. Delwiche F. Evaluating health-related web sites or “Caveant Lectur et Viewer!” (“Let the Reader and Viewer Beware!”) [Internet]. Vermont: University of Vermont. [cited 2010 Oct 20]. Available from: <http://library.uvm.edu/dana/help/Evaluating.pdf>
18. Eysenbach G, Diepgen TL. Towards quality management of medical information on the Internet: evaluation, labelling, and filtering of information. *BMJ*. 1998;317(7171):1496-500. Comment in: *BMJ*. 1998;317(7171):1469-70; *BMJ*. 1999; 319(7206):385-6; *BMJ*. 1999;318(7191):1144-5.
19. Moutel G. Du bon usage d’Internet par les patients et sa place dans la relation soignants-soignés [Internet]. Paris; Université René Descartes. [cited 2008 Mar 19]. Available from: [http://infodoc.inserm.fr/ethique/ethique.nsf/0/66ec0b411d0c4601c125673700595904/\\$FILE/ATTA77MO/Texte.pdf](http://infodoc.inserm.fr/ethique/ethique.nsf/0/66ec0b411d0c4601c125673700595904/$FILE/ATTA77MO/Texte.pdf)
20. Health On Net Foundation [Internet]. Geneva: HON; 2010. [cited 2010 Jun 18]. Available from: <http://www.hon.ch/home.html>
21. Lineberry TW, Bostwick JM. Taking the physician out of “physician shopping”: a case series of clinical problems associated with internet purchases of medication. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1031-4. Comment in: *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(12):1587-8; author reply 1588; *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(5):704; author reply 704-5; *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):979-82.
22. Potts HW, Wyatt JC. Survey of doctors’ experience of patients using the Internet. *J Med Internet Res*. 2002;3;4(1):e5. Comment in: *J Med Internet Res*. 2002; 4(1):e4.
23. Croste E, Gay B, Maurice-Tison S. Médecine générale et Internet: association difficile? Une enquête auprès de 300 médecins généralistes aquitains. *Médecine*. 2006;2(8):372-7.
24. Schmidt E, Mata GF. Transferência e iatrogenia na relação médico-paciente. *Rev Méd Minas Gerais*. 2008;18(1):37-40.
25. Ahmad F, Hudak PL, Bercoviz K, Hollenberg E, Levinson W. Are physicians ready for patients with Internet-based health information? *J Med Internet Res*. 2006;8(3):e22.
26. Garbin HB, Pereira Neto AF, Guilam MC. A internet, o paciente expert e a prática médica: uma análise bibliográfica. *Interface (Botucatu)*. 2008;12(26):579-88.
27. Machado MH. A profissão médica no contexto de mudanças. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1998. [citado 2010 Jun 14]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/biblioteca\\_virtual/medicos\\_saude\\_brasil/cap7.htm](http://www.portalmedico.org.br/biblioteca_virtual/medicos_saude_brasil/cap7.htm)
28. Schmidt E, Valle DA, Martins JS, Borges JL, Souza Júnior SL, Ribeiro UR. A iatrogenia como desdobramento da relação médico-paciente. *Rev Soc Bras Clin Med [Internet]*. 2011 [cited 2012 Jun 21];9(2):146-9. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n2/a1827.pdf>

# O uso da terapia farmacológica para a profilaxia do *delirium*: revisão sistemática

## *The use of drug therapy for the prevention of delirium: a systematic review*

Christian Makoto Ito<sup>1</sup>, Lucas Eduardo Pedri<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

### RESUMO

*Delirium* é uma emergência geriátrica, com grande prevalência entre os idosos internados, de alto custo financeiro à saúde pública e grande impacto negativo na Qualidade de Vida e no prognóstico dos pacientes. Por ser uma condição clínica multifatorial, múltiplas estratégias – farmacológicas e não farmacológicas – devem ser abordadas para sua prevenção. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar as evidências do uso da terapia farmacológica para a profilaxia do *delirium*, por meio de busca eletrônica de ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram incluídos 11 artigos. As classes utilizadas foram antipsicóticos, anticolinesterásicos e outras. A maioria dos trabalhos tinha população composta apenas por idosos, submetidos a cirurgias diversas. Dos cinco estudos que analisaram os antipsicóticos, apenas um não apresentou efetividade na profilaxia do *delirium*. Os três artigos que avaliaram os anticolinesterásicos demonstraram que essa classe não é efetiva na prevenção dessa doença. Outros fármacos, como a gabapentina e a melatonina, mostraram diminuição significativa do *delirium*. A risperidona e a olanzapina podem ser boas opções em idosos submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência para profilaxia de *delirium*. O mesmo benefício não pode ser atribuído aos anticolinesterásicos. A gabapentina e a melatonina mostraram-se promissoras no arsenal profilático de combate a essa doença, mas, pelos poucos dados disponíveis, são necessários novos trabalhos. Apesar da importância do *delirium* em pacientes clínicos, quase não há artigos para sua profilaxia farmacológica, fato que abre oportunidades para estudos adicionais.

**Descritores:** Delírio/prevenção & controle; Delírio/quimioterapia; Idoso

### ABSTRACT

*Delirium* is a geriatric emergency, with high prevalence among hospitalized elderly, high financial cost to the Public Health, and great negative impact on Quality of Life and prognosis of patients. Being a multifactorial clinical condition, multiple strategies – both pharmacologic and non-pharmacologic – should be addressed to prevent them. The aim of this study was to review the evidence of the use of pharmacologic therapy for the prevention of *delirium*, by electronic search for randomized controlled trials published in the last 10 years in MEDLINE and LILACS databases. We included 11 articles. The drug classes used were antipsychotics, cholinesterase inhibitors and others. Most of the work was composed only of elderly population who underwent varied surgeries. Of the five studies that analyzed antipsychotics, only one showed no efficacy in the prophylaxis of *delirium*. The three articles evaluating cholinesterase inhibitors showed that this class is not effective in preventing this disease. Other medications such as gabapentin and melatonin also showed a significant decrease of *delirium*. Risperidone and olanzapine can be good options for elderly who are undergoing emergency procedures for prophylaxis of delirium. The same benefit cannot be attributed to anticholinesterase. Gabapentin and melatonin proved to be a promising prophylactic arsenal for fighting this disease, but as limited data are available, further work is needed. Despite the importance of delirium in nonsurgical patients, there are nearly no articles on its pharmacologic prophylaxis in this setting, this creating an opportunity for further studies.

**Keywords:** Delirium/prevention & control; Delirium/drug therapy; Aged

### INTRODUÇÃO

*Delirium* é uma síndrome clínica caracterizada por comprometimento agudo da cognição e da atenção, podendo levar a alterações do nível de consciência, alucinações e distúrbios comportamentais, acarretando, ao paciente, diminuição na capacidade de interagir adequadamente com o meio externo. O desenvolvimento dessa patologia se deve a uma condição clínica geral, ao uso de alguma substância ou, ainda, a fatores ambientais, sendo que, na maioria das vezes, sua etiologia é múltipla. Como parte de sua definição, o quadro clínico não pode ser atribuído a uma demência preexistente, já estabelecida ou em evolução<sup>(1-3)</sup>.

1. Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 04/09/2012 – Data de aceite: 19/03/2013  
Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Lucas Eduardo Pedri  
Rua Francisco Bueno Lacerda, 220/61A – Jardim Dom Vieira  
CEP: 13036-265 – Campinas, SP, Brasil  
Tel.: 55 (19) 3772-5752 – E-mail: lucaspedri@hotmail.com

Uma de suas principais características é seu desenvolvimento em curto período de tempo (usualmente horas a dias) – o que o diferencia de outros distúrbios cognitivos, especialmente da demência – além de ser reversível após resolução da causa orgânica e apresentar curso flutuante durante o dia, com piora no entardecer<sup>(1-3)</sup>.

O *delirium* é uma condição multifatorial, em que há uma inter-relação entre fatores predisponentes e fatores precipitantes. Dentre os primeiros, estão: demência, idade maior que 65 anos, gênero masculino, episódio prévio de *delirium*, múltiplas comorbidades, *status* funcional ruim, polifarmácia, doença terminal, desidratação, depressão, desnutrição e défices sensoriais prévios. Entre os últimos, estão: medicações (benzodiazepínicos e antibióticos), procedimentos médicos e/ou cirurgias, doenças agudas (infecções, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico etc.); imobilização prolongada; fecaloma; bexigoma; uso de equipamentos invasivos (sonda vesical, sonda nasointestinal), restrição física, desidratação, desnutrição, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, mudanças de ambiente, abuso ou abstinência de substâncias (álcool e drogas ilícitas) e privação de sono prolongada<sup>(3)</sup>.

A fisiopatologia do *delirium* permanece não totalmente compreendida. Acredita-se que qualquer lesão periférica estimule a produção de mediadores neuroinflamatórios e provoque um desequilíbrio em todos os principais neurotransmissores (acetilcolina, dopamina, serotonina, glutamato e ácido gamaaminobutírico – GABA), interferindo nos processos neurofisiológicos e na homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC). Assim, atualmente, as duas principais teorias para a fisiopatologia dessa doença são a deficiência colinérgica e a resposta ao estresse/neuroinflamação<sup>(2,4-6)</sup>.

Considerado uma emergência geriátrica, o *delirium* está associado a um pior prognóstico ao paciente, visto que aumenta a mortalidade intra-hospitalar (a mortalidade em pacientes internados com *delirium* oscila entre 22 e 76%), o tempo de internação e o risco de complicações médicas; favorece o declínio da capacidade funcional e o desenvolvimento de demência; aumenta o risco de institucionalização. Alguns estudos também têm demonstrado que essa doença é um forte marcador independente de mortalidade em até 1 ano após a alta hospitalar, sendo que esse risco é diretamente proporcional à gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. Sabe-se também que as taxas de mortalidade entre pacientes internados que desenvolvem *delirium* são tão elevadas quanto às dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) ou sepse. Um estudo constatou que, após 2 anos, apenas um terço dos pacientes que apresentaram *delirium* ainda vivia de forma independente na comunidade. Além disso, cada vez mais reconhecida é a angústia que um episódio de *delirium* causa nos familiares e cuidadores<sup>(4,7-13)</sup>.

Mesmo sendo uma doença muitas vezes não reconhecida pela equipe médica – cerca de 50% dos casos –, os dados demonstram, no momento da admissão, uma prevalência dessa condição em torno de 14 a 24%. Durante a internação, a incidência varia de 6 a 56%. A ocorrência também se modifica de acordo com o tipo de cirurgia a que o paciente será submetido, variando de 4% em procedimentos mais simples (como cirurgia

de catarata) até 62% após tratamento cirúrgico de fratura de quadril em idosos<sup>(3,9,14,15)</sup>.

Em termos econômicos, de acordo com dados de 2004, estima-se que os pacientes com *delirium* acarretem um custo adicional para o sistema de saúde americano de US\$6,9 bilhões (US\$2.500/paciente)<sup>(16)</sup>.

Devido ao impacto negativo sobre a Qualidade de Vida do paciente, às elevadas incidência e mortalidade, e ao alto gasto financeiro para seu tratamento, aliados à etiologia multifatorial do *delirium*, diversos protocolos não farmacológicos têm sido testados com sucesso. Exemplo da eficácia dessas intervenções é o trabalho que testou a consulta geriátrica preventiva comparada ao protocolo usual de atendimento do hospital. Os pacientes foram visitados diariamente por um geriatra que orientava medidas específicas em dez áreas: adequada oferta de oxigênio; correção do equilíbrio de fluídos e eletrólitos; tratamento da dor intensa; eliminação de fármacos desnecessários; regulação do hábito intestinal e urinário; ingestão nutricional adequada; mobilização precoce e reabilitação; prevenção, detecção precoce e tratamento das principais complicações pós-operatórias; estímulos ambientais adequados; e tratamento do *delirium* hiperativo. A incidência de *delirium* durante a internação foi reduzida significativamente no grupo da consulta geriátrica preventiva, em comparação ao tratamento usual<sup>(7,10,16)</sup>.

Se, por um lado, já é bem estabelecido o uso de medidas não farmacológicas na prevenção dessa patologia, por outro, ainda há escassez de publicações que investiguem sua profilaxia farmacológica. Assim, o objetivo deste estudo foi revisar as evidências do uso das fármacos para prevenção do *delirium*.

## MÉTODOS

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relacionados à prevenção farmacológica do *delirium* nas seguintes bases de dados MEDLINE e LILACS.

Como descritores, foram utilizadas as palavras “*delirium*”, “prevenção” e “intervenção farmacológica”, em língua inglesa e portuguesa.

Uma vez selecionados os artigos por meio da busca pelos descritores, foram realizadas a leitura dos resumos e a seleção daqueles cujo objetivo contemplava a profilaxia farmacológica do *delirium*.

Como critério de inclusão, foram selecionados apenas os ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos, em pacientes hospitalizados, cirúrgicos ou não.

## RESULTADOS

Foram encontrados 11 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão (Tabela 1).

As medicações encontradas nos ensaios clínicos que investigaram eficácia da prevenção farmacológica do *delirium* foram: haloperidol, risperidona, olanzapina, rivastigmina, donepezil, gabapentina, melatonina e uma associação de diazepam, flunitrazepam e petidina. As doses e as formas de administração também foram diferentes entre os estudos, variando desde via

