

Fundada em 1989

Triênio 2014-2017

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Sergio Emmanuele Graff

Diretores

Assuntos Internacionais

Luis Roberto Ramos

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima
Guimarães Couceiro

**Educação Médica
à Distância**

Milton Glezer

**Sociedade Brasileira
de Clínica Médica**

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11) 5908-8385

Fax: (11) 5908-8381

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

189

O público, o privado e o mal administrado

The public, the private and mismanaged

Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS ORIGINAIS

190

Avaliação do efeito hipolipemiante do extrato seco de *Solanum melongena* L. (berinjela) versus placebo e simvastatina: ensaio clínico randomizado

Evaluation of lipid-lowering effect of dry extract of Solanum melongena L. (eggplant) versus placebo and simvastatin: a randomized clinical trial

Clovis Reck de Jesus, Evandro Andrade Sperotto, Mariana Soares Pereira, Luciano Kurtz Jornada, Gilberto Ramos Sandin, Fabiana Schuelter Trevisol, Daisson José Trevisol

196

Desenvolvimento de um software de auxílio ao diagnóstico clínico em genética

Developing a software for supporting clinical diagnosis in genetic

David Gonçalves Nordon, Marta Wey Vieira

200

Perfil alimentar de estudantes do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Food profile of students of University Center of Patos de Minas - UNIPAM

Kelen Cristina Estavanate de Castro, Sônia Regina Pereira de Souza, Aline Cardoso de Paiva

209

Identificação de variáveis na versão brasileira do questionário *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)* em uma amostra populacional

Identification of variables in the Brazilian version of questionnaire Screening for Occult Renal Disease (SCORED) in a population sample

Reginaldo Passoni dos Santos, Lilia Regina Mariano, Luis Alberto Batista Peres

214

Formas de apresentação e evolução clínica dos óbitos por dengue em residentes no Município do Rio de Janeiro em 2012

Forms of clinical presentation and course of the deaths from dengue in the Municipality of Rio de Janeiro in 2012

Marina Baptista de Azevedo, Rosângela Monteiro, Luciana Freire de Carvalho, Carla Oliveira de Castro, Wálria Dias Machado Toschi, Patricia Mendonça Ventura, Valéria Saraceni

218

Analysis of pulmonary manifestations in patients infected with *Plasmodium vivax*

Análise das manifestações pulmonares em pacientes infectados por Plasmodium vivax

Maria Deise de Oliveira Ohnishi, José Antônio Cordero da Silva, Nathalya Botelho Brito, Renyer dos Santos Gonçalves, Ricardo Miranda de Brito Costa, Ingrid Correa da Silva

221

Unmeasured anions as predictors of mortality in medical intensive care unit

Unmeasured anions as predictors of mortality in medical intensive care unit

Bruna Paola Murino Rafaço, Marcos Ferreira Minicucci, Paula Schmidt Azevedo, Polyanne Cristine Garcia, Kurt Schnitz, Bertha Furlan Polegato, Marina Politi Okoshi, Suzana Erico Tanni, Luiz Shigueru Matsubara, Leonardo Antonio Mamede Zornoff, Sergio Alberto Rupp de Paiva

226

Perfil dos sinais e sintomas mais prevalentes na epidemia de dengue pelo sorotipo 4 em Campos dos Goytacazes (RJ)

Profile of signs and symptoms more prevalent in the epidemic of dengue serotype 4 in Campos dos Goytacazes (RJ)

Magno Araújo de Carvalho, Isabella Burla Manhães, Larissa Pereira Silva, Ana Elisa Batista Aguiar, Priscila da Silva Pereira, Pedro Gomes de Vasconcelos Silva, José Ramos Glória, Luiz José de Souza

RELATOS DE CASOS

231

Hemofilia adquirida A: relato de caso

Acquired hemophilia A: case report

Denis Massatsugu Ueda, Maristela Pivetta, Eduardo Santos Paiva

234

Diarreia crônica como manifestação inicial do lúpus eritematoso sistêmico grave. Relato de caso e revisão da literatura

Chronic diarrhea as the initial manifestation of severe systemic lupus erythematosus. Case report and literature review

Marcus Vinicius Palmeira Oliveira, Lerika Moreira Rêgo, Fernando Antônio Melo Ressurreição, Maria Engrilde Bezerra da Silva, Thiago Sotero Fragoso

238

Tumor-induced osteomalacia: the importance of early diagnosis

Osteomalácia induzida por tumor: a importância do diagnóstico precoce

Camila Vieira Belletini, Cristian Hirsch, Karen Borges de Azevedo, Ana Luiza Mattos da Silva, Tatiana Schreiber, Felipe Giovanni Tavil Aubin, Osvaldo Estrela Anselmi, Tatiana Freitas Tourinho

242

Síndrome DRESS com manifestação renal grave. Relato de caso

DRESS syndrome with several renal involvement. Case report

Thais Figueiredo Teodoro de Oliveira, Marcos Vinicius Clarindo, Débora Bourscheid Dorst, Carlos Floriano de Moraes, Luis Alberto Batista Peres

ARTIGOS DE REVISÃO

246

Aspectos imunológicos da Síndrome de Down

Immunological aspects of Down syndrome

Renato Mitsunori Nishihara, Pietro Henrique Massuda, Paloma Matiazco Peña Lupiañes

252

Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática

Delivery cesarean and risk of asthma and rhinitis: systematic review

Heli Vieira Brandão, Constança Margarida Sampaio Cruz

259

Gastrenterite eosinofílica

Eosinophilic gastroenteritis

Regina Arruda Leal, Janaina Luz Narciso-Schiavon

O público, o privado e o mal administrado

The public, the private and mismanaged

Depender exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS) é mais do que um desafio, é um calvário para cerca de 150 milhões de brasileiros. O caos da assistência é diariamente retratado em rádios, emissoras de TV, jornais e demais mídias.

Àqueles que dizem que as coisas não são bem assim, mais um dado concreto foi apresentado dias atrás. Um levantamento do Conselho Federal de Medicina em parceria com a Comissão de Direitos Humanos e Minorias da Câmara dos Deputados (CDHM) mostra, mais uma vez, a face cruel do atendimento no SUS.

É corriqueiro ver pacientes jogados em macas pelos corredores ou em colchões sobre o chão, além de outros casos que se assemelham aos de enfermarias de guerra.

Segundo o CFM, a crise das urgências e emergências é sistêmica e faltam leitos de Unidade de Terapia Intensiva. São problemas que estão ferindo a dignidade e os direitos dos cidadãos brasileiros, previstos na Constituição Federal.

Todos sabemos que a falta de compromisso e vontade política são hoje as principais chagas da rede pública. Enquanto bilhões vazam dos cofres públicos, favorecendo a máquina da corrupção, o Governo fecha seu caixa para investimentos sociais, como saúde, educação e segurança.

Na saúde, aliás, o subfinanciamento crônico é denunciado há anos por vários setores da sociedade e particularmente pelas representações médicas, como a Sociedade Brasileira de Clínica Médica, da qual sou presidente.

Faz décadas que a iniciativa privada investe mais recursos na área do que o Estado. A saúde recebe 8,4% do chamado produto interno bruto (PIB), Deste montante, 55% são privados (e beneficiam cerca de 46 milhões de pessoas) e 45%, públicos – para as demandas de todos os 200 milhões de brasileiros. O Governo Federal progressivamente reduz a destinação de verbas ao setor, enquanto estados e municípios aumentam. Houve época em que a União chegava a destinar 80% dos recursos públicos para a saúde e hoje aplica apenas 45%.

Por outro lado, os tubarões da assistência suplementar enriquecem às custas da doença alheia. Há planos de saúde que cobram mensalidades altíssimas dos pacientes e criam todo o tipo de empecilhos quando eles necessitam de tratamento.

Recente pesquisa Datafolha, encomendada pela Associação Paulista de Medicina, aponta que 8 em cada 10 usuários já tiveram problemas com sua operadora. Para agravar o quadro, as empresas pressionam médicos e outros profissionais de saúde a reduzirem exames, internações, outros procedimentos, além de antecipar altas. Um crime.

Talvez alguém venha dizer que o caminho para sair da crise é o da parceria público-privada. De fato, o conceito das chamadas PPPs é interessante: por meio de administrações mistas, ofertar à máquina governamental a mesma agilidade, resolubilidade e competência que marcam as melhores instituições particulares, neste caso, mais especificamente os hospitais.

Temos mesmo atualmente uma série de bons exemplos de gestão, em particular de hospitais universitários, que poderiam ajudar a melhorar a realidade da saúde no país. O problema é que também o terreno das PPPs vem sendo contaminado pela incompetência administrativa e o vírus dos favores políticos.

Recentemente o Ministério Público Estadual de São Paulo suspendeu a assinatura de um convênio entre a Prefeitura e um hospital particular de ponta para administrar uma instituição da periferia. A justificativa é a de que o processo estava repleto de irregularidades.

Esses despropósitos ocorrem também por falta de transparência. Se o poder público pretende colocar algum bem da sociedade sob administração privada, deve fazê-lo em concorrência limpa, com condição de igualdade a todos, com responsabilidade e austeridade fiscal.

Porém, não é sempre que isso acontece. É comum ver casos em que hospitais sucateados, necessitando de reformas, equipamentos etc, são passados ao setor privado para satisfazer veleidades, interesses ideológicos e financeiros.

Óbvio que todo o processo está errado. Para começar, quando se coloca um bem público em concorrência para eventual gestão privada, cabe ao Estado entregá-lo em boa condição. Afinal, a oferta não é para que alguém venha a fazer o papel da construção civil erguendo paredes e rebocando muros. O que se quer em situações como essas é uma adequada administração para que a função social de tal bem seja realmente efetiva.

Pelos princípios da cidadania e da boa gestão, temos que tratar a PPP como um novo bem da comunidade. Valorizá-la em seus pilares fundamentais: a boa gestão, a eficiência dos serviços, a excelência do atendimento e a transparência no gasto do dinheiro público. Jamais admitiremos que interesses questionáveis possam macular ainda mais patrimônios que são coletivos, de todos nós.

Antonio Carlos Lopes

Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Avaliação do efeito hipolipemiante do extrato seco de *Solanum melongena L.* (berinjela) versus placebo e sinvastatina: ensaio clínico randomizado

Evaluation of lipid-lowering effect of dry extract of Solanum melongena L. (eggplant) versus placebo and simvastatin: a randomized clinical trial

Clovisia Reck de Jesus^{1,2}, Evandro Andrade Sperotto^{1,2}, Mariana Soares Pereira^{1,2}, Luciano Kurtz Jornada¹, Gilberto Ramos Sandin¹, Fabiana Schuelter Trevisol^{1,2}, Daisson José Trevisol^{1,2}

Recebido do Centro de Pesquisas Clínicas, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: As dislipidemias são uma das principais causas de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito hipolipemiante do extrato seco de *Solanum melongena L.* (berinjela) versus placebo e sinvastatina, em pacientes com hipercolesterolemia. **MÉTODOS:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado com 36 indivíduos adultos, hipercolesterolêmicos, alocados em quatro grupos: Grupo 1, ao qual foi administrado placebo (n=10); Grupo 2, que recebeu extrato seco de berinjela (n=10; colesterol total=200 a 239mg/dL); Grupo 3 que também recebeu extrato seco de berinjela (n=9; colesterol total \geq 240mg/dL); e Grupo 4, que foi tratado com sinvastatina (n=7; colesterol total \geq 240mg/dL). Foram realizados exames laboratoriais na linha de base, após 30, 60 e 90 dias de tratamento. **RESULTADOS:** Houve redução significativa de colesterol total e LDL no Grupo 4 ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente). Os demais valores e grupos não apresentaram diferença no tratamento. **CONCLUSÃO:** O extrato seco de *Solanum melongena L.* não apresentou diferença estatisticamente significativa na redução dos níveis do colesterol total, frações e triglicérides quando comparado ao uso de sinvastatina ou placebo.

Descritores: Colesterol; LDL-colesterol; *Solanum melongena*, Dislipidemias/quimioterapia; Sinvastatina/uso terapêutico; Placebos

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJETIVE: Dyslipidemia is the leading cause of morbidity and mortality from cardiovascular disease. The aim of this study was to evaluate the lipid-lowering effect of dry extracts of *Solanum melongena L.* (eggplant) versus placebo and simvastatin in patients with hypercholesterolemia. **METHODS:** A randomized clinical trial was performed on 36 adult subjects with hypercholesterolemia. They were divided into four groups: Group 1, which was treated with placebo (n=10); Group 2, that received dry extract of eggplant (n=10; total cholesterol=200 to 239mg/dL); Group 3, that also received dry extract of eggplant (n=9; total cholesterol \geq 240mg/dL) and Group 4, treated with simvastatin (n=7; total cholesterol \geq 240mg/dL). Laboratory tests were carried out at baseline and 30, 60 and 90 days after the start of treatment. **RESULTS:** There was a significant reduction in total cholesterol and LDL in Group 4 ($p < 0.001$ and 0.001, respectively). There was no significant difference in cholesterol levels in the other groups because of treatment. **CONCLUSION:** The dry extract of *Solanum melongena L.* showed no statistically significant difference in reducing the levels of total cholesterol, fractions, and triglycerides, when compared with the use of simvastatin or placebo.

Keywords: Cholesterol; Cholesterol, LDL; *Solanum melongena*; Dyslipidemias/drug therapy; Simvastatin/therapeutic use; Placebos

INTRODUÇÃO

De acordo com as projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil tem apresentado elevada taxa de morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares, e as dislipidemias são um importante fator de risco para esse desfecho^(1,2).

O controle dos níveis lipídicos pode ser alcançado com o emprego de tratamento não farmacológico, que inclui uma combinação entre mudança nos hábitos alimentares e nas medidas comportamentais⁽³⁻⁵⁾. Quando as medidas não farmacológicas não são eficazes e dependendo da estimativa do risco de doença aterosclerótica⁽¹⁾, a opção é pelo tratamento farmacológico, que consiste em utilizar fármacos para redução dos níveis séricos de colesterol total e fração colesterol de baixa densidade

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

2. Centro de Pesquisas Clínicas, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

Data de submissão: 20/11/2013 – Data de aceite: 06/12/2013

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Daission José Trevisol

Avenida José Acácio Moreira, 787 – Humaitá

CEP 88704-900 – Tubarão, SC, Brasil

Tel.: (48) 3622-1442 ou 3631-7239 – Fax: (48) 3622-1808

E-mail: daission.trevisol@unisul.br

(LDL), são prescritos estatinas, colestiramina e fibratos ou ácido nicotínico^(1,6).

O uso de plantas com fins medicinais vem sendo discutido pela OMS^(7,8). Existem algumas pesquisas que avaliaram a ação hipolipemiante do extrato seco da berinjela^(9,10), contudo, a *Solanum melongena* L. (SM), mais conhecida como berinjela, não tem sua eficácia totalmente comprovada e existem divergências quanto aos estudos realizados⁽¹¹⁾. Acredita-se que a berinjela reduza o colesterol plasmático, por meio da inibição na absorção do colesterol e por mostrar uma atividade antioxidante considerável⁽⁷⁾. A comercialização da SM na forma de cápsulas, contendo o extrato seco da planta, é uma forma de fácil administração e transporte, facilitando a adesão do paciente ao tratamento^(12,13). Contudo, é importante saber como é comercializada a SM, pois sua qualidade na manipulação depende de vários fatores. Além disso, foi demonstrada a precariedade da qualidade de amostras comerciais de SM⁽¹⁴⁾.

Diante da falta de comprovação científica nos aspectos terapêuticos, faz-se necessário investigar, em humanos, a ação desse fitoterápico, comparando-o com as estatinas e com placebo, com o objetivo de analisar se a terapia alternativa com extrato seco da berinjela é eficaz e se pode ser utilizada pela população, de forma segura e como alternativa terapêutica no tratamento de dislipidemias.

MÉTODOS

Foi realizado ensaio clínico randomizado, aninhado ao Estudo de Saúde dos Adultos de Tubarão (ESATU), projeto realizado entre a Universidade do Sul de Santa Catarina e a Secretaria de Saúde do Município de Tubarão (SC), que avaliou o perfil de saúde de 371 adultos.

Os indivíduos com hipercolesterolemia que apresentavam colesterol total (COLT) ≥ 200 mg/dL foram identificados a partir do ESATU e convidados a participar do presente estudo.