**Tabela 1.** Características dos ensaios clínicos randomizados

Autor	n amostral	Idade dos pacientes (anos)	Fármaco, dose, via	Tipo de cirurgia/tratamento	Efetividade da profilaxia
Kalisvaart et al. <sup>(17)</sup>	430	≥70	Haloperidol 1,5mg/dia, VO, na véspera e até o 3º PO	Cirurgia de fratura de quadril	Não
Prakanrattana et al. <sup>(18)</sup>	126	>40	Risperidona 1mg, sublingual	Cirurgia cardíaca	Sim
Larsen et al. <sup>(19)</sup>	400	≥65	Olanzapina 5mg, VO, na véspera e no 1º PO	Cirurgia de prótese ortopédica	Sim
Hakim et al. <sup>(20)</sup>	101	≥65	Risperidona 0,5mg, a cada 12 horas	Cirurgia cardíaca	Sim
Wang et al. <sup>(21)</sup>	457	≥65	Haloperidol 0,5mg + 0,1mg/h por 12 horas	Cirurgia não cardíaca	Sim
Liptzin et al. <sup>(22)</sup>	80	>50	Donepezil 5mg, VO, por 14 dias antes e após a cirurgia	Artroplastia de joelho/fêmur	Não
Sampson et al. <sup>(23)</sup>	33	67 (média)	Donepezil 5mg, VO, até o 4º PO	Cirurgia de quadril	Não
Gamberini et al. <sup>(24)</sup>	106	≥65	Rivastigmina 4,5mg, VO, na véspera até o 6º PO	Cirurgia cardíaca eletiva	Não
Aizawa et al. <sup>(25)</sup>	40	≥70	Diazepam 0,1mg/kg, IM + flunitrazepam + Petidina, IV, até o 3º PO	Cirurgia gastrointestinal	Sim
Leung et al. <sup>(26)</sup>	21	≥45	Gabapentina 900mg, VO, na véspera e até o 3º PO	Cirurgia de coluna	Sim
Al-Aama et al. <sup>(27)</sup>	122	≥65	Melatonina 0,5mg, VO, por 14 dias ou até alta hospitalar	Paciente clínico	Sim

VO: via oral; PO: pós-operatório; IM: intramuscular; IV: intravenosa.

sublingual até intravenosa. Dos 11 trabalhos, 8<sup>(17,19-21,23-25,27)</sup> tinham população composta apenas por idosos (≥65 anos). Apenas um artigo contemplava pacientes clínicos, enquanto o restante abrigava pacientes submetidos a cirurgias diversas. O tamanho da amostra (n) variava desde 21 até 457.

Dos cinco estudos<sup>(17-21)</sup> que analisaram os antipsicóticos, apenas um<sup>(17)</sup> não apresentou efetividade na profilaxia do *delirium*. Os três artigos<sup>(22-24)</sup> que avaliaram os anticolinesterásicos demonstraram que essa classe não é efetiva na prevenção dessa patologia. As outras medicações avaliadas foram a gabapentina, a melatonina e a associação entre benzodiazepínicos e opioides, sendo que todos mostraram diminuição significativa do *delirium* em comparação ao grupo controle.

## DISCUSSÃO

Ressalva deve ser feita que, durante a elaboração da metodologia dessa revisão, foi proposta a inclusão de ensaios clínicos randomizados com pacientes hospitalizados cirúrgicos ou não. Entretanto, durante a realização, observou-se que a maioria dos artigos revisados (90%) faz referência apenas aos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Em relação à idade dos pacientes, 72% dos ensaios clínicos apresentavam pacientes com idade ≥65 anos. Tal resultado reafirma a grande incidência dessa patologia nos idosos e que idade é um fator predisponente importante para o desenvolvimento do *delirium*<sup>(3)</sup>.

Todos os estudos que usaram os anticolinesterásicos – que inibem a enzima responsável pela inativação da acetilcolina na fenda sináptica – não demonstraram eficácia dessa classe de

drogas em prevenir os episódios de *delirium*. Isso contrasta com a hipótese da deficiência colinérgica originada a partir de observações de ocorrência de episódios de *delirium*, após consumo de toxinas e fármacos que prejudicam a função colinérgica, somados a estudos epidemiológicos e a ensaios clínicos que evidenciaram que pacientes expostos a uma “maior carga anticolinérgica” tiveram episódios de *delirium* mais graves<sup>(4,6)</sup>.

Adicionalmente, outros neurotransmissores também têm sido implicados na gênese dessa condição, como, por exemplo, o excesso de dopamina e as disfunções das vias glutamatérgica e do GABA. Isso proporcionou um impulso para a investigação da eficácia desses produtos farmacológicos para prevenção do *delirium*<sup>(5)</sup>.

Os antipsicóticos (típicos ou atípicos) têm em comum como mecanismo de ação o bloqueio dos receptores dopaminérgicos. Essa ação farmacológica está associada à maior liberação da acetilcolina nas sinapses nervosas, diminuindo, assim, a deficiência desse neurotransmissor<sup>(5)</sup>.

Nos três artigos que utilizavam a risperidona e a olanzapina (ambos antipsicóticos atípicos), houve redução significativa da incidência de *delirium*. Dois estudos avaliaram o antipsicótico típico haloperidol, mostrando resultados discordantes, que podem ser atribuídos às diferenças na dosagem e na via de administração do remédio, visto que a biodisponibilidade oral desse antipsicótico é em torno de 35 a 60%. Outra hipótese que precisará ser testada é se há diferença na efetividade da profilaxia entre essas duas gerações de neurolépticos<sup>(5)</sup>.

Alguns pesquisadores formularam a hipótese de que os distúrbios do sono são um dos fatores críticos na etiologia do *delirium* pós-operatório em pacientes tratados na UTI, estudando o uso

de benzodiazepínicos para controlar a perturbação do ciclo vigília-sono<sup>(25)</sup>.

Um dos estudos avaliou a eficácia da associação do diazepam, flunitrazepam e petidina, com significativa redução da incidência de *delirium* nos 7 dias após a cirurgia. Apesar disso, as evidências disponíveis atualmente mostram que os próprios benzodiazepínicos podem desencadear quadros de *delirium* e produzir efeitos colaterais potencialmente graves, especialmente nos mais idosos<sup>(25)</sup>.

Outros fármacos indutores do sono também se tornaram alvo de investigação de prevenção de *delirium*, principalmente porque os benzodiazepínicos e outros hipnóticos, apesar de aumentarem o tempo total de sono, interferem na progressão natural de suas fases e tendem a diminuir a fase restauradora do sono (fase REM). Nesse contexto, um agente particular que tem sido estudado é a melatonina<sup>(5,27,28)</sup>.

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal e tem como precursores o triptofano e a serotonina. Ela é um indutor direto do sono e exerce um *feedback* negativo sobre seus precursores. Seja por sua ação reguladora no ciclo sono-vigília ou por sua ação sobre a utilização do triptofano e a secreção da serotonina, vários estudos têm confirmado seu possível papel preventivo sobre o *delirium*, como demonstrado no artigo aqui exposto<sup>(5,27,28)</sup>.

A gabapentina é um análogo estrutural do GABA. Embora sua estrutura seja semelhante à do GABA, ela não se fixa aos receptores desse ácido e seu mecanismo de ação exato ainda não é totalmente conhecido. O papel desse remédio tem sido investigado na prevenção do *delirium*. No estudo apresentado, a gabapentina realmente foi efetiva nesse contexto<sup>(5,26)</sup>.

Apesar da importância do *delirium* em pacientes clínicos, não cirúrgicos, quase não há ensaios clínicos randomizados para sua profilaxia farmacológica, fato que abre oportunidades para novos estudos que beneficiem a prática clínica.

## CONCLUSÃO

O uso da risperidona e o da olanzapina pode ser boa opção em idosos submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência para profilaxia de *delirium*, uma vez que todos os ensaios clínicos envolvendo os antipsicóticos atípicos evidenciaram diminuição da sua incidência nos pacientes estudados. O mesmo benefício não pode ser atribuído aos anticolinérgicos.

Pelos mecanismos de ação da melatonina e gabapentina e pela efetividade nos ensaios demonstrados, esses fármacos mostraram-se promissores no arsenal profilático de combate a essa doença, entretanto, ainda há poucos dados disponíveis, sendo necessários mais trabalhos.

## REFERÊNCIAS

1. First MB, Frances A, Pincus HA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. EUA: Wiley-Blackwell; 2010.
2. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:875196.

3. Lôbo RR, Silva Filho SRB, Lima NKC, et al. Delirium. *Medicina*. 2010;43(3):249-57.
4. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-72.
5. Tabet N, Howard R. Pharmacological treatment for the prevention of delirium: review of current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(10):1037-44.
6. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):737-54.
7. Holroyd-Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *Can Med Assoc J*. 2010;182(5):465-70.
8. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):457-63.
9. Robinson TN, Raeburn CD, Angles EM, Moss M. Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly. *Am J Surg*. 2008;196(5):670-4.
10. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009;24(7):848-53.
11. Francis J. Prevention and treatment of delirium and confusional states. *UpToDate*; 2012;29.
12. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367(1):30-9.
13. Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):1002-6.
14. Barbosa FT, Cunha RM, Pinto AL. Delirium pós-operatório em idosos. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58(6):665-70.
15. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):351-5.
16. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for Prevention of Delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):746-51.
17. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658-66.
18. Prakanrattana U, Prapairakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):714-9.
19. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51(5):409-18.
20. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly a randomized trial. *Anesthesiology*. 2012;116(5):987-97.
21. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2012;40(3):731-9.
22. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerioth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(12):1100-6.

23. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(4):343-9.
24. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1762-8.
25. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, et al. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today*. 2002;32(4):310-4.
26. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006;67(7):1251-3.
27. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687-94.
28. Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2002;94(2):338-9.



# Perspectivas dos marcadores biológicos e terapias no carcinoma diferenciado da tireoide

## *Prospects of biological markers and therapies in differentiated thyroid carcinoma*

Fernanda Moraes Simões<sup>1</sup>, Emmanuela Quental Callou de Sá<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, com incidência de 1% no Brasil. Os carcinomas diferenciados da tireoide – papilífero e folicular – são responsáveis por 90% das neoplasias tireoidianas, com elevado percentual de cura, porém em 7 a 20% dos pacientes, evolui com metástases e recorrências precoces. O objetivo deste estudo foi avaliar os marcadores moleculares que auxiliam no prognóstico e no tratamento mais adequado dos carcinomas diferenciados da tireoide, e as novas perspectivas terapêuticas. Inúmeros estudos vêm buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e, assim, determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional. Alguns marcadores moleculares têm sido estudados e estão relacionados aos carcinomas diferenciados da tireoide CDT, como o *sodium iodide symporter* (NIS), RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, galectina-3 e ciclo-oxigenase 2. Novos fármacos estão sendo estudados com base nos marcadores moleculares, como o sorafenibe, zactima, ácido retinoico, inibidores da ciclo-oxigenase 2, troglitazona, dentre outros, com resultados animadores. À medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas, novos fármacos estão sendo estudados e testados *in vitro* e *in vivo*, e avaliados em ensaios clínicos com resultados bastante promissores para os carcinomas diferenciados da tireoide, principalmente o papilífero da tireoide.

**Descritores:** Glândula tireoide/patologia; Neoplasias da glândula tireoide/terapia; Marcadores biológicos de tumor; Terapia biológica

### ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignant endocrine neoplasm, with an incidence of 1% in Brazil. Differentiated thyroid carcinomas – papillary and follicular – are responsible for 90% of thyroid cancers with high cure rates, but they progress to early metastasis and recurrences in 7 to 20% of patients. The aim of this study was to evaluate the molecular markers that aid in prognosis and most appropriate treatment of differentiated thyroid carcinoma and the new therapeutic perspectives. Numerous studies have sought to identify prognostic markers that can stratify patients with low or high risk, and thus determine a more appropriate form of treatment in cases resistant to conventional treatment. Some molecular markers have been studied and are related to differentiated thyroid carcinoma, such as *sodium iodide symporter* (NIS), RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, galectin-3, and cyclooxygenase-2. New drugs, such as sorafenib, zactima, retinoic acid, inhibitors of cyclooxygenase-2, troglitazone, among others, are being studied based on the molecular markers, with encouraging results. As we know the molecular pathogenesis of thyroid cancer, new drugs are being studied and tested *in vitro* and *in vivo* and evaluated in clinical trials with very promising results for the differentiated thyroid carcinomas, mainly papillary thyroid carcinoma.

**Keywords:** Thyroid gland/pathology; Thyroid gland neoplasms/therapy; Tumor markers, biological; Biological therapy

### INTRODUÇÃO

O câncer da tireoide é raro, ocorre em 5 a 10% dos casos de nódulos tireoidianos<sup>(1)</sup>, apresentando incidência de 1% das neoplasias malignas no Brasil<sup>(2)</sup>. No entanto, trata-se da neoplasia endócrina maligna mais frequente<sup>(3)</sup>.

Os carcinomas tireoidianos se classificam em diferenciados, indiferenciados ou anaplásicos e medulares<sup>(4,5)</sup>. Neste estudo, aborda-se o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), que apresenta os subtipos carcinoma papilífero (CPT) e folicular (CFT)<sup>(6,7)</sup>, e que corresponde às neoplasias endócrinas mais comuns<sup>(8)</sup>, sendo responsável por 90% dos casos de neoplasias da tireoide<sup>(3,9-11)</sup>.

Os tumores diferenciados, CFT e CPT, são os que se desenvolvem a partir da célula folicular<sup>(12)</sup>, mantêm a capacidade de captar iodo e de responder a estímulos fisiológicos, como o TSH. Apresentam, dentre os tumores malignos, uma das melhores taxas de cura, pois 85 a 93% dos pacientes tratados têm sobrevida de 10 anos após o diagnóstico<sup>(13)</sup>.

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 21/11/2012 – Data de aceite: 15/05/2013

Conflito de interesses: não há

#### Endereço para correspondência:

Fernanda Moraes Simões  
Setor de Residência Médica da Universidade Federal do Ceará/Cariri  
Rua Divino Salvador, 284 – Rosário  
CEP: 63180-000 – Barbalha, CE, Brasil  
Tel.: 55 (98) 82218604; 55 (88) 3312-5000 – E-mail: nandalima7@hotmail.com

A incidência dessa neoplasia de tireoide vem aumentando não só em decorrência da melhor capacidade diagnóstica<sup>(14)</sup>, mas por maior exposição à radiação e a agentes cancerígenos<sup>(15)</sup>. A conduta diante do câncer da tireoide tem sido objeto de ampla discussão na literatura.

O tratamento considerado mais adequado, é a tireoidectomia total, seguida ou não de ablação actínica com <sup>131</sup>I, associada à terapia com doses supressivas de levotiroxina, com excelentes resultados<sup>(2,14,16,17)</sup>, sendo essa terapia TSH supressora associada a aumento da sobrevida<sup>(18)</sup>. Os pacientes passam a ser monitorados com pesquisa de corpo inteiro (PCI), ultrassonografia (US) de região cervical e medidas de tireoglobulina (Tg) e anti-Tg séricas, para rastreamento de recidiva tumoral<sup>(2,16,17)</sup>. Apesar de todas essas medidas proporcionarem bom prognóstico e sobrevida longa, 10 a 15% dos pacientes com CDT apresentam uma forma agressiva da doença com prognóstico ruim<sup>(19)</sup> e índice de recidivas relativamente elevado no CPT, com 15 a 22%, além de uma taxa de recorrência de 1,8% ao ano na primeira década após a terapia<sup>(20,21)</sup>. Estudo<sup>(17)</sup> refere que 7 a 20% dos pacientes evoluem com metástases e recorrências precoces, não respondendo ao tratamento radioterápico. A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do CDT é de 6 a 10 anos<sup>(20,22)</sup>.