A amostra calculada foi de 30 pacientes com colesterol >200 mg/dL de sangue. Para a realização do cálculo, levou-se em conta uma prevalência desconhecida de redução dos valores de colesterol para cada grupo (50%), com intervalo de confiança de 95% e poder de 80%.

Foram excluídos do protocolo pacientes com história prévia de doença cardíaca isquêmica; gravidez ou intenção de engravidar; *diabetes mellitus*; uso de medicação hipolipemiante ou antiobesidade e hiperlipidemia com colesterol >300 mg/dL de sangue ou associada a histórico de acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica aterosclerótica e com elevada estimativa de risco absoluto em 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica, pois implicariam em metas mais rigorosas dos níveis séricos de LDL e em relação à indicação de estatina⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

A seleção dos voluntários foi dividida em duas etapas. A primeira etapa foi uma pré-seleção dos participantes do estudo ESATU, feita com a revisão dos prontuários. Os participantes elegíveis ao estudo foram contatados por meio de ligação telefônica, sendo agendada uma consulta para o convite e a anuência ao estudo. Na segunda etapa, os pacientes foram submetidos

a novos exames clínicos, laboratoriais e a uma entrevista. Os resultados serviram de parâmetros para a seleção definitiva da amostra.

Os indivíduos foram acompanhados por equipe constituída de profissionais da área de saúde, que os orientaram a manter seus hábitos normais de alimentação e de estilo de vida.

A randomização dos pacientes ocorreu em dois tempos. Primeiramente, os indivíduos foram alocados em duas categorias: a primeira era composta pelos participantes que apresentavam níveis séricos de colesterol total entre 200 e 240mg/dL; a segunda pelos participantes com colesterol total entre 240 e 300mg/dL. Na primeira categoria, os pacientes foram separados aleatoriamente (randomização simples) em dois grupos: Grupo 1, que recebeu placebo, e Grupo 2, que recebeu extrato seco de berinjela. Na segunda categoria, os participantes foram aleatoriamente separados em Grupo 3, que recebeu extrato seco de berinjela *versus* Grupo 4, tratado com sinvastatina.

A figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

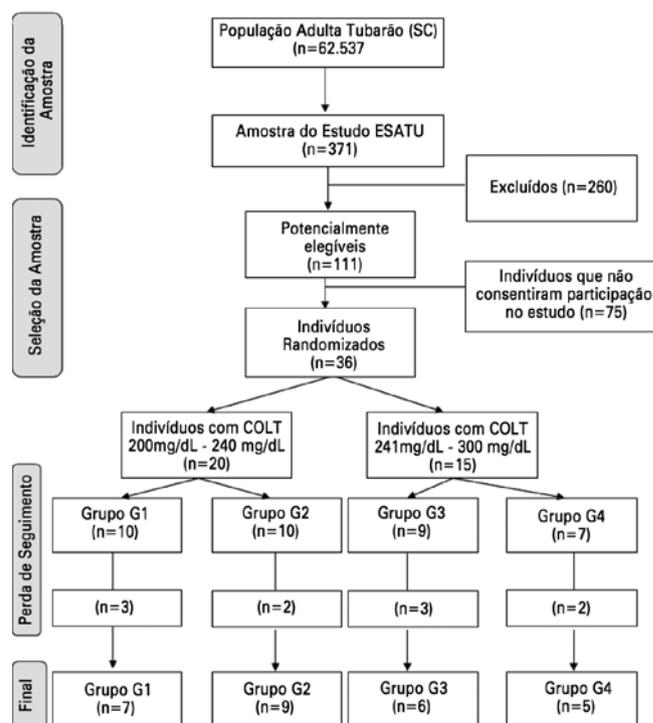


Figura 1. Fluxograma de seleção dos participantes do estudo. COLT: colesterol total.

Os participantes foram acompanhados durante 90 dias, em intervalos de 30 dias, para avaliação física e exames laboratoriais. Para avaliação da função renal, foi realizado o exame de creatinina sanguínea no início e no final do seguimento, porém, não foram realizados outros exames complementares para avaliação da função hepática.

Durante o acompanhamento clínico, os pacientes foram submetidos a uma entrevista sobre as possíveis reações adversas, medidas de peso e altura, que foram utilizadas para avaliação nutricional baseada no índice de massa corporal (IMC) bem

como para avaliar a obesidade, a relação cintura-quadril (RCQ) e a circunferência abdominal. Os exames laboratoriais realizados no tempo basal (T0), 30 dias (T30), 60 dias (T60) e 90 dias (T90) foram colesterol total, frações LDL, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides.

O tratamento foi realizado por meio da ingestão de cápsulas com 300mg de SM ou placebo, cujo esquema de administração foi duas cápsulas após o café da manhã (às 7h), duas após o almoço (às 12h) e duas após o jantar (às 19h) durante 90 dias. Os pacientes recebiam um frasco com cápsulas de SM ou placebo sem identificação do fármaco nos frascos, com quantidade suficiente para 30 dias. A cada retorno era fornecido novo frasco de cápsulas mediante devolução do usado. Essa medida proporcionou controle da adesão ao tratamento. Os pacientes que receberam os comprimidos com 20mg de sinvastatina receberam as orientações para tomar um comprimido à noite, todos os dias.

Os dados coletados foram inseridos no programa Epidata versão 3.1. A análise estatística foi realizada com auxílio do *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 20.0. A análise dos dados foi feita por intenção de tratar. As variáveis foram descritivas com medidas de tendência central e dispersão, e a comparação de médias foi feita por análise de variância (ANOVA) *post hoc* de uma via. Para se verificarem as diferenças entre os parâmetros do perfil lipídico, no acompanhamento após a intervenção, utilizou-se ANOVA de medidas repetidas. Para medidas repetidas, primeiro foi feito teste de esfericidade dos dados pelo teste de Mauchly; se a esfericidade fosse violada, a ANOVA era avaliada com a correção de Greenhouse e Geisser. As comparações múltiplas foram feitas pelo teste de Bonferroni. O intervalo pré-estabelecido foi de 95% e erro alfa de 5%. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina, com registro 11.380.4.01.III. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Dentre os pacientes randomizados ($n=36$), a média de idade foi de $47,4 \pm 8,9$ anos, variando entre 23 e 60 anos, sendo 61,1% do sexo feminino. O perfil inicial desses indivíduos foi homogêneo para todos os parâmetros analisados (Tabela 1).

Comparando-se os valores de colesterol total na linha de base e após 90 dias de tratamento (Figura 2), verificou-se uma redução linear dos valores de COLT no Grupo 4, entre a linha de base e após 60 e 90 dias. Os demais grupos não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1. Média e erro padrão das variáveis relativas ao exame físico, segundo o grupo* de intervenção

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Valor de p
Idade (anos)	49,2 (2,1)	47,8 (3,3)	44,7 (3,4)	47,6 (3,1)	0,750
CA (cm)	91,0 (4,6)	96,3 (4,2)	91,3 (3,6)	96,9 (4,2)	0,662
CQ (cm)	101,7 (2,0)	105,9 (2,1)	102,2 (1,5)	107,9 (4,0)	0,249
IMC (kg/m ²)	27,4 (1,3)	28,1 (1,0)	26,9 (1,1)	28,9 (2,4)	0,798

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina.

CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência de quadril; IMC: índice de massa corporal.

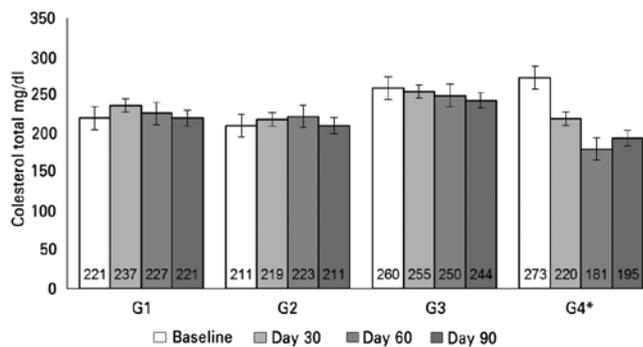


Figura 2. Valores médios dos níveis de colesterol total nos grupos* de intervenção, durante as avaliações basal, 30, 60 e 90 dias.

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina.

Em relação aos níveis médios de colesterol LDL, na linha de base e após 90 dias (Figura 3), verificou-se redução significativa no Grupo 4 ($p=0,020$) após 30 e 60 dias de tratamento. Os demais grupos não apresentaram diferenças significativas.

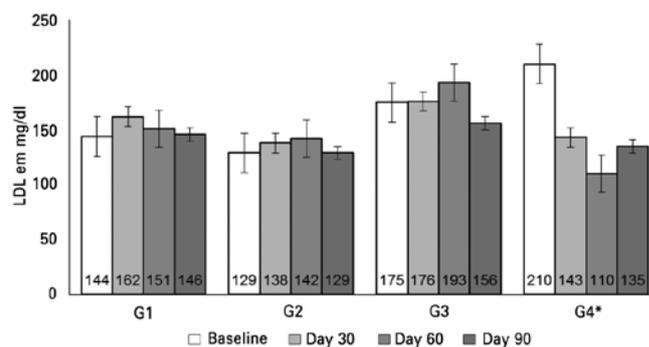


Figura 3. Valores médios dos níveis de LDL nos grupos* de intervenção, durante as avaliações basal, 30, 60 e 90 dias.

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina. LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Quando comparados os valores de colesterol HDL e triglicérides (Figuras 4 e 5), verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos de intervenção.

Neste estudo, verificou-se que, em pacientes com valores de COLT entre 200 e 240 mg/dL, as intervenções com placebo ou

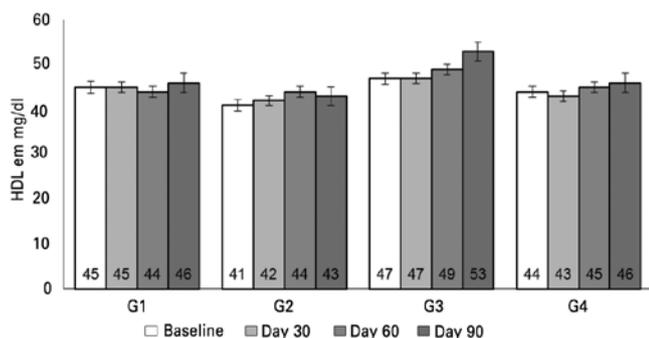


Figura 4. Valores médios dos níveis de HDL nos grupos* de intervenção, durante as avaliações basal, 30, 60 e 90 dias.

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina. HDL: lipoproteína de alta densidade.

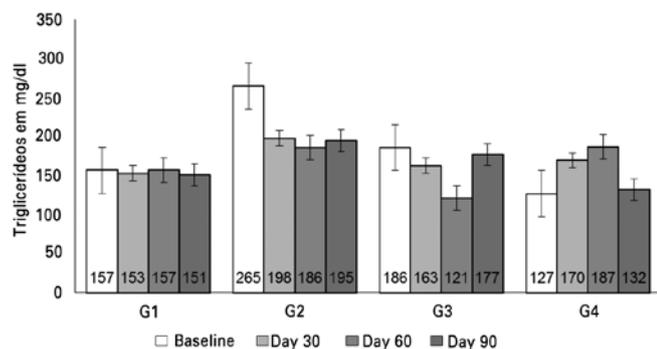


Figura 5. Valores médios dos níveis de TG nos grupos de intervenção, durante as avaliações basal, 30, 60 e 90 dias.

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina.

extrato seco de berinjela não alteraram significativamente os níveis séricos de COLT, HDL, LDL e triglicerídeos. Em pacientes com colesterol entre 240 e 300 mg/dL, apenas a sinvastatina reduziu os valores de COLT e LDL significativamente, como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre os grupos* de intervenção e as variáveis de desfecho

Grupos	COLT	HDL	LDL	TG
Grupo 1	NS	NS	NS	NS
Grupo 2	NS	NS	NS	NS
Grupo 3	NS	NS	NS	NS
Grupo 4	<0,001 **	NS	0,001 *	NS

*Grupo 1 recebeu placebo, Grupos 2 e 3 receberam extrato seco de berinjela, Grupo 4 recebeu sinvastatina; **p<0,05, NS: não significativo. ANOVA de medidas repetidas.

COLT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; NS: não significativo.

Com relação a eventos adversos aos tratamentos, observou-se que nenhum dos pacientes apresentou evento reportado pelo

paciente. Foram relatados alguns sintomas inespecíficos, ocasionados eventualmente, sem provável relação com a intervenção adotada pelo estudo.

DISCUSSÃO

Dos 36 pacientes que iniciaram o estudo, 26 (72,2%) cumpriram integralmente os 90 dias de tratamento, não sendo observados problemas relacionados à adesão. Os dez voluntários que abandonaram o tratamento (três do Grupo 1, dois do Grupo 2, três do Grupo 3 e dois do Grupo 4) alegaram os seguintes motivos: falta de tempo para realizar o acompanhamento (30%), repulsa familiar ao estudo (10%), viagem inadiável (10%), crises hipertensivas (10%) e razões pessoais (40%).

Visando diminuir os riscos para doenças cardiovasculares, bem como a mortalidade, políticas públicas de saúde têm sido criadas com intuito de adotar medidas preventivas para essas doenças coronarianas, considerando-se como alvo os fatores modificáveis relacionados diretamente às dislipidemias, como mudanças de estilo de vida, redução da hipercolesterolemia, controle da hipertensão arterial e redução do tabagismo^(18,19).

O fármaco utilizado na comparação do efeito hipolipemiante da berinjela foi a sinvastatina (cujo mecanismo de ação consiste em inibir a hidroximetilglutaril-CoA redutase, enzima que participa da síntese do colesterol endógeno), pelo fato de que as estatinas são o tratamento farmacológico de primeira linha para redução colesterol LDL, apresentando redução em média de 15 a 55% de colesterol LDL em adultos^(1,6,20,21).

Entretanto, mesmo as estatinas tendo efetividade comprovada, elas apresentam diversas reações adversas desagradáveis aos pacientes^(21,22). Existem diversas investigações que buscam amenizar esses eventos^(23,24) e alertar possíveis efeitos que, por sua vez, possam ainda ser desconhecidos⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Nesse sentido, a avaliação do tratamento com SM fez-se necessária por servir como coadjuvante no tratamento da hipercolesterolemia e na redução de LDL.

No presente estudo, o uso de extrato seco de berinjela não apresentou nenhum evento adverso reportado pelo paciente, além de não apresentar alteração na função renal, o que foi avaliado pela creatinina sérica, que se apresentou dentro da normalidade após intervenção. Apesar disso, os efeitos adversos mais graves e que são observados raramente não puderam ser avaliados, pois não foram realizados exames de creatinofosfoquinase (CPK) e das transaminases hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), durante e após a intervenção.

Com relação ao efeito hipolipemiante, o tratamento com cápsulas de extrato seco de berinjela não foi eficaz na redução dos níveis lipídicos em pacientes dislipidêmicos com níveis de COLT mais elevados (entre 240mg/dL e 300mg/dL). Contudo, ressalta-se que as perdas de seguimento e o número reduzido de pacientes podem ter influenciado nesses resultados. Verificou-se com certa frequência que algumas pesquisas vêm sendo realizadas com a berinjela com o intuito de investigar seus possíveis efeitos na redução do colesterol, entre outros benefícios⁽³⁰⁻³²⁾. No entanto, a SM não teve sua eficácia totalmente comprovada.

Estudos realizados com extrato seco e suco de berinjela também não apresentaram diferença significativa no efeito hipolipemiante^(13,33). Existem divergências quanto aos estudos existentes para analisar o efeito benéfico da berinjela⁽⁹⁾ e algumas pesquisas encontraram modesto efeito hipolipemiante no uso dela. Gonçalves et al.,⁽³⁴⁾ estudaram a intervenção apenas em mulheres, e Guimarães et al.,⁽¹²⁾ avaliaram 38 pacientes tomando infusão do pó de berinjela por 5 semanas. Há desvantagens quanto à análise desses estudos, pois as amostras eram pequenas, e o acompanhamento foi realizado por um tempo não adequado.

Portanto, há necessidade de novos estudos com maior tamanho amostral para esses achados serem comprovados. Além disso, uma das dificuldades nos ensaios clínicos é o esquema de administração da SM, com maior número de tomadas e maior ingestão de cápsulas, aliado à dificuldade de controle dos fatores externos ao estudo.

Este estudo apresentou como limitações o fato de não terem sido realizados exames para avaliação da função hepática; o tamanho amostral, que limitou análises estatísticas mais complexas; e a dificuldade de controlar fatores externos, como atividade física ou mudança nos hábitos alimentares durante a pesquisa (apesar de os pacientes serem orientados a não mudarem seus hábitos durante a intervenção).

Mediante esses fatos e por existirem poucos estudos, a ação desse fitoterápico ainda deve ser investigada, empregando um maior número de pacientes e período de tratamento mais longo, no intuito de confirmar se a terapia alternativa com extrato seco da berinjela é eficaz e se poderá ser utilizada pela população, de forma segura, como alternativa para o tratamento de dislipidemias.

CONCLUSÃO

O extrato seco de *Solanum melongena L.* não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado com o uso de sinvastatina ou placebo. Porém, ele não pode ser descartado no tratamento de dislipidemias. Para isso, haveria necessidade de estudos aprofundados, com número maior de pacientes, em ensaio clínico controlado para avaliar se a redução do colesterol em pacientes com níveis elevados de colesterol pode ser um indicativo do efeito hipolipemiante da berinjela.

REFERÊNCIAS

1. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2007[citado 2012 Jun 21];88(S1):2-18. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz-DA.pdf>
2. Forti N, Diament J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. Arq Bras Cardiol. 2006;87(5):671-9.
3. Siqueira AF, Abdalla DS, Ferreira SR. [LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(2):334-43. Portuguese.
4. Lottenberg AM. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):595-607.
5. Fagherazzi S, Dias RL, Bortolon F. Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):381-6.
6. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
7. Saad GA, Léda PH, Sá IM, Seixlack ACC. Fitoterapia contemporânea; tradição e ciência na prática clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
8. Carvalho JCT. Formulário médico-farmacêutico de fitoterapia. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2005.
9. Jorge PA, Neyra LC, Osaki RM, Almeida E, Bragagnolo N. Efeito da berinjela sobre os lípidios plasmáticos, a peroxidação lipídica e a reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia experimental. Arq Bras Cardiol. 1998;70(2):87-91.
10. Gonçalves MC, Diniz MF, Borba JD, Nunes XP, Barbosa Filho JM. Berinjela (*Solanum melongena L.*) - mito ou realidade no combate as dislipidemias? Rev Bras Farmacogn. 2006;16(2):252-7.
11. Quintão EC. Da berinjela às estatinas: uma viagem entre ficção e realidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(3):331-4.
12. Guimarães PR, Galvão AM, Batista CM, Azevedo GS, Oliveira RD, Lamounier RP, et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. Braz J Med Biol Res. 2000;33(9):1027-36.
13. Praça JM, Thomaz A, Caramelli B. O suco de berinjela (*Solanum melongena*) não modifica os níveis séricos de lípidios. Arq Bras Cardiol. 2004;82(3):269-72.
14. Jeronymo K, Brandão MG. Caracterização físico-química de amostras comerciais preparadas com *Solanum melongena L.* (Berinjela). Infarma. 2003;15:59-61.
15. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2013;29(2):151-67.
16. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation I, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818.
17. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. Endocr Pract. 2012;18(2):269-93.
18. Farret JF. Nutrição e doenças cardiovasculares. Prevenção primária e secundária. São Paulo: Atheneu; 2005.
19. Takahashi MM, Oliveira EP, Carvalho AL, Souza Dantas LA, Burini FH, Portero-McLellan KC, et al. Metabolic syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr. 2011;3:7.
20. Souto Filho JT, Saad RW, Souto JT, Saad PR, Guimarães FC, Dutra VO. Avaliação do perfil lipídico em uma amostra selecionada da população do norte e noroeste fluminense. News Lab. 2000;8:96-106.
21. Martins IS, Marucci MF, Cervato AM, Okani ET, Mazzilli RN,

- Casajus MI. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região Sudeste do Brasil: II – Dislipidemias. *Rev Saude Publica*. 1996;30(1):75-84.
22. Wright DF, Pavan Kumar VV, Al-Sallami HS, Duffull SB. The influence of dosing time, variable compliance and circadian ldl production on the effect of simvastatin: Simulations from a pkpd model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(6):494-8.
 23. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):1-8.
 24. Mansur AP, Mattar AP, Tsubo CE, Simão DT, Yoshi FR, Daci K. Prescrição e aderência das estatinas em pacientes com doença arterial coronariana e hipercolesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(2):111-4.
 25. Gama MP, Pellegrinello S, Alonso SS, Coelho JF, Martins CF, Biagini GL. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(4):604-9.
 26. Ghattas AE, Pimenta J. Eficácia da atorvastatina sem administração diária. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(5):325-32.
 27. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;365(4):285-7.
 28. Accioly MF, Camargo Filho JC, Padulla SA, Lima AL, Bonfim MR, Carmo EM, et al. Efeito do exercício físico e estatinas na função muscular em animais com dislipidemia. *Rev Bras Med Esporte*. 2012;18(3):198-202.
 29. Scola RH, Trentin AP, Germiniani FM, Piovesan EJ, Werneck LC. Simvastatin-induced mononeuropathy multiplex. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):540-2.
 30. Perez PM, Germani R. Elaboração de biscoitos tipo salgado, com alto teor de fibra alimentar, utilizando farinha de berinjela (*Solanum melongena* L.). *Ciênc Tecnol Aliment*. 2007;27(1):186-92.
 31. Araujo EM, Menezes HC. Estudo de fibras alimentares em frutas e hortaliças para uso em nutrição enteral ou oral. *Ciênc Tecnolol Aliment*. 2010; 30(1):42-7.
 32. Derivi SC, Mendez MH, Francisoni AD, Silva CS, Castro AF, Luz DP. Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum Melongena* L.) em ratos. *Ciênc Tecnolol Aliment*. 2002;22(2):164-9.
 33. Silva GE, Takahashi MH, Eik Filho W, Albino CC, Tasim GE, Serri LA, et. al. Ausência de efeito hipolipemiante da *Solanum melongena* L. (berinjela) em pacientes hiperlipidêmicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(3):368-73.
 34. Gonçalves MC, Diniz MF, Dantas AH, Borba JD. Modesto efeito hipolipemiante do extrato seco de Berinjela (*Solanum melongena* L.) em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional. *Rev Bras Farmacogn*. 2006;16(Supl.):S656-63.

Desenvolvimento de um *software* de auxílio ao diagnóstico clínico em genética

Developing a software for supporting clinical diagnosis in genetic

David Gonçalves Nordon¹, Marta Wey Vieira¹

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: O diagnóstico em genética clínica é extremamente complexo, devido à plêiade de apresentações das doenças e à dificuldade de definir uma síndrome a partir dos sinais clínicos observados no paciente. Geneticistas necessitam buscar em livros-textos ou bancos de dados, a partir de cada sinal, a doença de que suspeitam. O objetivo deste estudo foi desenvolver um *software* de inteligência artificial que auxilie no diagnóstico clínico em genética. **MÉTODOS:** Foram listadas as 200 doenças genéticas mais comuns e, para cada uma, foram elencados até 10 dos principais sinais ou sintomas necessários ao diagnóstico. Os dados foram incluídos em um programa com banco de dados, que funciona no Microsoft Office Excel 2007[®], por meio do preenchimento de uma ficha de anamnese e exame clínico com mais de 800 cancelas de dados. Após o preenchimento, o *software* lista as doenças mais prováveis, em ordem decrescente de semelhança com o caso clínico, com valor apresentado em porcentagem. O *software* foi aplicado em um teste alfa com 58 casos clínicos de diagnósticos concluídos no ambulatório de um serviço. **RESULTADOS:** No teste alfa, o *software* “acertou” os diagnósticos em 74% das vezes e “errou” em 8,6%. **CONCLUSÃO:** O *software* mostrou-se bastante promissor e, aperfeiçoado, deve permitir ao geneticista poupar horas de pesquisa, auxiliando o médico, e não o substituindo. Ainda é necessário o teste beta, preferencialmente interinstitucional.

Descritores: Inteligência artificial; Software; Doenças genéticas inatas/diagnóstico; Síndrome; Anormalidades múltiplas/diagnóstico

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Performing a diagnosis in clinical genetics is a highly complex process due to the wide

range of different presentation of a single genetic disease and to the difficulty of defining a disease based on the clinical signs of a patient. Specialists must look for each sign in textbooks or databases in order to find the disease they suspect. The objective of this study was to develop artificial intelligence software that support the clinical diagnosis in genetics. **METHODS:** The 200 most common genetic diseases were listed and the 10 main signs and/or symptoms necessary for the diagnosis were selected for each one of these disease. Data was included in a database program that runs on Microsoft Office Excel 2007[®], through the filling of a chart that requires thorough anamnesis and clinical exam with over 800 open spaces for data. After filling, the software lists the most probable diseases in a decreasing order according to its resemblance to the case studied, presenting the findings in a percentage value. The software underwent an alpha testing with 58 clinical cases of defined diagnosed in our service. **RESULTS:** In the alpha testing, the software was “accurate” in 74% of the cases, and “inaccurate” in 8.6%. **CONCLUSION:** The software has shown to be very promising and, once enhanced, it may save the professional several hours in researching, directing the diagnosis and helping the doctor, rather than substitute the professional. It is still necessary to undergo an inter institutional beta-testing.

Keywords: Artificial intelligence; Software; Genetic diseases, inborn/diagnosis; Syndrome; Abnormalities, multiple/diagnosis

INTRODUÇÃO

As doenças genéticas atingem uma parcela considerável da população; projeções apontam que, em países em desenvolvimento, a prevalência possa chegar a 78,6/1.000 habitantes^(1,2). Os defeitos congênitos podem representar até 25% de todos os óbitos em crianças e são especialmente importantes quando a taxa de mortalidade infantil é menor do que 50/1.000 nascidos vivos, uma vez que a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o desenvolvimento de estratégias para tratamento e prevenção de doenças genéticas a partir dessa taxa^(2,3). No Brasil, a mortalidade infantil, em 2000, era de 30,57/1.000 nascidos vivos⁽⁴⁾.

Tais doenças podem variar desde síndromes leves, com pouco comprometimento do indivíduo, até síndromes graves de grande comprometimento, ou letais; com isso, sua morbidade provoca um alto custo – 10 a 25% das admissões pediátricas em centros urbanos podem se dever a doenças genéticas^(5,6). No Brasil do co-

1. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP, Brasil.

Data de submissão: 23/04/2013 – Data de aceite: 08/05/2014

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

David Gonçalves Nordon
Rua Karlina Reiman Wandabeg, 106/24 – Jardim Monte Kemel
CEP: 05634-050 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 3895-1806 – E-mail: nordondg@gmail.com

meço deste século, os defeitos congênitos eram responsáveis por 14,9% das mortes infantis, estando em segundo lugar⁽⁷⁾.

O diagnóstico precoce de síndromes genéticas permite a prevenção de suas sequelas e de comprometimentos do desenvolvimento da criança, além da orientação adequada quanto à reprodução e à transmissão. O impacto da prevenção em saúde pública e em custos com saúde é inegável.

Contudo, o intervalo entre a suspeita clínica e o diagnóstico de uma doença genética pode ser muito prolongado, até mesmo para geneticistas experientes, dada a variação de apresentações e o número continuamente crescente de síndromes genéticas existentes. Atualmente, para que o geneticista identifique uma síndrome, após o exame clínico, ele necessita buscar qual o diagnóstico mais provável, por meio de livros-texto, artigos ou, mais recentemente, sites especializados, nos quais, por uma ferramenta de busca, com um sinal clínico (como, por exemplo, baixa estatura), ele identifica todas as síndromes que o apresentam – ou seja, trata-se de algo altamente ineficiente⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Atualmente, vêm se usando cada vez mais tecnologias para facilitar o trabalho médico e atingir amplas populações. No ramo da genética, isso é entendido como genética comunitária, que difere da clínica por ser antecipatória, pró-ativa e com grande abrangência na população^(11,12). Investir em tecnologia é o que se deve fazer para a genética, do ponto de vista da saúde pública atualmente, pois um diagnóstico precoce significa menor custo e resultados mais rápidos.

Um diagnóstico mais eficiente em genética, ainda na primeira consulta, pode permitir uma grande diminuição de custos para a saúde pública. O objetivo deste estudo foi criar um *software* que possa ser utilizado por médicos, em especial pediatras e geneticistas, para auxiliar no diagnóstico de doenças genéticas.

MÉTODOS

A literatura a respeito do tema foi revisada para se listarem as 200 doenças mais prevalentes na população^(8,10). Em seguida, para cada doença, foram listados os sinais e sintomas mais frequentes, os essenciais para o diagnóstico, e aqueles que permitam o diagnóstico diferencial com outras doenças. A meta era de dez sinais e sintomas para cada doença; algumas, entretanto, apresentam poucos – às vezes seis ou quatro. O sistema de funcionamento da inteligência artificial do *software* pressupõe a forma como os próprios médicos diagnosticam seus pacientes⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Dispondo dessas informações, foi elaborado um banco de dados no programa Microsoft Excel 2007[®]. Na primeira pasta de trabalho, foram colocados todos os dados necessários para uma avaliação clínica de genética, e todos os sinais e sintomas encontrados em cada uma das 202 síndromes a segunda pasta, foi deixado um espaço para elaboração do heredograma. A terceira pasta permanecia escondida durante o funcionamento do *software* e consistia no banco de dados, relacionando cada síndrome aos seus sinais e sintomas. Por fim, a quarta pasta de trabalho apresentou os resultados: quando se apertava “ctrl + D”, por meio de um macro, eram listadas as doenças em ordem decrescente de similaridade, conforme ilustrado nas figuras 1 e 2. Como observado nas figuras, as doenças que apresentem similaridade podem ficar agrupadas nas mesmas colocações (por exemplo,

23/01/2013 16:22				Ficha de Avaliação em Genética Clínica			
Todos os direitos reservados para David Gonçalves Nordon, MD							
1. Identificação							
Encaminhado por:							
Nome:		Joana da Silva		Endereço:			
Bairro:		CEP:		Cidade:			
Estado:		País:		Naturalidade:			
Procedência:		Profissão:					
Escolaridade:		Idade:		3 anos			
Data de nascimento:		23/01/2010					
Sexo:		Cor:		Branco <input checked="" type="checkbox"/>			
				Negro			
				Pardo			
				Amarelo			
				Masculino			
				Feminino <input checked="" type="checkbox"/>			
Cônjuge:							
Nome:		Profissão:		Cor:			
Idade:		Escolaridade:					
Pai							
Nome:		Marcos da Silva		Profissão:		Cor:	
Idade:		43		Escolaridade:			
Mãe							
Nome:		Maria Antunes		Profissão:		Cor:	
Idade:		41		Escolaridade:			
2. Motivo do encaminhamento:							
2. Crânio e Face:							
NDN							
Crânio:		Microcefalia		Macrocefalia			
		Braquicefalia		Acrocefalia			
		Dolicocefalia		Escafocefalia			
		Cebocéfalia		Encefalocele			
		Hidrocefalia		Deflexão			
		Limitação de movimento					
Occipital:		Plano		Proeminente			
Assimetria craniana:		Especificar:					
Fontanelas amplas:		Craniossinostose:		Disjunção de sutura:			
Ossificação tardia de suturas cranianas:							
Alta		Estreita		Inclinada		Bossa	
Glabella proeminente		Crista metópica					
Defeito do osso frontal		Órbita rasa					
Bochecha rechonchuda		Hipoplasia malar					
Achatada		Arredondada		Triangular			
Estreita		Alongada		Pequena			
Triste		Em máscara		Imatura			
Grosseira		Microsomia hemifacial					
Assobiadora		Assimétrica					
Mlopática		Rubor malar					
Hipoplasia/malformação da região média facial							
Especificar assimetrias:							
Implantação na frente:		Alta		Baixa			
Implantação na nuca:		Alta		Baixa			
Claros		Finos		Quebradiços			
Retorcidos e quebradiços		Áreas de aplasia					
Até a lateral da face		Widow's peak					

Figura 1. Interface do *software* com dados iniciais (acima) e sinais e sintomas (abaixo).

é possível serem identificadas quatro síndromes com 50% de similaridade, duas com 40%, dez com 37,5% etc.).

Uma vez concluído o *software*, ele foi registrado no Instituto Nacional de Propriedade Industriais (INPI) e testado pelos próprios pesquisadores, no que se chamou de teste alfa, em casos avaliados no ambulatório de doenças genéticas de seu serviço, cujos diagnósticos estavam fechados e que constavam no banco de dados do *software*.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba, em agosto de 2011.