Diante dessa realidade, vários estudos vêm buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e, assim, determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional.

Foram revistos artigos em língua portuguesa, espanhola, inglesa e francesa disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos de maior relevância clínica. Os descritores definidos foram “tireoide”, “glândula tireoide”, “marcadores biológicos”, “neoplasias”, “terapia biológica” e “neoplasias da glândula tireoide”.

O objetivo deste estudo foi avaliar os marcadores moleculares que auxiliam no prognóstico e no tratamento mais adequado dos carcinomas diferenciados da tireoide, além de verificar as novas perspectivas terapêuticas.

## Marcadores biológicos

Vários estudos vêm sendo realizado na tentativa de identificar marcadores biológicos responsáveis pela tumorigênese nos carcinomas diferenciado da tireoide, mas serão mencionados alguns desses marcadores que apresentam certa esperança na busca de novos tratamentos e diferenciação desses tumores quanto ao grau de malignidade.

## NIS

É uma proteína cotransportadora<sup>(2)</sup>, responsável pela captação de iodo nas células foliculares tireoidianas e em outros tecidos, como glândula salivar, glândula mamária e estômago<sup>(23)</sup>. Essa característica é importante na terapia ablativa por radioiodo e tem grande valor na terapia do CDT e nas metástases<sup>(24)</sup>. Pacientes com CPT que apresentavam níveis séricos de NIS baixo apresentavam recorrências e/ou metástases, e os com NIS elevados se mantinham livre da doença<sup>(17)</sup>.

## RAS

É um proto-oncogene, o qual inclui as isoformas H-RAS, K-RAS, N-RAS, sintetiza um grupo de proteínas de 21KDa com importante papel na tumorigênese e na progressão tumoral em grande variedade de tecidos, desencadeando, quando ativado, a via de sinalização intracelular ERK-MAPK (sigla do inglês *extracellular ligand-regulateal kinase*)<sup>(5)</sup>. Mutações nos três oncogenes RAS têm sido relatadas em carcinoma da tireoide desde 1988<sup>(3)</sup>. A expressão RAS ocorre em cerca de 10% dos casos, principalmente a variante folicular<sup>(24)</sup>, sendo relatado em adenomas microfoliulares, o que poderia indicar ser um evento precoce na tumorigênese do CFT<sup>(3)</sup>.

## RET/PTC

É um dos primeiros oncogene humano descoberto (1985)<sup>(25)</sup> e o primeiro a ser proposto como um marcador para CPT, sendo considerada a segunda causa de patogênese desse tumor<sup>(26)</sup>. O gene RET codifica um receptor de membrana tirosina quinase envolvido na transdução de sinais para a proliferação, diferenciação e migração no desenvolvimento de células da crista neural<sup>(24)</sup>. Os rearranjos são resultado da fusão do domínio da tirosina quinase do gene RET à porção 5' de genes heterólogos e formam oncogêneses quiméricos RET/PTC classificados de 1 a 8<sup>(27)</sup>. Até o momento, foram descritos 12 tipos de RET/PTC, RET/PTC 1-9, PCM1-RET, ELKS-RET, RPF-RET<sup>(8)</sup>, tendo sido encontradas com maior frequência as variantes de RET/PTC1 e RET/PTC3, embora outras combinações tenham sido descritas, principalmente em CPT de crianças expostas à radiação em Chernobyl<sup>(28,29)</sup>.

A célula folicular de tireoide normal não expressa RET<sup>(8,24)</sup>, porém, rearranjos de RET estão presentes em 20 a 30% dos CPT<sup>(8)</sup> e não é incomum em nódulos tireoidianos benignos, podendo estar associada a um rápido crescimento nodular<sup>(30,31)</sup>.

O rearranjo RET/PTC é o mais observado no CPT em menores de 45 anos de idade, sendo raramente encontrados nas recidivas<sup>(32)</sup>. O rearranjo RET/PTC1 é o mais observado no CPT em adulto<sup>(9)</sup>, e o RET/PTC3 foi localizado na maioria das crianças expostas à radiação de Chernobyl, em 1996<sup>(33)</sup>. Acredita-se que a radiação favoreça as células foliculares a apresentarem propriedades intrínsecas e a serem mais suscetíveis a rearranjos cromossômicos<sup>(28)</sup>. Foi observado que a expressão de RET/PTC1 ou RE/PTC3, em células tireoidianas de camundongos transgênicos, provocam tumores com histologia típica de CPT<sup>(29)</sup>, o que demonstra que esse oncogene pode iniciar carcinogênese da tireoide<sup>(34)</sup>, pois tem sido observada sua presença em microcarcinomas em seres humanos<sup>(35)</sup>.

## BRAF

É uma das isoformas da proteína RAF e um componente essencial da via RAS-MEK-MAPK, atuando como efetor da sinalização RAS nessa cascata<sup>(36)</sup>. A mutação BRAF ocorre com mais frequência no gênero masculino no CDT<sup>(37)</sup>, porém, nos casos de recidiva, ocorre com maior frequência em mulheres com menos de 45 anos de idade<sup>(34)</sup>.

No CPT, uma única mutação no gene BRAF (V600E) é responsável pela doença em 40 a 50% dos pacientes, principalmente nos mais velhos e com subtipos mais agressivos<sup>(8)</sup>, com invasão extratireoidiana, estágio mais avançado e metástases<sup>(38,39)</sup>. Foi observado, em estudo de Henderson et al.<sup>(32)</sup>, que 9,3% dos tumores recorrentes apresentavam tanto mutação BRAF, quanto um rearranjo RET-PTC, e que ocorria em pacientes mais velhos e com tumores mais avançados do que os que possuíam apenas mutação BRAF.

Os casos negativos para mutação BRAF não excluem malignidade, principalmente os casos multifocais<sup>(8)</sup>.

### **PAX8/PPAR $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$ )<sup>(40)</sup>**

Esse rearranjo é uma translocação que ocasiona a fusão do domínio de ligação do fator de transcrição de tireoide PAX8 ao domínio A a F do gene PPAR $\gamma$ , cujo produto é a proteína quimérica PAX8/PPAR $\gamma$ 1 com atividade oncogênica<sup>(9)</sup>. Essa proteína foi identificada por Kröll et al.<sup>(41)</sup> exclusivamente em CFT, e está associada à patogênese desse carcinoma, sendo observada em 63% dos casos estudados e relacionada às formas mais agressivas e ao estadiamento precoce do CFT<sup>(42)</sup>. Essa expressão não é encontrada no CPT<sup>(43)</sup>, porém, recentemente, foi observada na variante folicular do CPT<sup>(44)</sup>.