RESULTADOS

Durante o teste alfa, 58 casos foram submetidos ao *software*. Em 28 casos, a doença em questão ficou alocada no grupo de

23/01/2013 16:22		Ficha de Avaliação em Genética Clínica	
Todos os direitos reservados para David Gonçalves Nordon, MD			
1. Identificação			
Encaminhado por:			
Nome:	Joana da Silva	Endereço:	
Bairro:		CEP:	
Estado:		Cidade:	
Procedência:		Pais:	
Escolaridade:		Naturalidade:	
Data de nascimento:		Profissão:	
		Idade:	3 anos
Sexo:		Cor:	Branco
			Negro
			Pardo
			Amarelo
	Masculino		
	Feminino		
Associação VACTERL-H			30,00
Síndrome de Klippel-Feil			22,22
Associação MURCS			20,00
Associação CHARGE			12,50
Embriopatia pela Talidomida			12,50
Pseudocondroplasia (Displasia Espôndilo Epifisária Pseudocondroplásica)			11,11
Síndrome de Down			10,00
Síndrome de Edwards			10,00
Síndrome de Patau			10,00
Síndrome de Warkany (trisomia do 8)			10,00
Síndrome de Kabuki			10,00
Síndrome de Williams			10,00
Síndrome cardíaco-facio-cutânea			10,00
Síndrome de Beckwith-Wiedemann			10,00
Síndrome cérebro-costal-mandibular			10,00
Síndrome de Pallister-Hall			10,00
Síndrome Velo-Cárdio-Facial (de Shprintzen)			10,00
Síndrome de Larsen			10,00
Síndrome de Catel-Manzke			10,00
Sequência de Poland			10,00
Síndrome de Holt-Oram			10,00

Figura 2. Diagnósticos listados em ordem decrescente de similaridade com o paciente. As associações VACTERL-H, MURCS e CHARGE são geralmente utilizadas assim na literatura e na prática diária.

primeira colocação; em 9, no de segunda colocação; e, em 6, no de terceira colocação. Desta forma, o *software* “acertou” o diagnóstico em 74,13% dos casos. Cinco casos não foram solucionados (8,6%), e os restantes ficaram em colocações mais distantes.

DISCUSSÃO

O objetivo do *software* não foi o diagnóstico de certeza, mas direcionar o diagnóstico. Por meio dele, torna-se mais fácil ao geneticista buscar as doenças possivelmente relacionadas ao paciente em questão. Trata-se de uma forma de inteligência artificial, mas que necessita da *expertise* do profissional que a utiliza, especialmente para saber diferenciar quando há mais de uma doença no grupo em primeira colocação.

Ele segue os princípios definidos pela inteligência artificial, ou seja: ele é um software que imita a forma como um médico pensa e pode desta forma realizar os cálculos em seu lugar⁽¹³⁻¹⁵⁾.

A maior dificuldade se deu com relação a síndromes com poucos dados. Algumas vezes, por apresentar poucos sinais, em pacientes que também apresentavam poucas alterações, essas síndromes, embora erradas, apareciam nas primeiras colocações.

Outra dificuldade se relacionou aos casos de mosaïcismo e penetrância incompleta. As síndromes e seus sinais clássicos não foram observados, ou foram muito leves, comprometendo a acurácia do *software*. O mesmo ocorreu com pacientes com poucas alterações, casos em que a *expertise* do profissional é essencial.

Os casos não solucionados muitas vezes incorreram nessa dificuldade.

Ademais, os dados utilizados para a elaboração do banco de dados incluíam livros relativamente antigos, que não necessariamente apresentam as alterações mais frequentes (embora o banco de dados tenha sido elaborado focando especificamente as alterações mais comuns). Esta dificuldade deve ser contornada pela fase beta de testes.

Com a implantação da fase beta, que será realizada por profissionais de outras instituições, espera-se ampliar e adequar o banco de dados e a interface de dados do paciente. Os autores esperam também o apoio de instituições de ensino e pesquisa para que possam melhorar o *software*, visando operar em um programa próprio e aperfeiçoar funcionamento de seu método de inteligência artificial.

Não há relato na literatura de um software que tenha sido desenvolvido para direcionar o diagnóstico médico sindrômico a partir de sinais identificados em pacientes. Uma iniciativa recente é do PhenoTips,⁽¹⁶⁾ um banco de dados que promete associar os achados fenotípicos dos pacientes, sendo alimentado por médicos. No entanto, ele ainda não permite dar o diagnóstico a partir dos achados e funciona da mesma forma que outros sites com este intuito⁽¹⁰⁾.

CONCLUSÃO

O *software* se mostrou bastante promissor em sua fase de teste alfa. Entretanto, para o seu aperfeiçoamento e uso cotidiano, ainda é necessário o teste beta, para o qual os autores gostariam de contar com o apoio interinstitucional.

REFERÊNCIAS

- Christianson RE, Van den Bergh BJ, Milkovich L, Oechsli FW. Incidence of congenital anomalies among white and black live births with long-term follow-up. *Am J Public Health.* 1981; 71(12):1333-41.
- World Health Organization (WHO). Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries: report of a joint WHO/WAOPBD meeting [Internet]. The Hague, 5-7 January 1999 [cited 2013 Jun 21]. Available from: http://www.bvs.org.ar/genetica/pdf/Hague_report.pdf
- Pan American Health Organization. Consultation on the development of PAHO strategy on congenital disorders. Washington, DC: PAHO; 7-8 October, 1998.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2000: características da população e dos domicílios: resultados do universo [Internet]. Brasília, DF: IBGE; 2000 [citado 2013 Mar 21]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/>
- Barreiro CZ, Negrotti T, Penchaszadeh VB. Prevalence of genetic disease in a paediatric referral hospital. In: International Congress of Genetics, Mexico, 1976. *Excerpta Med Intl Congr Series.* 1976;397:60.
- Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfiled Wm, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1096-103. Comment in: *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1082-3.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistemas de informações sobre mortalidade (SIM) e Nascidos Vivos (Sinasc) para profissionais do Programa

- Saúde da Família [Internet]. 2ª ed rev atual. Brasília, DF; 2004 [citado 2013 Mar 21]. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/04_0049_M.pdf
8. Jones KL. Smith – Padrões reconhecidos de malformações congênitas. 5ª ed. São Paulo: Manole; 1998.
 9. Wiedermann HR, Kunze J, Dibbern H. Atlas de síndromes clínicas dismórficas. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1992.
 10. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, The Johns Hopkins University School Medicine. [cited 2011 May 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
 11. Brisson D. Analysis and Integration of definitions of community genetics. *Community Genet.* 2000;3:99-101.
 12. Ten Kate LP, Beemer FA, Broertjes JJ. Community genetics in the Netherlands. *Community Genet.* 2000;3:131-3.
 13. Fattu JM, Patrick EA. Computer-aided diagnosis and decision making. In: Javitt J, editor. *Computers in Medicine. Applications and possibilities.* Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1986. p. 201-33.
 14. Szolovits P. Artificial intelligence and medicine. In: Szolovits P, editor. *Artificial intelligence in Medicine.* Boulder, CO: Westview Press; 1982. p. 21-55.
 15. Sabattini RM. Uso do computador no apoio ao diagnóstico médico. *Rev Informéica.* 1993;1(1):5-11.
 16. Girdea M, Dumitriu S, Fiume M, Bowdin S, Boycott KM, Chénier S, et al. PhenoTips: patient phenotyping software for clinical and research use. *Hum Mutat.* 2013;34(8):1057-65.

Perfil alimentar de estudantes do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Food profile of students of University Center of Patos de Minas - UNIPAM

Kelen Cristina Estavanate de Castro¹, Sônia Regina Pereira de Souza², Aline Cardoso de Paiva¹

Recebido do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O ingresso na universidade normalmente acarreta mudanças no estilo de vida dos estudantes, que acabam por omitir refeições ou mesmo alimentar-se em dissonância com suas necessidades nutricionais. Neste estudo, avaliou-se o perfil alimentar de estudantes universitários em diferentes áreas do conhecimento e comparou-se a prevalência de sobrepeso e obesidade em estudantes da área da saúde e de outras áreas do conhecimento. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal com estudantes do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG. Avaliou-se a qualidade da dieta por meio do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R). Na avaliação antropométrica calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) e aferiram-se as medidas da circunferência da cintura (CC) e dobras cutâneas. Na análise estatística, utilizou-se o *software* SPSS-20, com aplicação dos testes de *t* ou ANOVA para os dados paramétricos e de Dunn, Kruskal Wallis e Mann Whitney para os não paramétricos. **RESULTADOS:** Participaram do estudo 105 estudantes com idade entre 20 e 57 anos, sendo a maioria do sexo feminino (62,85%) e da área da saúde (55,23%). Os dados antropométricos revelaram (71%) dos estudantes com classificação de índice de massa corporal, (96%) sem risco na avaliação da circunferência da cintura e (70%) com percentual de gordura corporal (%GC) abaixo da média. Encontrou-se pontuação média total de 58,62±11,87 no IQD-R. **CONCLUSÕES:** Observou-se bom estado nutricional dos estudantes em relação ao IMC e à CC, porém com elevado

% gordura corporal. A dieta dos estudantes necessita de melhora, principalmente dos estudantes de outras áreas do conhecimento.

Descritores: Dieta; Estudantes; Índice de massa corporal; Sobrepeso; Consumo de alimentos; Avaliação nutricional

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Joining the university usually brings about changes in the lifestyle of students who end up skipping meals or even feeding themselves in disagreement with their nutritional requirements. We investigated the dietary profile of university students from different areas of knowledge and compared the prevalence of overweight and obesity in students of the health area and other areas of knowledge. **METHODS:** It is a cross-sectional study carried out with students of the University Center of Patos de Minas – UNIPAM, MG. We evaluated the quality of diet through the Revised Healthy Eating Index (HEI-R). In anthropometric assessment the Body Mass Index (BMI) was calculated and the measures of waist circumference (WC) and skinfold thickness were assessed. Software SPSS 20 was used for statistical analyses; *t* tests or ANOVA was used for parametric data and Dunn, Kruskal Wallis and Mann Whitney test was used for nonparametric ones. **RESULTS:** The study included 105 students aged between 20 and 57 years. Most were female (62.85%) and of the health area (55.23%). Anthropometric data revealed (71%) of the students were normal in body mass index classification, (96%) without risk in the waist circumference assessment and (70%) with body fat percentage (BF %) below average. Total mean score of HEI-R was 58.62±11.87. **CONCLUSIONS:** We concluded that students presented good nutritional status as to BMI and WC, though their BF % was high. The students' diet needs improvement, especially for the students from other knowledge areas.

Keywords: Diet; Students; Body mass index; Iverweight; Food consumption; Nutrition assessment

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento econômico e os avanços tecnológicos iniciados ainda durante o século XX acarretaram mudanças no estilo de vida da população mundial. Uma dessas mudanças refere-se ao perfil alimentar da população. Aumentou-se a ingestão de alimentos industrializados, normalmente com alta concentração de açúcares e gorduras e baixa concentração de

1. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), Patos de Minas, MG, Brasil.

2. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo SP, Brasil. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil.

Data da submissão: 13/12/2013 – Data de aceite: 11/02/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Kelen Cristina Estavanate de Castro
Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)
Rua Major Gote, 808 – Caiçaras
CEP 38702-054 – Patos de Minas, MG, Brasil
Telefone: (34) 3823-0300 – Email: kelen@unipam.edu.br

carboidratos complexos e fibras. Isso tem resultado em um aumento do peso corporal da população, bem como no surgimento de doenças crônicas, sendo a obesidade a mais comum⁽¹⁻⁴⁾.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 65% da população mundial reside em países cuja proporção de óbitos atribuíveis ao sobrepeso e obesidade supera a de óbitos relacionados ao baixo peso⁽⁵⁾. A OMS⁽⁵⁾ se utiliza do índice de massa corporal (IMC) para determinar a existência de sobrepeso e obesidade. Tal índice é calculado pelo peso em quilogramas dividido pela estatura em metros ao quadrado. IMC abaixo de 18,5kg/m² indica déficit de peso; igual ou acima de 25kg/m² indica sobrepeso e igual ou acima de 30kg/m², obesidade. A OMS também sugere a medida da circunferência da cintura (CC) como complemento ao IMC. A CC é um indicador de obesidade abdominal, também denominada obesidade central ou visceral. Quando a medida da CC encontra-se acima de 88cm em adultos do sexo feminino e 102cm em adultos do sexo masculino existe alto risco de desenvolvimento de doenças associadas à obesidade, tais como doenças cardiovasculares e diabetes⁽⁶⁾.

Embora não seja prática comum da OMS, as medidas das dobras cutâneas para o cálculo do percentual de gordura corporal (%GC) e consequente estimativa da composição corporal são também utilizadas em pesquisas⁽⁷⁻⁹⁾.

Para isso, normalmente utiliza-se a equação de Durnin, Wormersley⁽¹⁰⁾. No Brasil, segundo pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁽¹¹⁾ nos anos de 2008 e 2009, metade da população adulta tem sobrepeso. A pesquisa também apontou aumento contínuo de sobrepeso e obesidade na população de 20 anos ou mais a partir de 1974. Registrou-se o crescimento no consumo de alimentos industrializados, principalmente na região sudeste. Registrou-se, também, aumento nacional no consumo de refrigerante de cola.

Este estudo focaliza a questão do sobrepeso e da obesidade em estudantes universitários. O ingresso na universidade normalmente acarreta mudanças no estilo de vida dos estudantes. Um desses impactos relaciona-se ao perfil alimentar^(1,4,12,13). Com o aumento de responsabilidades e de afazeres, os estudantes acabam por omitir refeições ou mesmo alimentar-se em dissonância com suas necessidades nutricionais⁽¹²⁾.

Um dos métodos utilizados em pesquisas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ para avaliar o perfil alimentar é o índice da qualidade da dieta revisado (IQD-R), desenvolvido para a população brasileira por Previdelli et al.⁽¹⁸⁾. Por meio desse método, avalia-se, em termos de porções diárias expressas em densidade energética (kcal), 12 componentes: nove grupos alimentares[†] dois nutrientes (gordura saturada e sódio) e a Gord_AA (calorias provenientes de gordura sólida (saturada e trans); álcool e açúcar de adição). A pontuação total do IQD-R pode variar de zero a 100 pontos[‡]. Em face do exposto, neste estudo avaliou-se o perfil alimentar de estudantes universitários

* Pessoas com idade acima de 19 anos⁽⁵⁾.

† Frutas totais; frutas integrais; vegetais totais; vegetais verdes-escuros e alaranjados e leguminosas; cereais totais; cereais integrais; leite e derivados; carnes, ovos e leguminosas e óleos⁽¹⁸⁾.

‡ Pontuações mais elevadas indicam maior proximidade com as recomendações do Guia Alimentar para a população brasileira⁽¹⁹⁾, bem como as da OMS⁽²⁰⁾, do *Institute of Medicine*⁽²¹⁾, do *Healthy Eating Index*⁽²²⁾ e da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽²³⁾.

em diferentes áreas do conhecimento e comparou-se a prevalência de sobrepeso e obesidade em estudantes da área da saúde com estudantes de outras áreas do conhecimento.

Embora os estudantes da área da saúde também vivenciem mudanças no estilo de vida ao ingressarem na universidade, eles possuem em sua grade curricular disciplinas cujo conteúdo aborda conceitos relacionados à alimentação e à nutrição. Já os cursos de outras áreas do conhecimento não possuem quaisquer disciplinas que abordem conceitos sobre alimentação.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado de outubro a novembro de 2012, com uma amostra de 119 estudantes, com idade entre 20 e 57 anos, de ambos os sexos, estudantes do Centro Universitário de Patos de Minas – (UNIPAM), MG, que participaram como voluntários da pesquisa. A divulgação do estudo foi realizada após a autorização formal e por escrito da instituição, mediante abordagem em sala de aula, quando a pesquisadora fez pessoalmente o convite aos estudantes.

Foram excluídos do estudo 14 estudantes, seguindo os seguintes critérios de exclusão: 11 estudantes estavam seguindo alguma dieta, dois estudantes fazendo uso de medicamento fluoxetina, para emagrecimento e um estudante do sexo feminino amamentando. Todos os estudantes preencheram um termo de consentimento autorizando a avaliação e o uso de seus dados. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual – IAMSPE, parecer nº 133.317.

INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

Apresentam-se, a seguir, os instrumentos de coleta de dados e os procedimentos utilizados.

a) Questionário: foi utilizado para coletar dados referentes à caracterização da amostra quanto a variáveis como sexo, idade, curso, histórico de patologias, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e prática de atividade física.

b) Avaliação da ingestão dietética: para a avaliação do perfil alimentar, foi solicitado um registro alimentar de três dias (incluindo um dia de final de semana). Isso foi feito através do preenchimento de formulários individuais, nos quais os estudantes anotaram todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo do dia, inclusive os alimentos consumidos fora do lar. O tamanho da porção consumida foi registrado em medidas caseiras tradicionalmente utilizadas, com o auxílio de imagens de diferentes tamanhos das porções⁽²⁴⁾. Para tal, receberam um treinamento para estimar as quantidades de alimentos ingeridos, utilizando-se fotografias de porções de alimentos e utensílios culinários⁽²⁵⁾. O treinamento foi realizado no Laboratório de Avaliação Nutricional do UNIPAM, por estudantes do 7º Período de Nutrição do UNIPAM, colaboradoras da pesquisa. As fotografias e os utensílios utilizados no treinamento foram dispostos em uma bancada do laboratório e os estudantes foram orientados em relação a como registrar os alimentos e as bebidas no formulário.

Na devolutiva do formulário, cada registro alimentar foi revisado pelas colaboradoras na presença dos estudantes visando garantir a acurácia dos dados. A avaliação dietética foi feita através da média da ingestão dos três registros alimentares.

c) Cálculo do índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R):

os alimentos informados pelos estudantes no registro alimentar foram convertidos em porções pelo valor energético de acordo com o grupo alimentar ao qual pertencem, conforme o Guia alimentar para a população brasileira⁽¹⁹⁾. A ingestão calórica total de nutrientes (gordura saturada e sódio) e componentes da dieta (Gord AA – gordura sólida, saturada e trans; álcool e açúcar de adição) foram analisadas utilizando o *software AVANUTRI REVOLUTION* versão 4.0. Os 12 componentes alimentares do IQD-R receberam uma pontuação variando de zero a 20 pontos para posterior classificação da dieta. Para a ingestão maior ou igual às porções recomendadas dos grupos alimentares por 1.000 kcal⁽¹⁹⁾, foi atribuída a pontuação máxima (de cinco a 10 pontos) e zero para ausência de consumo. Os valores intermediários foram calculados proporcionalmente à quantidade consumida⁽¹⁸⁾. Todos os cálculos para somatório da pontuação do IQD-R foram feitos no programa *Microsoft Excel* 2007.

d) Avaliação antropométrica: a massa corporal foi mensurada utilizando uma balança antropométrica mecânica, da marca Micheletti®, com capacidade de 150 kg e a estatura foi determinada por meio de um estadiômetro acoplado à balança, com extensão total de 2 metros, dividida em centímetros. A partir dessas duas variáveis, calculou-se o IMC. Foram considerados com sobrepeso e obesos os estudantes que apresentaram valores de IMC de 25,0-29,9 e >30Kg/m², respectivamente, seguindo os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde⁽²⁶⁾.

Para a aferição da medida da CC foram utilizadas as instruções constantes do protocolo do NANES III⁽²⁷⁾. O resultado obtido foi anotado e comparado com os valores de referência (alto risco >102cm para homens e >88cm para mulheres).

As dobras cutâneas tricípital, bicipital, subescapular e supra-iliaca foram aferidas segundo o protocolo de Heyward, Stolarczyk⁽²⁸⁾. Utilizou-se adipômetro científico, marca LANGE® (pressão de 10g/mm²), para a tomada de duas medidas para cada local. O somatório das quatro dobras foi comparado em uma tabela na qual constam o equivalente %GC, de acordo com idade e sexo. Esse cálculo foi feito através da utilização do *software AVANUTRI REVOLUTION* (versão 4.0), que utiliza dentre outras, as equações de Durnin, Womersley⁽¹⁰⁾. Os resultados dos %GC foram comparados com as recomendações de Pollock, Wilmore⁽²⁹⁾, (*AVANUTRI REVOLUTION 4.0*) sendo classificados como média, acima da média (indivíduos com %GC próximo dos valores ideais) e abaixo da média (indivíduos com %GC corporal elevado).

e) Análise estatística: as análises estatísticas foram realizadas por meio do *Statistical Package for Social Sciences for Windows* (SPSS) versão 20. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Para os dados paramétricos foram aplicados os testes de t ou ANOVA e para os dados não paramétricos os testes de Dunn, Kruskal Wallis

e Mann Whitney. As variáveis do estudo foram comparadas em relação ao IQD, IMC e % GC. Valores de p<0,05 foram considerados significativos. Os dados foram apresentados através de análises estatísticas descritivas, tabelas e gráficos.

RESULTADOS

Participaram do estudo 105 estudantes, sendo 66 do sexo feminino e 39 do sexo masculino, com idade entre 20 e 57 anos (média de 24,2±5,32). Na amostra, 58 estudantes pertenciam à área da saúde enquanto 47 estudantes pertenciam a outras áreas do conhecimento. Na área da saúde 47 estudantes eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Já nas demais áreas, 19 estudantes eram do sexo feminino e 28 do sexo masculino.

Dentre os participantes, 47 praticavam alguma atividade física regular (duas ou mais vezes na semana), enquanto 58 não praticavam nenhuma atividade física.

Em relação ao tabagismo, encontraram-se dados bastante positivos, uma vez que 102 estudantes relataram não fumar. Apenas três relataram ter este hábito.

O consumo de bebida alcoólica foi relatado por 61 estudantes. Dentre os demais, relataram não consumir esse tipo de bebida, e um participante não respondeu esse tópico, conforme apresentado na tabela 1. Ademais, todos os participantes relataram não possuir nenhuma patologia no momento da pesquisa.

Quanto aos dados antropométricos, 75 estudantes apresentaram classificação de IMC normal, cinco apresentaram classificação de baixo peso e 25 foram classificados acima do peso (Figura 1). Na avaliação da circunferência da cintura, quatro estudantes apresentaram alto risco de desenvolvimento de doen-

Tabela 1. Caracterização da amostra de estudantes universitários. (Centro Universitário de Patos de Minas, 2012)

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	66	62,85
Masculino	39	37,14
Idade		
20 a 57 anos	105	100
Área		
Saúde	58	55,23
Outras Áreas	47	44,76
Tabagismo		
Sim	102	97,1
Não	3	2,9
Bebida Alcoólica		
Sim	61	58,1
Não	43	41
Não respondeu	1	0,9
Atividade Física		
Sim	47	44,76
Não	58	55,23
Total	105	100

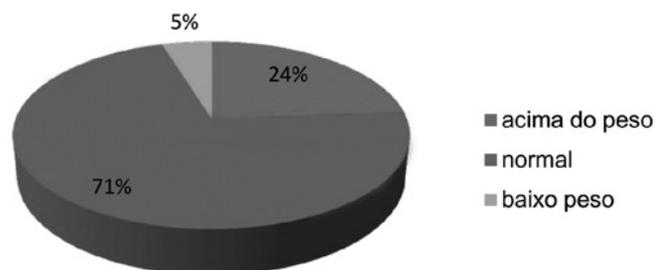


Figura 1. Classificação do IMC dos estudantes universitários. (Centro Universitário de Patos de Minas, 2012).

ças cardiovasculares e 101 não apresentaram risco (Figura 2). Ademais, a maioria dos estudantes apresentou classificação de CC normal, ou seja, sem risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Nos resultados do cálculo da densidade corporal, 17 estudantes apresentaram %GC acima da média; 15 apresentaram esse percentual dentro da média; e 73 apresentaram o %GC abaixo da média (Figura 3).

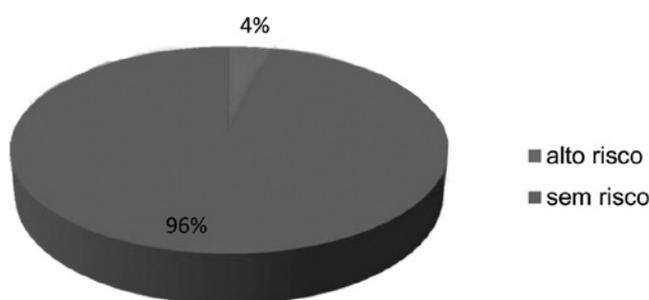
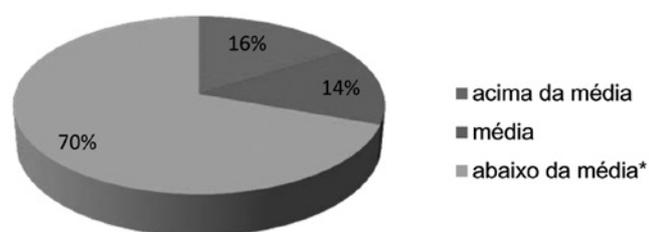


Figura 2. Classificação da CC dos estudantes universitários. (Centro Universitário de Patos de Minas, 2012).



* indica estudantes com elevado % de GC.

Figura 3. Classificação do % GC dos estudantes universitários (Centro Universitário de Patos de Minas, 2012).

A avaliação da ingestão alimentar mostrou uma média de 1.748,58 kcal±554,37. Em termos de qualidade da ingestão alimentar, encontrou-se pontuação média de 58,62±11,87 em relação ao IQD-R dos estudantes universitários. Dos 12 componentes do IQD-R avaliados, observou-se baixa pontuação para os componentes “cereais integrais”, “vegetais verdes-escuros e alaranjados, e leguminosas” e “óleos”. Encontraram-se pontuações mais elevadas para o grupo “cereais totais”, “gordura saturada”, “carnes, ovos e leguminosas” e “Gord_AA”, conforme tabela 2.

Tabela 2. Distribuição e média da pontuação dos componentes do IQD-R de estudantes universitários. (Centro Universitário de Patos de Minas, 2012)

Componentes do IQD-R	Pontuação referência	Média total ^f
Frutas totais	5	2,84±1,81
Frutas integrais	5	2,68±2,18
Vegetais totais	5	3,00±1,64
Vegetais verde-escuros e alaranjados e leguminosas*	5	1,45±1,71
Cereais totais	5	4,72±0,52
Cereais integrais	5	0,34±0,89
Leite e derivados	10	3,85±3,05
Carnes, ovos e leguminosas	10	9,70±1,25
Óleos	10	1,74±0,86
Gordura saturada	10	8,95±1,54
Sódio	10	5,30±3,47
Gord_AA	20	14,00±5,41
Total	100	58,62±11,87

*Considerou-se apenas a pontuação excedente do grupo “carnes, ovos e leguminosas”; ^fDados descritos como: média±desvio padrão.

Análise do IQD-R na amostra

A tabela 3 apresenta os resultados da comparação do IQD-R por área, sexo, classificação de IMC, CC e % GC. Para as análises do IQD-R na amostra, utilizou-se do teste de t. Em relação às áreas de estudo investigadas, verificou-se a existência de diferença significativa (p=0,00) entre os resultados médios do IQD-R. Obteve-se um índice maior na área da saúde do que nas demais áreas, p<0,05. Em relação ao sexo, verificou-se diferença

Tabela 3. Comparação do IQD-R por área, sexo, classificação de IMC, CC e % de gordura de estudantes universitários. (Patos de Minas, 2012)

	IQD médio*	CV%	P - valor
Área			
Saúde	62,60±10,72	17,12	,000
Engenharia	53,72±11,49	21,40	
Sexo			
Feminino	62,62±10,30	16,44	,000
Masculino	51,87±11,41	22,00	
Classificação de IMC			
Peso normal	60,96±11,03	18,09	,002
Obeso	52,31±12,92	24,69	
Circunferência da cintura			
Alto risco	47,50±13,57	28,58	,056
Sem risco	59,06±11,66	19,74	
Percentual de gordura			
Acima da média	57,97±11,72	20,23	,694
Média	59,75±12,54	20,99	
Abaixo da média	60,42±12,39	20,52	

*Dados descritos como: média±desvio padrão.

significativa ($p=0,00$) entre os resultados médios do IQD-R. Obteve-se um índice maior no sexo feminino, do que no sexo masculino, $p<0,05$. Em relação à classificação do IMC, verificou-se diferença significativa ($p=0,02$) entre os grupos. Observou-se maior IQD-R em estudantes com classificação de peso normal em relação a estudantes com classificação acima do peso, ou seja, $p<0,05$. Já na comparação do IQD-R com a CC, verificou-se a existência de diferença significativa ($p=0,056$). Observou-se menor IQD-R em estudantes com classificação de alto risco quando comparados a estudantes com classificação sem risco, ou seja, $p=0,056$.

Para os grupos de classificação de gordura não foi encontrada diferença significativa através da Análise de Variância (ANOVA), ou seja, $p=0,694$.

Análise do IMC na amostra

Verificou-se a existência de diferença significativa ($p=0,49$) através do teste Mann-Whitney entre os resultados medianos do IMC por área de estudo. Os estudantes da área da saúde tiveram menor classificação de IMC do que os estudantes de outras áreas do conhecimento, sendo $p<0,05$.

Comparando-se o IMC por sexo, verificou-se a existência de diferença significativa ($p=0,00$) também por meio do teste Mann-Whitney entre os resultados medianos. Estudantes do sexo feminino apresentaram menor classificação de IMC do que estudantes do sexo masculino, sendo $p<0,05$. Os resultados da comparação do IMC por sexo revelaram classificação normal entre estudantes do sexo feminino. Por outro lado, estudantes do sexo masculino apresentaram classificação de sobrepeso.

Na comparação do IMC com a classificação da CC, verificou-se a existência de diferença significativa ($p=0,01$). Estudantes com classificação da CC com alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares obtiveram maior classificação de IMC quando comparados aos estudantes classificados sem risco, sendo $p<0,0$.

Para os grupos de classificação de gordura, o teste de Kruskal-Wallis indicou diferença de um grupo em relação aos demais. Visando proceder a comparações múltiplas entre os grupos, o teste de Dunn demonstrou diferenças significativas entre os grupos. As classificações das diferenças por meio da mediana estão relacionadas a seguir:

A comparação da classificação de IMC com o % GC pelo teste de Kruskal-Wallis apresentou diferença significativa, $p<0,05$. Para as comparações múltiplas do % GC, o teste Dunn's não indicou diferenças significativas entre os grupos acima da média e média. O grupo abaixo da média apresentou diferença significativa em relação aos demais. O resultado da comparação do IMC com o % GC indicou que estudantes com % GC corporal abaixo da média, ou seja, elevado apresentaram maior classificação de IMC conforme tabela 4.

Análise do % GC na amostra

Verificou-se diferença significativa ($p=0,04$) através do teste Mann-Whitney entre os resultados do % GC por área de estudo. Os estudantes de outras áreas do conhecimento apresentaram %GC menor quando comparados a estudantes da área da saúde.

Tabela 4. Comparação do IMC por área, sexo, CC e % de gordura de estudantes universitários. (Patos de Minas, 2012)

	Mediana - IMC	P - valor
Área		
Saúde	21,73	,049
Engenharia	23,45	
Sexo		
Feminino	21,57	,000
Masculino	25,35	
Circunferência da cintura		
Alto risco	35,00	,001
Sem risco	22,53	
Percentual de gordura*		
Acima da média	20,81 b	,002
Média	20,94 b	
Abaixo da média	23,37 c	

*Para comparações do percentual de gordura (letras) foi utilizando o teste de Dunn's.

Através do teste de t, também foi evidenciada diferença significativa entre os sexos ($p=0,00$). Estudantes do sexo feminino apresentaram maior % GC em relação aos do sexo masculino.

Para os grupos de Classificação do IMC, a Análise de Variância indicou que não houve diferença significativa entre as médias dos grupos. Para a variável circunferência da cintura, não se verificou diferença significativa entre as médias dos grupos através do teste de t, conforme tabela 5.

Tabela 5. Comparação do % GC por área, sexo, classificação de IMC e CC de estudantes universitários (Patos de Minas, 2012)

	Mediana - IMC	Media*	CV (%)	P - valor
Área				
Saúde	27,77			0,04
Engenharia	24,62			
Sexo				
Feminino	28,73±4,10	14,28		,000
Masculino	20,94±5,92	28,25		
Classificação IMC				
Desnutrido	22,10±2,44	11,04		,380
Peso normal	26,01±6,23	23,95		
Obeso	26,07±6,26	24,01		
Circunferência da cintura				
Alto risco	29,00±2,76	9,52		,295
Sem risco	25,71±6,20	24,12		

*Dados descritos como: média±desvio padrão.

DISCUSSÃO

Os dados referentes à idade e sexo encontrados nesse estudo apresentam consonância com o perfil geral dos estudantes uni-

versitários brasileiros, descrito no Censo da Educação Superior 2011⁽³⁰⁾, ou seja, faixa etária média de 26 anos em cursos presenciais de graduação e predominância do sexo feminino (56,9% das matriculas; 55,8% dos ingressos e 61,1% dos concluintes).

O índice elevado de sedentarismo encontrado na amostra apresenta concordância com outros estudos que avaliaram a prática de atividade física em estudantes universitários^(3,4,31). Esses autores destacam a importância da prática de atividade na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Atividades físicas de nível moderado ou intenso podem contribuir para a prevenção de sobrepeso e obesidade⁽³²⁾.

O baixo percentual de estudantes que fumam alinha-se àqueles encontrados em outros estudos realizados nas principais universidades brasileiras, onde há uma tendência de redução do tabagismo entre essa população⁽³³⁾. Pode-se afirmar que o número de estudantes que consomem bebida alcoólica apresentou-se elevado, se caracterizando como conduta de risco à saúde em uma população jovem. Além disso, o consumo elevado de bebidas alcoólicas foi observado em outros estudos^(34,35) com estudantes universitários⁽³⁶⁾.

No aspecto da composição corporal dos estudantes, tanto os resultados deste e de outros estudos^(1,8,37) em relação ao IMC de estudantes universitários mostram classificação normal de IMC. Neste estudo (71,42%) e nos demais (77,1%, 69,2% e 69,6 %) respectivamente. Esses resultados vão de encontro a estudos populacionais que apontam um aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em várias faixas etárias^(11,38).

Considerando-se que o IMC e a CC são medidas recomendadas pela WHO⁽⁶⁾ para a avaliação do sobrepeso e obesidade, o resultado dessa avaliação nos estudantes apresentou-se positiva. No entanto, uma das limitações do uso do IMC para a avaliação antropométrica é que esse indicador não é capaz de fornecer informações sobre a distribuição e proporção de gordura corporal⁽³⁹⁾. Devido a essa limitação, foram aferidas as dobras cutâneas dos estudantes. Os resultados revelaram um elevado % de GC na maioria dos estudantes universitários. De acordo com Rezende et al.⁽⁴⁰⁾, estudos^(41,42) demonstram a associação da quantidade de tecido adiposo e sua distribuição com elevados valores de pressão arterial, dislipidemias, intolerância à glicose e resistência insulínica, os quais contribuem para a elevação do risco cardiovascular.

Quanto ao perfil alimentar os resultados obtidos na pontuação média total do IQD-R indicam que a qualidade da dieta dos estudantes universitários encontra-se acima da média da pontuação máxima (100). Isso significa que a dieta dos estudantes atende parcialmente as recomendações. Para efeitos de comparação, não foram encontrados estudos que avaliaram o IQD-R em estudantes universitários.

O consumo de “cereais integrais”, “vegetais verdes-escuros e alaranjados e leguminosas” e “óleos” foram baixos. Nessa direção, um estudo realizado por Feitosa et al.⁽¹⁾, com estudantes universitários, apontou diminuição no consumo de verduras e legumes pela população brasileira como um fenômeno que vem sendo identificado nas últimas Pesquisas de Orçamentos Familiares (POF) conduzidas pelo IBGE⁽¹¹⁾ entre os anos de 1987 e 2008. Esse autor atribui o baixo consumo de vegetais ao aumen-

to na aquisição de produtos industrializados e redução de alimentos *in natura* por parte das famílias. Quanto ao consumo de “óleos”, a baixa pontuação pode ser atribuída ao fato de que esse componente considera, além das gorduras usadas para frituras de imersão, como batata frita, gorduras mono e poliinsaturadas, óleos das oleaginosas e gordura de peixe.

Por outro lado, o consumo de “cereais totais”, “carnes, ovos e leguminosas”, “gordura saturada” e “Gord_AA” recebeu pontuações mais elevadas, o que indica ingestões próximas às recomendações. Observou-se consumo de arroz e feijão, combinação básica na alimentação da população brasileira, que constitui fonte completa de aminoácidos essenciais. Quanto ao consumo de carnes, pesquisas com estudantes universitários brasileiros também indicaram consumo elevado^(1,12,43). Esses autores relacionam o alto consumo de carnes pelos estudantes ao maior poder de compra observado na população brasileira. O consumo de carnes pelos estudantes próximo às recomendações indica boa ingestão de proteínas, nutriente essencial na alimentação humana.

A pontuação média do componente “gordura saturada” indica ingestão próxima às recomendações das diretrizes sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽²³⁾. São estabelecidos limites de ingestão de gordura saturada em 7% do VET (valor energético total da dieta). Já a média de pontuação do componente “Gord_AA” foi significativa, acima da média da pontuação máxima (20 pontos), o que corresponde a um consumo $\leq 10\%$ do VET.

Como no Brasil não há recomendações para a ingestão do componente Gord_AA, foram observadas as recomendações adaptadas por Previdelli et al.⁽¹⁸⁾. Nesse componente, estão incluídas as calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição. O resultado da pontuação indica ingestão reduzida dessas calorias. No entanto, houve consumo considerável de biscoitos, balas, refrigerantes e salgadinhos, alimentos fontes desse componente, o que pode acarretar maior risco de obesidade e doenças crônicas não transmissíveis⁽¹⁹⁾.

Os resultados da análise do IQD-R da amostra apontaram que os estudantes da área da saúde têm alimentação mais adequada em relação às recomendações do que estudantes de outras áreas do conhecimento. O fato de serem estudantes de cursos que possuem disciplinas com conteúdos relacionados à alimentação e à nutrição pode ter contribuído para esse resultado. Porém uma das limitações desse estudo foi a não investigação da influência da grade curricular nas escolhas alimentares dos estudantes. Esse resultado revelou melhor qualidade da dieta de estudantes do sexo feminino.

As comparações do IQ-R com as variáveis antropométricas IMC e CC revelaram pontuações mais elevadas em estudantes com classificação normal e sem risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Isso significa que estudantes com pior qualidade da dieta têm peso corporal mais elevado e maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares. Por outro lado, estudantes com melhor qualidade da dieta, embora atendam parcialmente às recomendações, possuem melhor estado nutricional.

Considerando a classificação de normalidade de IMC prescrita pela OMS⁽⁵⁾ (18,5 a 24,9), os estudantes da área da saúde

revelaram classificação na média da normalidade. Apesar de os estudantes de outras áreas do conhecimento apresentarem maior classificação de IMC, eles também se encontram com o estado nutricional adequado, porém com tendência a sobrepeso.

Com relação à comparação do IMC por sexo, os resultados desse estudo corroboram os dados encontrados por outros estudos que avaliaram o estado nutricional de universitários^(3,44) e encontraram maior IMC no sexo masculino. Em seu estudo, Yahia et al.⁽⁴⁴⁾, observou uma maior preocupação de estudantes do sexo feminino com o controle do peso corporal do que estudantes do sexo masculino.

A associação de elevado IMC com a classificação de CC de alto risco aumenta o risco desses estudantes desenvolverem doenças relacionadas à obesidade, principalmente pelo grande acúmulo de gordura na região abdominal⁽⁶⁾.

A comparação do IMC com o % GC indica que apesar dos estudantes apresentarem peso normal de acordo com a classificação do IMC, apresentam risco cardiovascular.

O fato de estudantes do sexo feminino apresentarem maior % GC em relação aos do sexo masculino pode ser justificado pelo número maior de estudantes do sexo feminino na amostra total e, também, na área da saúde. Ademais, segundo a OMS⁽⁶⁾, as mulheres têm mais tecido adiposo em relação aos homens, e a distribuição da gordura corporal difere entre os sexos: os homens têm mais massa muscular e distribuição central da gordura corporal (região intra-abdominal), ao passo que as mulheres apresentam distribuição periférica da gordura corporal (região glúteo-femural).

CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliou-se o perfil alimentar em estudantes universitários de diferentes áreas do conhecimento e comparou-se a prevalência de sobrepeso e obesidade em estudantes da área da saúde com estudantes de outras áreas do conhecimento. Os resultados indicaram bom estado nutricional dos estudantes universitários em relação ao IMC e à CC. Por outro lado, os estudantes apresentaram elevado percentual de gordura corporal, o que caracteriza fator de risco para desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Tal risco é aumentado em relação ao resultado do perfil alimentar desses estudantes. Observou-se que a dieta dos estudantes da amostra atende parcialmente às recomendações, principalmente devido ao baixo consumo de cereais integrais e vegetais. A qualidade da dieta dos estudantes de outras áreas mostrou-se ainda mais inferior. Encontrou-se, também, um número elevado de estudantes na amostra que não praticavam atividade física. Quanto à comparação da prevalência de sobrepeso e obesidade, encontrou-se que os estudantes de outras áreas do conhecimento apresentaram maior classificação de IMC, tendendo ao sobrepeso.

Em face do exposto, conclui-se que a dieta dos estudantes da amostra necessita de melhora, principalmente dos estudantes de outras áreas do conhecimento. A elaboração e a implementação de programas de educação nutricional que incentivem o consumo de alimentos saudáveis no ambiente universitário se fazem necessárias. Isso poderia ampliar o conhecimento nutricional dos

acadêmicos, refletindo em melhores atitudes em relação à alimentação e consequente melhora de seu perfil alimentar.

Além disso, tendo em vista o elevado percentual de estudantes sedentários, sugere-se à universidade oferecer e encorajar a prática de atividades físicas, seja em seu ambiente, seja fora dele. Tais atividades podem variar de nível moderado a intenso, de acordo com o perfil dos estudantes.

Por fim, embora não seja o objetivo principal do estudo, encontrou-se nível elevado de consumo de bebida alcoólica. Faz-se mister a elaboração de estratégias para a diminuição do consumo de bebidas alcoólicas entre os universitários, como por exemplo, o fornecimento de informação científica sobre o uso de álcool.

Universidades caracterizam-se como locais onde estudantes dependem grande parte do seu tempo. Portanto, são locais que têm um grande potencial para promoção da saúde nessa população, haja vista o papel dos graduandos como seres atuantes na comunidade em que vivem e futuros profissionais responsáveis pela formação de opinião.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Sônia Regina Pereira de Souza pelo incentivo e credibilidade depositada nesse estudo. À professora Mestra Aline Cardoso de Paiva pela colaboração na estruturação do estudo. Às alunas do curso de Nutrição do UNIPAM: Ana Lílian Aparecida Ferreira dos Santos; Letícia Araújo e Silva; Lorena Borges da Silva; Kelly Maria de Jesus Nascimento; Mírian Aparecida de Lima; Poliane Ribeiro de Babos; Talina Camargos de Mello, pela colaboração na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Feitosa EP, Dantas CA, Andrade-Wartha ER, Marcellini OS, Mendes-Netto RA. Hábitos alimentares de estudantes de uma universidade pública no nordeste, Brasil. *Alim Nutr (Araraquara)*. [Internet]. 2010 [citado 2013 Jun 21];21(2):225-30. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/viewFile/1185/a8v21n2.pdf>
2. Dattilo M, Furlanetto P, Kuroda AP, Nicastro H, Coimbra PF, Simony RF. Nutritional knowledge and its association with the body mass index. *Nutrire: Rev Soc Bras Alim Nutr* [Internet]. 2009[citado 2012 Mar 21];34(1):75-84. Disponível em: <http://www.revistanutrire.org.br/files/v34n1/v34n1a06.pdf>
3. Marcondelli P, Costa TH, Schmitz BA. Nível de atividade física e hábitos alimentares de universitários do 3º ao 5º semestres da área da saúde. *Rev Nutr*. 2008;21(1):39-47.
4. Lessa SS, Montenegro AC. Avaliação da prevalência de sobrepeso, do perfil nutricional e do nível de atividade física nos estudantes de medicina da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL. *Rev Soc Bras Clín Med*. 2008;6(3):90-3.
5. World Health Organization. Obesity and overweight: what are overweight and obesity. Geneva; WHO; 2013.
6. World Health Organization. Waist Circumference and waist-hip ratio: report of a Who Expert Consultation [Internet]. Geneva: WHO; 8-11; Dec. 2008. [cited 2013 Oct 21]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf

7. Faria KB, Barbosa AB, Oliveira EC. Avaliação da composição corporal e do risco coronariano de estudantes universitários frequentadores do projeto de extensão “saúde no campus” da Universidade Federal de Ouro Preto na modalidade musculação. *Coleção Pesq Educ Fís*. 2008;7(2).
8. Ramos SA. Avaliação do estado nutricional de universitários [Dissertação]. Belo Horizonte. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.
9. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(4): 537-56.
10. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974;32(1):77-97.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Brasília; IBGE; 2010 [cited 2013 Jan 2]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf
12. Petribú MM, Cabral PC, Arruda PC. Estado nutricional, consumo alimentar e risco cardiovascular: um estudo em universitários. *Rev Nutr (Campinas)*. 2009;22(6):837-46.
13. Silva DA, Quadros TM, Gordia AP, Petroski EL. Associação do sobrepeso com variáveis sócio-demográficas e estilo de vida em universitários. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(11):4473-9.
14. Previdelli AN. Padrões da dieta de adolescentes do município de São Paulo e fatores associados: estudo de base populacional [Tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2013.
15. Wendpap LL. Índice de qualidade da dieta de adolescentes e fatores associados [Dissertação]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2012.
16. Carlos JV. Investigação da dieta habitual em estudo longitudinal sobre infecção por HPV em homens. 2011 [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2011.
17. Andrade SC, Previdelli NA, Marchioni DM, Fisberg RM. Validação do índice de qualidade da dieta revisado - IQD-R. *Nutrire: Rev Soc Bras Alim Nutr*. 2011;36 Supl.:326.
18. Previdelli AN, Andrade SC, Pires MM, Ferreira RG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de qualidade da dieta revisado para população brasileira. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(4):794-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável [Internet]. Brasília; MS; 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [cited 2013 Jul 19]. Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/docs/geral/guia_alimentar_conteudo.pdf
20. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. [Internet]. Geneva: WHO 2004. (World Health Assembly 57, 17). [cited 2013 Jul 27]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf
21. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate.[Internet]. Washington (DC); 2004. [cited 2013 Jul 20]. Available from: <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>
22. Center for Nutrition Policy and Promotion. Healthy Eating Index- 2005 [Internet]. Alexandria, VA; 2005. [cited 2014 Jan 21]. Available from: <http://www.cnpp.usda.gov/publications/hei/healthyeatingindex2005factsheet.pdf>
23. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Supl 1):2-19.
24. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DM, Martini L, organizadores. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. Barueri, SP: Manole; 2005.
25. Sueiro RP, Botelho RB. Álbum fotográfico de porções alimentares. São Paulo: Metha; 2008.
26. World Health Organization. Obesity and overweight: facts, 2013 [Internet]. Geneva: WHO; 2013. [cited 2014 Jan 21]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_ obesity.pdf
27. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults [Internet]. Washington, NIH; 1998. (The evidence report. No 98-4083). [cited 2010 Jun 21]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf
28. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo: Manole; 2000.
29. Pollock ML, Wilmore JH. Exercício na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. 2ª ed São Paulo: MEDSI;1993.
30. Brasil. Ministério da Educação. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Censo da educação superior 2011: resumo técnico [Internet]. Brasília: INEP; 2013. [cited 2013 Nov 21]. Disponível em: http://download.inep.gov.br/educacao_superior/censo_superior/resumo_tecnico/resumo_tecnico_censo_educacao_superior_2011.pdf
31. Paixão LA, Dias RM, Prado WL. Estilo de vida e estado nutricional de universitários ingressantes em cursos da área de saúde do Recife/PE. *Rev Bras Ativ Física Saúde* [Internet]. 2010[citado 2012 Set 12];15(3):145-50. Disponível em: <http://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/viewFile/714/720>
32. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;916.
33. Andrade AA, Bernardo AC, Viegas CA, Ferreira DB, Gomes TC, Sales MR. Prevalência e característica do tabagismo em jovens da Universidade de Brasília. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):23-8.
34. Andrade AG, Bassit AZ, Kerr-Corrêa F, Tonhon AA, Boscovitz EP, Cabral M, et al. Fatores de risco associados ao uso de álcool e drogas na vida, entre estudantes de medicina do estado de São Paulo. *Rev ABP-APAL*. 2007;19(4):117-26.
35. Barría AC, Queiroz S, Nicastri S, Andrade AG. Comportamento do universitário da área de biológicas da Universidade de São Paulo, em relação ao uso de drogas. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)*. 2000;27(4):215-24.
36. Silva LV, Malbergier A, Stempluk VA, Andrade AG. Fatores associados ao consumo de álcool e drogas entre estudantes universitários. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(2):280-8
37. Simão CB, Nahas MV, Oliveira ES. Atividade física habitual, hábitos alimentares e prevalência de sobrepeso e obesidade em universitários da Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC – Lages, SC. *Rev Bras Ativ Física & Saúde* [Internet]. 2006 [citado 2012 Jun 21];11(1):3-12. Disponível em: <http://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/viewFile/827/834>
38. World Health Organization. Programmes and projects: definition of key terms. Age groups and populations. Geneva; WHO; 2013.
39. Rezende FA, Rosado, LE, Franceschini SC, Rosado GP, Ribeiro RC. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16(2):90-4.
40. Rezende FA, Rosado LE, Priore SE, Franceschini SC. Aplicabilidade de

- equações na avaliação da composição corporal da população brasileira. *Rev Nutr (Campinas)*. 2006;19(3):357-67.
41. Walton C, Lees B, Crook D, Godsland IF, Steverson NJ. Relationships between insulin metabolism, serum lipid profile, body fat distribution and blood pressure in healthy men. *Atherosclerosis*. 1995;118 (1):35-43.
42. Von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Suciú G, et al. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(8):941-9.
43. Monteiro MR, Andrade ML, Zanirati VF, Silva RR. Hábito e consumo alimentar de estudantes do sexo feminino dos cursos de Nutrição e de Enfermagem de uma universidade pública brasileira. *Rev APS*. 2009;12(3):jul-set.
44. Yahia N, Achkar A, Abdallah A, Rizk S. Eating habits and obesity among Lebanese university students. *Nutr J*. 2008;7:32.