### **P53 (gene de supressão tumoral)**

É um fator de transcrição que controla a integridade do genoma celular atuando no preparo do DNA<sup>(45)</sup>. Essa proteína é diretamente proporcional à lesão genômica, e acredita-se que o curso benigno dos tumores tireoidianos bem diferenciados tenha a função do p53 normal<sup>(46)</sup>. Verificou-se, no estudo de Lima et al.<sup>(47)</sup>, que o p53 apresenta-se em baixa expressão, com 18,2% nos CPTs de melhor prognóstico, 23,1% com prognóstico intermediário e 75% nos de pior prognóstico, o que foi confirmado em outros estudos, como o de Rüter et al.<sup>(48)</sup>, no qual a presença do p53 na variante é de pior prognóstico.

### **TRK-T: "NTRK1 (tirosina quinase do receptor neurotrófico)"<sup>(49)</sup>**

Codifica um dos receptores do fator de crescimento neural e rearranjos desses genes com diferentes produtos quiméricos. Essas proteínas, denominadas TRK-T1, TRK-T2, TRK-T3, apresentam atividade oncogênica<sup>(9)</sup>. São menos investigados, porém existem relatos de associação com CPT em 15% dos casos<sup>(50)</sup>.

### **Galectina-3 (proteína ligadora)<sup>(51)</sup>**

É um membro da crescente família de lectinas animais, ligando b-galactosídeos, que desempenha múltiplas funções biológicas, como adesão celular, proliferação, diferenciação e progressão tumoral<sup>(52)</sup>. Foi descrita como o mais sensível marcador diagnóstico para identificação pré-operatória de carcinomas da tireoide, com altas sensibilidade e especificidade<sup>(53)</sup>. Nascimento et al.<sup>(51)</sup> referiram que a galectina-3 está presente em 78,5% dos CFTs e em 82% dos CPTs. Gasbarri et al.<sup>(54)</sup> relataram que a

galectina-3 nunca é expressa em lesões benignas, mas é sempre detectada em carcinomas, porém Martins et al.<sup>(55)</sup> referiram que o RNA mensageiro dessa proteína é encontrado também em adenomas foliculares, o que dificultaria a diferenciação entre lesões benignas e malignas, além de terem observado que, no CPT, o RNA da galectina-3 está presente em 100% dos casos.

### **Ciclo-oxigenase 2**

O ácido araquidônico e seus derivados prostaglandinas e tromboxano influenciam no crescimento de vários tumores<sup>(56)</sup>, uma análise por RT-PCR observou aumento significativo de tromboxano<sup>(57)</sup> e da proteína ciclo-oxigenase 2 (COX-2) no CPT<sup>(58)</sup>.

### **Terapia-alvo em câncer diferenciado da tireoide**

À medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas e da ressinalização celular<sup>(2)</sup>, novos fármacos estão sendo testados *in vitro* e *in vivo* e alguns já estão sendo avaliados em ensaios clínicos<sup>(56,59)</sup>.

### **Zactima**

O ZD6474-4 anilinoquinazolina é um inibidor de pequena molécula disponível por via oral, testada em ensaios pré-clínicos<sup>(3)</sup>. É um agente antiangiogênico que atua por meio da inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), inibindo também o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), TIE-2 e quinase RET<sup>(3,60)</sup>.

Nos CPTs que apresentam a mutação RET/PTC, demonstrou-se que o zactima reduz a autonomia proliferativa das células com a mutação RET/PTC-3 (incluindo reversão morfológica) e que ele impede o crescimento de células humanas que carregam a mutação RET/PTC1<sup>(3)</sup>.

Além disso, foi observado, recentemente, que o uso do ZD6474 levou à redução de 90% do número de células no CPT<sup>(3)</sup>. Desse modo, a zactima pode ser uma estratégia de tratamento importante para os carcinomas papilares com ativação oncogênica do RET<sup>(3,60)</sup>. Um estudo randomizado, placebo controlado de fase II, em pacientes com CDT, está em andamento<sup>(61)</sup>.

### **Sorafenibe**

O BAY 43-9006, é um inibidor multiquinase, especialmente da quinase RET, e que foi testado em linhagens de células do CPT<sup>(60,62)</sup>. Foi primeiro concebido como um inibidor de quinase RAF1<sup>(63)</sup>, inibindo *in vitro* tanto BRAF do tipo selvagem como a V600E-mutante<sup>(64)</sup>. Além disso, o BAY 43-9006 tem atividade significativa contra VEGFR2 e 3, PDGFRB, Flt-3, c-Kit e RET<sup>(65)</sup>.

Recentes estudos mostram que o BAY 43-9006 pode inibir o crescimento, proliferação e induzir à apoptose em células KAT-5, uma linhagem de células derivadas do CPT contendo mutação BRAF<sup>(66)</sup>. Tem efeito benéfico sobre a progressão do tumor em pacientes com CDT, porém foi menos eficaz em pacientes com metástases ósseas<sup>(67)</sup>. Em ensaio de fase II em 30 pacientes com câncer de tireoide avançado, ocorreu uma remissão parcial em 7

(23%) e doença estável em 16 (53%) pacientes<sup>(68)</sup>. Recentemente, Salvatore et al.<sup>(69)</sup> investigaram o efeito de bloqueio químico BRAF por sorafenibe em células de carcinoma pouco diferenciado da tireoide e do anaplásico, e observaram que houve redução da fosforilação de MEK1/2, p44/42 MAPK e p90RSK e da taxa de proliferação nessas células.

Estudo randomizado placebo controlado de fase III de sorafenibe como terapia de primeira linha para CDT metastático está em andamento<sup>(61)</sup>.

BAY 43-9006 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de carcinoma de células renais em estágio avançado e de carcinoma hepatocelular irrecorrível<sup>(61)</sup>, apesar da ausência de mutações BRAF nesse subconjunto de tumores, encontrando-se ainda sob avaliação para tratamento do melanoma e do câncer da tireoide, os dois tumores humanos que abrigam a maior porcentagem de mutações BRAF<sup>(65)</sup>. Apresenta excelente perfil de segurança em humanos<sup>(70,71)</sup>. Os principais efeitos colaterais do BAY 43-9006 são síndrome mão-pé, erupção cutânea, diarreia, fadiga e hipertensão<sup>(61)</sup>, além de estar associado com desenvolvimento de carcinomas escamosos de células cutâneas em até 5% dos pacientes tratados e com uma frequência semelhante de ceratocantomas e outras lesões pré-malignas actínicas<sup>(72)</sup>. A dose terapêutica ótima observada em quatro ensaios clínicos de fase I foi de 400mg, duas vezes por dia<sup>(73)</sup>.

Representa uma promissora terapia molecular para o CPT avançado com mutação BRAF<sup>(3,60)</sup>.

### Sunitinibe (SU11248)

É uma pequena molécula, disponível por via oral, que inibe receptores VEGF 3, RET, e RET/PTC subtipos 1 e 3<sup>(74)</sup>. É utilizada para tratamento de carcinoma renal metastático<sup>(75)</sup>. Os resultados preliminares de um ensaio clínico de fase II em pacientes com CDT progressiva foram parciais em 13% e com estabilização da doença em 68% dos 31 pacientes com CDT<sup>(76)</sup>. Em um ensaio de fase III, com doses mais baixas e utilizado de forma contínua em pacientes com CDT, observaram-se 7% de resposta completa (com duração de pelo menos 9 meses), 25% de resposta parcial e 48% de doença estável<sup>(77)</sup>.