Identificação de variáveis na versão brasileira do questionário *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)* em uma amostra populacional

Identification of variables in the Brazilian version of questionnaire Screening for Occult Renal Disease (SCORED) in a population simple

Reginaldo Passoni dos Santos¹, Lília Regina Mariano¹, Luis Alberto Batista Peres²

Recebido da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR.

RESUMO

OBJETIVO: Aplicar a versão brasileira do questionário *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)* para identificação das variáveis presentes em uma amostra populacional. **MÉTODOS:** Estudo epidemiológico quantitativo. Abordaram-se 160 indivíduos durante atividades de educação em saúde à população geral de um município do interior do Estado do Paraná. Organizaram-se os dados em tabelas, com a utilização do programa Microsoft Windows Excel®, versão 2010, e análise por meio das estatísticas descritivas. **RESULTADOS:** Do total de sujeitos abordados, 91,3% (n=146) se dispuseram a participar voluntariamente da entrevista apresentando média \pm desvio padrão de idade de 43,9 \pm 13,8 anos, sendo a maioria (56,2%) do sexo feminino. As variáveis com maior prevalência foram hipertensão arterial (40,4%) e doença vascular periférica (20,5%). Dos participantes entrevistados, 27,4% (n=40) apresentaram valor \geq 4 pontos na somatória das variáveis. **CONCLUSÃO:** O levantamento das variáveis do questionário SCORED na população geral permite conhecer a prevalência de afecções que representam uma grande parcela dos diagnósticos de base da doença renal crônica.

Descritores: Insuficiência renal crônica/epidemiologia; Diagnóstico precoce; Fatores epidemiológicos; Questionários

ABSTRACT

OBJECTIVE: To apply the Brazilian version of *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)* to identify the variables

present in a population sample. **METHODS:** Quantitative epidemiological study. Boarded up 160 individuals during health education activities to the general population of a city in the interior of Paraná, Brazil. Organized the data in tables, using Microsoft Excel® version Windows program 2010 and analysis by means of descriptive statistic. **RESULTS:** Of the total subjects approached, 91.3% (n=146) were willing to participate voluntarily in the interview with a mean \pm standard deviation age of 43.9 \pm 13.8 years, and the majority (56.2%) was female. The variables with the highest prevalence were hypertension (40.4%) and peripheral vascular disease (20.5%) vascular. Of the participants interviewed, 27.4% (n=40) had a value \geq 4 points in the sum of variables. **CONCLUSION:** The survey of SCORED questionnaire variables in the general population allows knowing the prevalence of diseases that represent a large portion of the base diagnosis of chronic kidney disease.

Keywords: Renal insufficiency, chronic/epidemiology; Early diagnosis; Epidemiologic factors; Questionnaires

INTRODUÇÃO

Consolidada como uma questão de saúde pública de ordem mundial, a doença renal crônica (DRC) apresenta elevados índices de mortalidade⁽¹⁾. Assim, enfatiza-se que seu diagnóstico e tratamento precoces constituem-se como a principal arma para a prevenção e controle da doença^(1,2). Apresentou-se à comunidade científica, no ano de 2007, o questionário *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)*, Rastreamento da Doença Renal Oculta, em português, desenvolvido a partir de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais coletados de 8.530 pacientes adultos do *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)*. A elaboração do SCORED mostrou-se um importante avanço para o prognóstico da DRC, pois se trata de um instrumento a ser utilizado na identificação de doença renal oculta (DRO) a qual prediz uma chance em cinco de se ter DRC, aos indivíduos cuja somatória dos pontos relativos a todas as questões resulte em valor \geq 4. Dessa forma, a aplicação do SCORED pode viabilizar o diagnóstico de DRC ainda em sua fase oculta (inicial) e o estabelecimento de condutas clínico-assistenciais imediatas, direcionadas e com maior especificidade⁽³⁾.

Magacho et al.⁽⁴⁾ publicaram a versão brasileira do SCORED. O estudo conduzido pelos autores objetivou realizar a tradução,

1. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, PR, Brasil
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil. Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 12/02/2014 – Data de aceite: 27/02/2014
Conflito de interesses: nenhum.

Endereço para correspondência:
Luis Alberto Batista Peres
Rua Vicente Machado, 2.687
CEP: 85813-250 – Cascavel, PR, Brasil
E-mail: peres@certto.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

adaptação cultural e validação para o português brasileiro por meio da aplicação do questionário a 306 indivíduos adultos no Estado de Minas Gerais (MG), Brasil. De acordo com os autores, os resultados apontaram 80% de sensibilidade, 65% de especificidade, 14% de valor preditivo positivo, 97% de valor preditivo negativo e uma taxa de acurácia de 66%.

Diante da disponibilidade de sua versão traduzida e validada, o SCORED pode tornar-se uma importante ferramenta aos profissionais de saúde, a fim de estabelecer taxas de probabilidade para o desenvolvimento da DRC em indivíduos da população geral brasileira. A presente pesquisa objetivou aplicar a versão brasileira do SCORED para identificação das variáveis presentes em uma amostra populacional de um município do Estado do Paraná.

MÉTODOS

Estudo epidemiológico quantitativo, realizado por meio de entrevista presencial durante as atividades promovidas e desenvolvidas pelo Serviço Social do Comércio do Paraná (SESC-PR) no evento “SESC Verão Lazer”, durante o período de 25 de janeiro a 3 de fevereiro de 2013, na cidade de Toledo (PR). O evento é realizado anualmente pela instituição promotora, no qual ocorrem atividades de lazer, cultura, esporte e de educação em saúde destinadas à população geral. Os pesquisadores permaneceram no local do evento das 17 às 22h de dois finais de semana e abordaram os indivíduos adultos (com idade mínima de 18 anos) que chegavam à “tenda da saúde”, convidando-os a responderem a versão brasileira do SCORED, apresentada à comunidade científica brasileira pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), e aplicadas no referido evento pelos próprios pesquisadores. Foram abordados 160 indivíduos com apresentação do questionário para possível aplicação do mesmo. Enfatiza-se que todos os participantes da presente pesquisa relataram não terem conhecimento de diagnóstico médico de DRC ou de qualquer outra afecção renal.

O SCORED abarca 11 questões, atribuindo-se uma pontuação específica para cada uma cuja resposta seja “sim”, a saber: idade em anos completos (50 a 59, 2 pontos; 60 a 69, 3 pontos; 70 a 60, 4 pontos); sexo (feminino, 1 ponto); anemia, 1 ponto; hipertensão arterial (HA), 1 ponto, *diabetes mellitus* (DM), 1 ponto; história de doença cardiovascular (DCV), 1 ponto; história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 1 ponto; doença vascular periférica (DVP), 1 ponto; perda de proteína em exame de urina (proteunúria), 1 ponto.

Devido à impossibilidade de realização do exame de urina, a questão relativa a este dado não pôde ser aplicada aos participantes, impondo limitação a este estudo e tornando inexecutável a análise da probabilidade de DRC na população pesquisada com maior acurácia. Entretanto, o objetivo manteve-se viável, uma vez que, apesar da reconhecida importância da mesma, excluiu-se apenas 1 dentre as 11 questões. Destarte, identificaram-se as variáveis relativas às demais questões, sendo o preenchimento do questionário feito pelos aplicadores em papel impresso para posterior disposição e armazenamento dos dados em *software* de planilha eletrônica.

Além da aplicação do questionário SCORED, realizou-se a aferição dos níveis pressóricos dos indivíduos, sendo os valores estratificados de acordo com a classificação apresentada pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁽⁵⁾ para medidas casuais. Os dados foram organizados em tabelas por meio da utilização do programa Microsoft *Windows Excel*[®], versão 2010, e analisados descritivamente em frequências absolutas e percentuais. Considerando a natureza do estudo que deu origem ao presente artigo e, principalmente, que todos os entrevistados tiveram sua participação efetivada de maneira voluntária, assegurando-lhes o anonimato conforme preconizado pela Declaração de Helsinki, dispensou-se sua aprovação por comitê de ética em pesquisa, bem como a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, a realização desta pesquisa apresentou-se como parte das atividades desenvolvidas pela equipe da tenda da saúde durante o “SESC Verão Lazer”, sendo a mesma autorizada pela comissão organizadora do evento.

RESULTADOS

Do total de indivíduos abordados (n=160), 146 (91,3%) se dispuseram a participar voluntariamente da entrevista apresentando média \pm desvio padrão (DP) de idade de 43,9 \pm 13,8 anos. A maioria tinha idade <50 anos (69,2%) e era do sexo feminino (56,2%). Apenas 6 (4,1%), 9 (6,2%) e 18 (12,3%) responderam “sim” às questões concernentes à história de DCV, DM e de ICC, respectivamente. Igualmente, 30 (20,5%), 35 (24%) e 59 (40,4) participantes, nessa ordem, ratificaram quando questionados se apresentavam/apresentaram DVP, anemia ou HA. As variáveis que compõem o questionário SCORED identificadas na amostra populacional deste estudo foram representadas descritivamente na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis do questionário SCORED identificadas na amostra populacional

Variável	n (%)
Idade (anos)	
<50	101 (69,2)
50-59	25 (17,1)
60-69	14 (9,6)
\geq 70	6 (4,1)
Sexo feminino	82 (56,2)
Variáveis do questionário	
Anemia	35 (24)
Hipertensão arterial	59 (40,4)
<i>Diabetes mellitus</i>	9 (6,2)
História de doença cardiovascular	6 (4,1)
História de insuficiência cardíaca congestiva	18 (12,3)
Doença vascular periférica	30 (20,5)

Dos 146 entrevistados, 40 (27,4%) apresentaram valor \geq 4 pontos na somatória das variáveis relativas às questões aplicadas e para as quais disseram “sim”. Idade \pm DP dos indivíduos que pertenciam a este grupo foi de 58,7 \pm 12,0 anos, distribuída da seguinte maneira: 5 (3,4%) apresentaram idade <50 anos; 15

(10,3%) entre 50 e 59 anos; 14 (9,6%) 60 e 69 anos; 6 (4,1%) ≥ 70 anos. Com relação às outras variáveis do questionário identificadas, os resultados foram descritos resumidamente na tabela 2.

A medida da pressão arterial (PA) dos participantes distribuída segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁽⁵⁾ indicou os seguintes resultados: 66 (45,2%) participantes apresentaram pressão arterial (PA) ótima ou normal; 29 (19,9%) PA limítrofe; 36 (24,7%) HA estágio 1; 11 (7,5%) HA estágio 2; 4 (2,7%) HA estágio 3 (Figura 1).

Tabela 2. Participantes com valor SCORED maior ou igual a quatro pontos

Variável	n (%)
Idade (anos)	
<50	5 (3,4)
50-59	15 (10,3)
60-69	14 (9,6)
≥ 70	6 (4,1)
Sexo feminino	30 (75,0)
Variáveis do questionário	
Anemia	14 (35,0)
Hipertensão arterial	26 (72,5)
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (15,0)
História de doença cardiovascular	4 (10,0)
História de insuficiência cardíaca congestiva	18 (27,5)
Doença vascular periférica	19 (47,5)

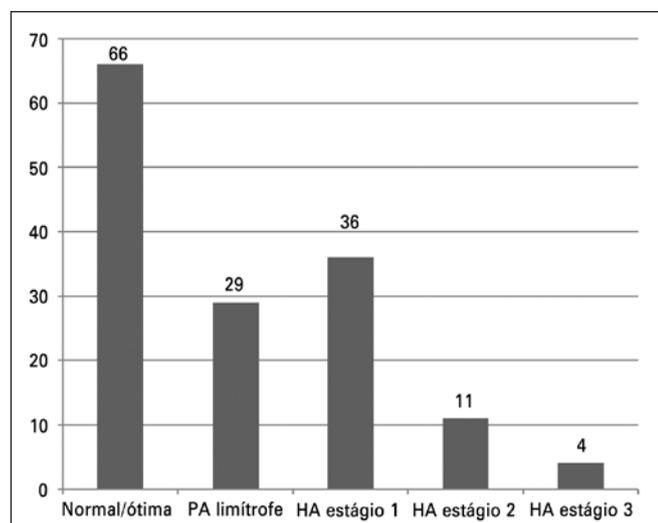


Figura 1. Pressão arterial dos participantes aferida no evento. Toledo (PR), 2013.

DISCUSSÃO

Após sua publicação no início dos anos 2000, a classificação da DRC apresentada pelo grupo de estudos do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), por meio da *National Kidney Foundation* (NKF), possibilitou aos profissionais de

saúde realizar um melhor acompanhamento da evolução dessa doença junto aos pacientes renais crônicos. Além disso, proporcionou sua identificação precoce, de acordo com o estágio de progressão, naqueles indivíduos que não apresentam DRC confirmada⁽⁶⁾. Para determinação do estágio da DRC conforme preconizado pelo KDOQI, deve-se considerar a taxa de filtração glomerular (FG) do indivíduo. Assim, em pesquisa realizada na cidade de Dhaka, Bangladesh, identificou-se DRC em estágios iniciais para 12,8% dos indivíduos⁽⁷⁾. Amplo estudo epidemiológico conduzido nos Estados Unidos evidenciou que cerca de 13% da população adulta apresentava DRC em estágios 1 a 4⁽⁸⁾. Em estudo retrospectivo realizado a partir de dados coletados durante um evento em comemoração ao “Dia Mundial do Rim 2009”, Peres et al.⁽⁹⁾, observaram que 12,6% dos participantes daquele evento apresentavam FG reduzida. Entretanto, no Brasil, ainda não houve um estudo de base populacional que abrangesse um vasto número de indivíduos da população geral. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2011, mais de 91 mil pacientes apresentavam doença renal crônica terminal (DRCT), sendo que a Região Sul apresentou a terceira maior prevalência estimada de pacientes em tratamento dialítico⁽¹⁾.

Mesmo sem um banco de dados nacional, a agregação de resultados oriundos de pesquisas locais permite determinar uma estimativa da prevalência de DRC entre a população geral. A realização de um estudo de coorte em um centro de terapia renal substitutiva (TRS) na região oeste do Paraná mostrou a admissão de 878 pacientes ao longo de um período de 25 anos⁽¹⁰⁾. Já em levantamento investigativo realizado por meio de análise de dados disponibilizados por um laboratório privado na cidade de Juiz de Fora (MG), foi possível identificar uma prevalência de 9,6% para DRC em estágio de 3 a 5 dentre os sujeitos que realizaram exames no referido laboratório nos anos de 2004 e 2005⁽¹¹⁾. Naquele mesmo município, Magacho et al.⁽⁴⁾, utilizando o questionário SCORED, desvelaram que 6,4% dos sujeitos apresentavam DRC não confirmada.