### Axitinib (AG-013736)

É um inibidor tirosina quinase que bloqueia, de forma efetiva, os receptores de VEGF, mas não especialmente a quinase RET<sup>(78)</sup>. Cohen et al.<sup>(79)</sup> observaram que o uso de axitinibe (5mg duas vezes ao dia) obteve uma resposta satisfatória independente dos subtipos histológicos, com resposta parcial em 18 pacientes e estabilização da doença em 23 pacientes.

### Pazopanib

É um inibidor de VEGFR E PDGFR (receptor derivados de plaquetas)<sup>(4)</sup>. Apesar de ter pouca ação inibitória contra as quinases oncogênicas RET, RET/PTC ou BRAF, acredita-se que suas ações devam ser principalmente antiangiogênica no carcinoma da tireoide<sup>(61)</sup>. Foi testado em pacientes com CDT, com uma dose de 800mg ao dia em ciclos de 4 semanas, com resposta parcial em 18 pacientes dos 39 que participaram do estudo<sup>(80)</sup>.

Recentemente, o SU11248, outro inibidor multiquinase, foi avaliado por quantificação da autofosforilação RET/PTC<sup>(3)</sup>. Observou-se que reduziu, de forma eficaz, a atividade quinase de RET/PTC, podendo representar outro tratamento potencial para tumores RET-positivos da tireoide<sup>(74)</sup>.

Os inibidores da tirosina quinase CEP-701, apesar de ainda não terem sido testados, podem ser fármacos benéficos no tratamento CPT com rearranjos NTRK1, pois bloqueiam o receptor NTRK1/NGF e limitam a capacidade invasiva das células do carcinoma de próstata *in vitro*<sup>(81)</sup>.

### PLX 4032 e XL 281

São pequenas moléculas disponíveis por via oral, que têm, respectivamente, seletividade para quinase BRAF (V600E), mutação selvagem<sup>(82)</sup> e inibem tanto o tipo selvagem como BRAF-mutante<sup>(83)</sup>. Encontram-se em ensaio clínico de fase I. A mutação BRAF foi eficazmente inibida, porém não levou à morte da célula<sup>(84)</sup>. Observou-se resposta parcial, com regressão de metástase pulmonar e estabilização da doença a longo prazo nos pacientes com CPT tratados com PLX 4032, além de estabilização de doença após mais de 1 ano de terapia com XL 281<sup>(61)</sup>.

### Ácido retinoico

São metabólitos ativos da vitamina A que regulam o crescimento e a diferenciação de muitos tipos celulares<sup>(56,85,86)</sup>.

A ação antineoplásica da vitamina A foi verificada pela primeira vez na década de 1960 em ratos com carcinoma pulmonar experimental<sup>(85)</sup>. Estudos têm demonstrado que o ácido retinoico (AR) e seus análogos sintéticos são capazes de induzir a uma rediferenciação em algumas linhagens celulares de câncer da tireoide<sup>(56,87,88)</sup>, sugerida pelo aumento da expressão da proteína NIS e pelo incremento na captação celular de <sup>131</sup>I, além de estimular a secreção de Tg, desidrogenases tireoidianas e fosfatase alcalina<sup>(56)</sup>. Em estudos clínicos, AR foi capaz de reestimar a absorção de iodeto em 20 a 50% dos casos<sup>(89)</sup>.

Os efeitos colaterais mais comuns são alteração de pele e mucosas, como ressecamento e prurido, e hipertrigliceridemia, e os com menos frequências são anorexia, cefaleia, pseudotumor cerebral, queda de cabelo, hemorragia, anemia e tosse, sendo a hepatotoxicidade a mais temida, porém é infrequente e reversível após interrupção do fármaco<sup>(85)</sup>.

No primeiro estudo clínico com AR<sup>(90)</sup>, foram avaliados 11 pacientes com CDT, sem capacidade de concentrar radioiodo, e inoperáveis por extensa invasão local e/ou metástase à distância, sendo administrada a isotretinoína (1,5mg/kg/dia) por 5 semanas. Um paciente teve o fármaco suspenso por elevação importante de transaminases e em quatro houve resposta satisfatória, com aumento da captação de iodo.

Simon et al.<sup>(91)</sup> analisaram o efeito do AR em 50 pacientes com CDT, tratados com isotretinoína (1,5mg/kg/dia, por 5 semanas) acompanhados por 6 a 30 meses, e observaram aumento da captação de iodo em 21 (42%) deles, captação inalterada em 29 (58%) e diminuição em 1 paciente. A Tg sérica elevou-se em 30 (60%), permaneceu inalterada em 8 (18%) e reduziu em 12 (24%), tendo sido observada regressão tumoral em 6 (12%),

aumento em 9 (18%) e estabilização em 22 (44%) pacientes. Em alguns deles, apesar de não ser observado incremento da captação de iodo, o acompanhamento em longo prazo demonstrou redução tumoral.

### Troglitazona

Esse fármaco é um potente agonista do PPAR $\gamma$ , fator de transcrição que regula a diferenciação e o crescimento celular, e que apresenta importância na carcinogênese tireoidiana, visto que a translocação cromossômica PAX8/PPAR $\gamma$  é encontrada com frequência no CFT da tireoide<sup>(56)</sup>. A troglitazona inibiu significativamente o crescimento celular, por parada do ciclo celular e apoptose, e aumentou os níveis de RNAm da NIS em TPC1 e FTC-133<sup>(92)</sup>.

### Inibidores da ciclo-oxigenase 2

Em estudos *in vitro* com a NS-398, observaram-se inibição do crescimento tumoral e aumento da expressão da COX-2 e do RNAm do fator-A de crescimento vascular endotelial<sup>(56)</sup>. Tais achados sugerem que enzimas específicas da síntese de prostaglandinas estão elevadas no CPT e que inibidores da COX-2 podem promover apoptose e redução da angiogênese<sup>(58)</sup>. Vários ensaios clínicos estão sendo realizados com celecoxibe isoladamente e com outros agentes terapêuticos<sup>(59)</sup>.

### CONCLUSÃO

Nesta última década, tem-se observado uma grande evolução no conhecimento e na compreensão acerca das bases biológicas e moleculares para o desenvolvimento do CDT, proporcionando nova visão terapêutica, com perspectivas de que terapias específicas causem aumento da sobrevida e menos efeitos adversos nos pacientes com neoplasias mais agressivas, recorrências precoces e que não respondem ao tratamento convencional, porém muitos ensaios clínicos ainda encontram-se em andamento.

Com os avanços nas pesquisas, em um futuro próximo, poderá ser possível realizar o reconhecimento de pacientes de baixo e alto risco e terapias-alvo eficazes, o que poderá repercutir em grande impacto na prática clínica.

### REFERÊNCIAS

- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
- Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Rosário PW, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):867-93.
- Coelho SM, Carvalho DP, Vaisman M. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(4):612-24.
- Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Santini F, Minuto M, et al. New targeted therapies for thyroid cancer. *Curr Genomics*. 2011;12(8):626-31.
- Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(8):10-8.
- Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.
- Medeiros-Neto G. Carcinoma papilífero da tireoide: uma hidra de sete cabeças? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(3):203-4.
- Maciel RM, Kimura ET, Cerutti JM. Pathogenesis of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):691-700.
- Matsuo SE, Martins L, Leoni SG, Hajjar D, Ricarte-Filho JC, Ebina KN, et al. Biological markers in thyroid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):114-25.
- Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(4):503-9.
- Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2012;118(5):1228-35.
- Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol*. 2007;68(2-3):120-8.
- Fernandes JK, Day TA, Richardson MS, Sharma AK. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(1):47-57.
- Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, et al. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(9):1167-75.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
- Abreu BA, Abreu JB, Carvalho BM, Lopes FS. Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2011;9(5):365-8.
- Ward LS, Assumpção LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):126-36.
- Pujol P, Dares JP, Nsakala N, Balder L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4318-23.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
- Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981;70(3):511-8.
- Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowics MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(6):1063-75.
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124(6):958-66.
- Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Rieder C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):48-77.
- Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol*. 2006;37(7):824-30.
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
- Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.

27. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;963:116-21.
28. Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics-role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4264-66.
29. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):441-67.
30. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Moretti MI, Deandrea M, et al. Prevalence of RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid nodules and its clinical application. *Endocr J.* 2011;58(1):31-8.
31. Sapio MR, Guerra A, Marotta V, Campanile E, Formisano R, Deandrea M, et al. High growth rate of benign thyroid nodules bearing RET/PTC rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):916-9.
32. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):485-91.
33. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997;57(9):1690-4.
34. Jhiang SM, Cho JY, Furminger TL, SagartZ JE, Tong Q, Capen CC, et al. Thyroid carcinomas in RET/PTC transgenic mice. *Recent Results Cancer Res.* 1998;154:265-70.
35. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):4116-22.
36. Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1653(1):25-40.
37. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res.* 2003;63(15):4561-7.
38. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.
39. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knaref JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5399-404.
40. Cerutti JM. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos são o futuro?. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):832-42.
41. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPAR $\gamma$ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000;289(5483):1357-60.
42. French CA, Alexander EK, Cibas ES, Nose V, Laquette J, Faquin W, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1053-60.
43. Reddi HV, McIver B, Grebe SKG, Eberhardt NL. The PAX8/PPAR $\gamma$  oncogene in thyroid tumorigenesis. *Endocrinol.* 2006;148(3):932-5.
44. Castro P, Roque L, Magalhães J, Sobrinho-Simões M. A subset of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma harbors the PAX8-PPAR $\gamma$  translocation. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(3):235-8.
45. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358(1):15-6.
46. Wylie FS, Haughton MF, Blydes JP, Schlumberger M, Wynford-Thomas D. Evasion of p53-mediated growth control occurs by three alternative mechanisms in transformed thyroid epithelial cells. *Oncogene.* 1995;10(1):49-59.
47. Lima MA, Filho LCM, Almeida HC, Santos MC, Borges MF. Caracterização molecular das variantes do carcinoma papilífero de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(3):237-42.
48. Rüter A, Dreifus J, Jones M, Nishiyama R, Lennquist S. Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 1996;120(6):1046-50.
49. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000;6(3):1093-103.
50. Greco A, Mariani C, Miranda C, Pagliardini S, Pierotti MA. Characterization of the NTRK1 genomic region involved in chromosomal rearrangements generating TRK oncogenes. *Genomics.* 1993;18(2):397-400.
51. Nascimento MCPA, Bisi H, Alves VA, Longatto-Filho A, Kamura CT, Medeiros-Neto G. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol.* 2001;12(3):275-9.
52. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572(2-3):263-73.
53. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357(9269):1644-50.
54. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3494-502.
55. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MA, Friguglietti CU, Kimura ET. Galectin messenger ribonuclei acid and protein are expressed in benign's thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4806-10.
56. Graf H. Carcinoma de tireoide pouco diferenciado: novas considerações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(5):711-8.
57. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Fravagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(4):598-605.
58. Kajita S, Ruebel KH, Casey MB, Nakamura N, Lloyd RV. Role of COX-2, thromboxane A2 synthase, and prostaglandin I2 synthase in papillary thyroid carcinoma growth. *Mod Pathol.* 2005;18(2):221-7.
59. Braga-Basaria M, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):1947-60.
60. Santoro M, Fusco A. New drugs in thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):857-61.
61. Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(5):592-601.
62. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):326-34.
63. Lyons JE, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8(3):219-25.
64. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004;116(6):855-67.
65. Trovisco V, Soares P, Preto A, Castro P, Máximo V, Sobrinho-Simões M. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):643-53.

66. Kumar MS, Moore KE, Brose MS. Functional analysis of BRAF in a papillary thyroid cancer cell line. *Thyroid*. 2004;14:712.
67. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit MP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):923-93.
68. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714-9.
69. Salvatore G, De Falco V, Salerno P, Nappi TC, Pepe S, Troncone G, et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12(5):1623-9.
70. Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(12):1436-41.
71. Lee JT, McCubrey JA. BAY-43-9006. Bayer/Onyx. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(6):757-63.
72. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7(1):20-3.
73. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*. 2007;12(4):426-37.
74. Kim DW, Jo YS, Jung HS, Chung HK, Song JH, Park KC, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4070-6.
75. Nozières C, Damatte-Fauchery C, Borson-Chazot F. Thyroid effects and anticancer treatment. *Ann Endocrinol*. 2011;72(3):198-202.
76. Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, Wong SJ, Wade III JL, Lvy SP, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):6025.
77. Carr L, Goulart B, Martins R, Keith E, Kell E, Wallace S, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). *J Clin Oncol*. 2009;27:6056.
78. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol*. 2004;165(1):35-52.
79. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4708-13.
80. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962-72.
81. Festuccia C, Muzi P, Gravina GL, Millimaggi D, Specia S, Dolo V, et al. Tyrosine kinase inhibitor CEP-701 blocks the NTRK1/NGF receptor and limits the invasive capability of prostate cancer cells in vitro. *Int J Oncol*. 2007;30(1):193-200.
82. Sala E, Mologni L, Truffa S, Caetano C, Bollag GE, Gambacorti-Passerini C. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(5):751-9.
83. Schwartz GK, Robertson S, Shen A, Wang E, Pace L, Dials H, et al. A phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):3513.
84. Salerno P, De Falco V, Tamburrino A, Nappi TC, Vecchio G, Schweppe RE, et al. Cytostatic activity of adenosine triphosphate-competitive kinase inhibitors in BRAF mutant thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):450-5.
85. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(2):190-7.
86. Esteban LCL, Vargas CMT. Respuesta inadecuada a los patógenos y otros agresores: ¿deficiencia de vitamina A? *Iatreia*. 2010;23(4):373-85.
87. Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, Moriya T, Kunisue H, Uno M, et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2889-96.
88. Jeong H, Kim YR, Kim KN, Choe JG, Chung JK, Kim MK. Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol*. 2006;33(7):875-82.
89. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(4):334-9.
90. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Roher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(Suppl 4):13-5.
91. Simon D, Körber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(6):775-82.
92. Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Hyun WC, Ginzinger DG, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid*. 2005;15(3):222-31.