Para Bastos e Kirsztajn⁽¹²⁾, o diagnóstico precoce da DRC constitui o componente fundamental para o adequado tratamento da doença. Os autores aludem que, a partir da identificação ainda nos estágios iniciais, torna-se possível realizar o manejo clínico-assistencial mais apropriado para cada paciente. No entanto, mesmo com a reconhecida importância de identificação precoce, muitos pacientes desconhecem serem portadores da DRC. Devido à sua progressão lenta e silenciosa, não raro, quando há a aparição dos primeiros sinais e/ou sintomas, o indivíduo já apresenta um comprometimento de cerca de 50% da função renal. Dessa forma, esforços devem ser constantemente empregados na tentativa de rastreamento antecipado da doença, para inicialização de uma abordagem assistencial capaz de retardar o desfecho negativo⁽¹²⁾.

Diante disso, por seu baixo custo de aplicação e fácil entendimento, o SCORED pode constituir um instrumento-chave a ser utilizado para determinação de DRC em estudos epidemiológicos abarcando um grande contingente populacional. Na presente pesquisa, a aplicação do SCORED para identificar as variáveis presentes em uma amostra populacional permitiu observar prevalência de indivíduos com idade <50 anos e do sexo feminino, semelhante aos resultados apontados por Magacho

et al.⁽⁴⁾. Com relação às variáveis clínicas, DVP, anemia e HA apresentaram maior prevalência, tanto no público geral (Tabela 1) quanto no grupo de indivíduos com maior probabilidade para o desenvolvimento de DRC (Tabela 2). A presença de tais afecções na população geral pode acarretar grande risco para o desenvolvimento e a progressão de afecções renais. Além disso, a identificação dessas comorbidades ocasiona ao indivíduo renal crônico uma série de complicações, que vão desde a necessidade de reposição de ferro, cálcio e outras vitaminas e minerais, a fim de se evitem problemas do metabolismo mineral e ósseo, até problemas cardiovasculares e amputação de membros inferiores devido à DVP, com frequência associada ao DM⁽¹³⁾.

Apesar dos resultados terem apontado baixa prevalência, a identificação das variáveis relativas ao DM, à história de DCV e à ICC fornece importantes parâmetros não apenas para prever DRC, mas também eventos cardiovasculares. A taxa de mortalidade bruta dos pacientes nefropatas em tratamento dialítico, que, em 2008, foi de aproximadamente 15%, em 2011 ficou em 19,9%, ou seja, houve aumento em mais de 1% ao ano dentro do período⁽¹⁾. Dentre as principais causas, apontam-se as doenças e os eventos advindos de complicações cardiovasculares. No estudo de Peres et al.⁽¹⁰⁾, as mortes por causas cardiovasculares somaram-se 34,6% do total. Desse modo, sabendo que DM e HA, que acarretam afecções cardiovasculares, são as principais doenças de base da DRC, a identificação da prevalência de DCV na comunidade mostra-se como importante fator a ser considerado em eventos de prevenção e promoção da saúde e, objetivando realizar o diagnóstico precoce de DRC, conhecer o público portador ou com maior probabilidade para o desenvolvimento de afecção cardiovascular permite avaliar as chances de tais comorbidades virem a desencadear complicações renais^(2,12). Nessa direção, a aferição da PA dos participantes evidenciou que 34,9% apresentavam HA entre os estágios 1 e 3 (Figura 1). Em estudo realizado em uma cidade da região oeste do Paraná com 470 indivíduos da população geral, a prevalência de HA foi de 57%⁽⁹⁾. Já na pesquisa de Santos et al.⁽¹⁴⁾, realizada durante evento em alusão à campanha de prevenção à saúde renal no ano de 2012, identificou-se que 43,2% dos voluntários apresentavam HA. Tais dados denotam o grande desafio ainda a ser vencido pelos profissionais de saúde, em especial da Atenção Básica, na qual se deve viabilizar a intervenção precoce para melhora do desfecho final e, principalmente, minimização do número de óbitos^(13,15).

Magacho et al.⁽⁴⁾, descrevem que a tradução e validação cultural do questionário SCORED pode constituir um instrumento a ser utilizado em diversos cenários do sistema de saúde para identificação precoce de indivíduos que apresentem maior chance para desenvolver afecção renal, com destaque às campanhas de prevenção da DRC. Contudo, apesar de não ter inviabilizado o alcance do objetivo principal, a limitação relativa à impossibilidade de realização do exame de urinálise, devido à indisponibilidade de material, recursos e espaço físico apropriado, figurou como um fator determinante na avaliação final dos resultados, subestimando nossos resultados. Como se objetivou aqui apenas a identificação das variáveis presentes em uma amostra populacional, a exclusão da variável relativa à proteinúria não se mostrou um empecilho à condução e à conclusão deste estudo. Porém, para a utilização e avaliação fidedigna dos resultados apresentados pelo

SCORED, é essencial o seguimento de todas as etapas relativas à sua aplicação e, dentre elas, a determinação da proteinúria dos participantes.

Bastos et al.⁽¹⁶⁾, descreveram que os “fatores operacionais” apresentam-se dentre as dificuldades encontradas por profissionais da atenção primária em saúde para realização do diagnóstico precoce da DRC. Infere-se que tais fatores, relacionam-se, dentre outros, com a indisponibilidade de recursos materiais. Dessa forma, se não houver recursos materiais, bem como espaço físico adequado para que os participantes possam realizar o exame de urinálise, a utilização do SCORED é prejudicada, principalmente, em eventos de promoção da saúde, que ocorrem em espaços públicos, frequentemente utilizados em campanhas, como praças e outros.

CONCLUSÃO

Sabendo que o SCORED é um instrumento que possibilita identificar indivíduos com maior chance para desenvolver DRC, o levantamento da presença de suas variáveis na população geral permite conhecer a prevalência de afecções, muitas vezes silenciosas, que representam grande parcela dos diagnósticos de base da doença renal crônica. Além disso, a utilização da versão brasileira do questionário SCORED, neste estudo, ratificou sua fácil compreensão, inferindo-se que a aplicação do referido instrumento pode compor o planejamento estratégico de ação em saúde pública articulado pela equipe multidisciplinar para o rastreamento precoce da doença renal.

No entanto, seu uso nos variados contextos em saúde deve ser precedido de avaliação da disponibilidade de recursos apropriados e necessários ao cumprimento de todas as etapas a serem desenvolvidas, para que realmente seja possível identificar indivíduos com maior probabilidade para desenvolver doença renal crônica por meio da aplicação de todas as questões que contemplam o SCORED, sem exclusões.

REFERÊNCIAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2012 [citado 2013 Jan 10];34(3):272-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002012000300009&script=sci_arttext.
2. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet] 2010 [citado 2013 Jan 10];56(2):248-253. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a28v56n2.pdf>
3. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Ma-zumdar M, et al. Screening for Occult Renal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):374-81.
4. Magacho EJ, Lopes AA, Thomé FS, Lugin JR, Watanabe Y, Santos DR, et al. Tradução, adaptação cultural e validação do questionário Rastreamento da Doença Renal Oculta (Screening For Occult Renal Disease - SCORED) para o português brasileiro. *J Bras Nefrol*. [Internet] 2012 [citado 2012 Jan 10];34(3):251-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v34n3/v34n3a06>
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Sociedade Brasileira

- de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2010 [citado 2012 Jul 20];95(Supl.2):S1-51. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf
6. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification [Internet]. New York: NKF; 2002 [cited 2012 Jun 21]. Available from: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
 7. Fratema K, Abedin Z, Mansur A, Rahman F, Khatum T, Sumi N, et al. Screening for chronic kidney diseases among an adult population. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013;24(3):534-41.
 8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038-47. Comment in: Nefrologia. 2008;28 Suppl 2:14-5; JAMA. 2008;299(6):631.
 9. Peres LA, Matsuo T, Ann HK, Camargo MT, Rohde NR, Uscocovich VS, et al. Identificação de filtração glomerular reduzida e hipertensão arterial na comunidade. Rev Bras Clin Med. 2011;9(6):403-7.
 10. Peres LA, Biela R, Herrmann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MT, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no Oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. J Bras Nefrol. 2010;32(1):51-6.
 11. Bastos RM, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MT. Prevalência da doença renal crônica em estágio 3, 4 e 5 em adultos. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(1):40-4.
 12. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. J Bras Nefrol. 2011;33(1):93-108.
 13. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, Costa DM. Doença renal crônica: problemas e soluções. J Bras Nefrol [Internet]. 2004 [citado 2013 Jul 21];26(4):202-15. Disponível em: <http://www.snscsalvador.com.br/artigos/doenca-renal-cronica-problemas-e-solucoes.pdf>
 14. Santos RP, Mariano LR, Brod F, Gomes FR, Paim A, Rocha DL. Feira de prevenção da doença renal: relato de experiência de educação em saúde. In: 2º Congresso Internacional em Saúde e Meio Ambiente; Maio 14-17. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijuí). Ijuí; 2013. p. 1-11.
 15. Go AS, Chertow GM, Fran D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. [Internet]. 2004 [acesso 2013 jul 21]; 351:1296-305. Erratum in: N Engl J Med. 2008;18(4):4. Comment in: N Engl J Med. 2005;352(2):199-200; author reply 199-200; ACP J Club. 2005; 142(2):50-1; N Engl J Med. 2005;352(2):199-200; author reply 199-200; N Engl J Med. 2004; 351(13):1344-6.
 16. Bastos RM, Bastos MG, Teixeira MT. A doença renal crônica e os desafios da atenção primária à saúde na sua detecção precoce. Revista APS [Internet]. 2007 [citado 2013 Jul 21];10(1):46-55. Disponível em: <http://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/Drenal.pdf>

Formas de apresentação e evolução clínica dos óbitos por dengue em residentes no Município do Rio de Janeiro em 2012

Forms of clinical presentation and course of the deaths from dengue in the Municipality of Rio de Janeiro in 2012

Marina Baptista de Azevedo¹, Rosângela Monteiro¹, Luciana Freire de Carvalho¹, Carla Oliveira de Castro¹, Wálria Dias Machado Toschi¹, Patrícia Mendonça Ventura¹, Valéria Saraceni¹

Recebido da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro - Coordenação de Vigilância Epidemiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: A dengue tem importância mundial por sua morbidade e abrangência. O presente artigo teve como objetivo descrever as principais características dos óbitos por dengue, ocorridos no Município do Rio de Janeiro (MRJ), durante a epidemia de 2012. **MÉTODOS:** Foram descritos os 35 casos de óbitos por dengue ocorridos em 2012 neste município. As variáveis estudadas foram coletadas a partir das fichas de investigação de óbitos por dengue, padronizadas pelo Ministério da Saúde. **RESULTADOS:** Encontrou-se maior proporção de óbitos entre 50 e 59 e acima de 70 anos, presença de comorbidades em 77,8%, ligeiro predomínio do sexo masculino e da raça/cor preta. Principais achados hematológicos: leucopenia em 46,8%, leucocitose em 78,1%, hemoconcentração em 39,4% e plaquetopenia em 87,9%. Na parte bioquímica: aumento de amilase em 50%, gama GT em 92,8%, transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) em 95,2%, transaminase glutâmico pirúvica (TGP) em 80,9%, bilirrubinas em 69,2%, creatina-fosfoquinase (CPK) em 50% e lactato desidrogenase (LDH) em 100%. Derame cavitário foi descrito em 64,3% e espessamento de parede da vesícula biliar em 37,5%. Manifestações atípicas evidenciadas: neurológicas 8,6%, insuficiência hepática 11,4%, insuficiência renal 25,7% e sangramento 22,8%. **CONCLUSÃO:** O acompanhamento de exames laboratoriais e de imagem auxilia o

manejo clínico e a predição da gravidade da dengue. Este acompanhamento, juntamente com a estabilização das morbidades preexistentes, pode reduzir sua letalidade.

Descritores: Dengue/mortalidade; Dengue/diagnóstico; Dengue/complicações; Comorbidade; Letalidade

ABSTRACT

OBJECTIVES: Dengue has global significance for its morbidity and scope. This article aims to describe the main features of deaths due to dengue, during the dengue epidemic in Rio de Janeiro (MRJ) in 2012. **METHODS:** The 35 cases of obit by dengue occurred in 2012 in this municipality were described. The studied variables were collected from the records of investigation of obit by dengue, standardized by the Ministry of Health. **RESULTS:** Review of 35 deaths due to dengue that occurred in the city of Rio de Janeiro in 2012 showed a higher proportion between ages of 50 and 59 and also greater than 70 years old, the presence of comorbidities in 77.8% and a slight prevalence in male gender and in race/color black. Major hematologic findings were leukopenia (46.8%), leukocytosis (78.1%), hemoconcentration (39.4%) and thrombocytopenia (87.9%). Other lab abnormalities were amylase (50%), gamma GT (92.8%), aspartate aminotransferase (AST) (95.2%), serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT) alanine transferase (ALT) in 80.9%, bilirubin in 69.2%, creatine phosphokinase in 50% (5/10) and lactate dehydrogenase in 100%. Cavity effusions were described in 60% and thickened gallbladder in 37.5%. Atypical symptoms that were evident: neurological 8.6%, liver failure, 11.4%, kidney failure, 25.7% and bleeding 22.8%. **CONCLUSION:** Monitoring the levels of hematocrit, platelets, aminotransferases and imaging tests help the clinical management and prediction of severity of dengue and, along with the stabilization of preexisting comorbidities, may reduce its lethality.

Keywords: Dengue/mortality; Dengue/diagnosis; Dengue/complications; Comorbidity; Lethality

INTRODUÇÃO

A dengue configura-se importante problema de saúde pública, por seu potencial de endemidade e grande impacto social por sua morbidade.

1. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Coordenação de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 07/03/2014 – Data de aceite: 15/07/2014

Conflito de interesses: não há

Endereço para correspondência:

Marina Baptista de Azevedo
Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
Coordenação de Vigilância Epidemiológica
Rua Afonso Cavalcanti, 455 – Cidade Nova
CEP 20211-110 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: marinabapazevedo@gmail.com

Nº de aprovação no Comitê de Ética: 82/13

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Apesar da baixa mortalidade, formas graves de apresentação têm sido descritas, motivando a Organização Mundial de Saúde a formalizar uma nova entidade: “Síndrome Abrangente da Dengue”, com descrição/classificação de manifestações menos usuais da doença⁽¹⁾.

Além do choque, principal causa de óbito, outras complicações podem ocorrer: alterações hepáticas desde aumento de aminotransferases, descrito em até 90% dos casos⁽²⁾, sem repercussão clínica, até falência hepática⁽³⁾; tireoidite⁽¹⁾; alterações neurológicas (mononeuropatias, neuropatia desmielinizante (inclusive paralisia diafragmática⁽⁴⁾), mielite transversa, poliradiculopatia (Síndrome de Guillain Barrè), encefalopatias, meningite⁽⁵⁾, hemorragia cerebral e hematoma sub-dural; alterações respiratórias (pneumonia, hemorragia pulmonar, derrame pleural).

Também têm sido descritas alterações cardiológicas (miocárdite, derrame pericárdico), renais (lesão renal aguda relacionada ao choque, hemólise ou rhabdomiólise, síndrome urêmica-hemolítica, glomerulonefrite, aumento de creatinina e proteinúria)⁽⁶⁾; ruptura esplênica⁽⁷⁾, colecistite alitiásica e pancreatite que pode levar a quadros graves⁽⁸⁾.

No Município do Rio de Janeiro, a dengue reemergiu na década de 80 e tornou-se endêmica desde então. Os 4 tipos virais foram identificados ao longo desse período e óbitos ocorrem, a despeito dos treinamentos realizados, nos vários níveis de atenção à saúde. O conhecimento dos fatores de risco (etnia, faixa etária, sexo, comorbidades⁽⁹⁾) e das suas formas graves de apresentação pode auxiliar os profissionais da assistência a reconhecerem precocemente os critérios de gravidade, qualificando a conduta terapêutica, para reduzir as evoluções fatais.

O presente artigo teve como objetivo descrever as principais características dos óbitos por dengue, ocorridos no Município do Rio de Janeiro (MRJ), durante a epidemia de 2012.

MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo, retrospectivo, com dados coletados em ficha própria, a partir das fichas de investigação de óbitos por dengue, padronizadas pelo Ministério da Saúde, preenchidas pelas equipes de Vigilância em Saúde, consolidadas e tabuladas em banco de dados específico (Epi-info versão 3.5.2). Principais variáveis: idade, sexo, raça/cor, comorbidades, uso prévio de medicamentos, intervalo entre início de sintomas, internação e óbito, sintomas, resultados de exames laboratoriais e de imagem e classificação final. Foram analisadas, para fim de validação da causa básica, as causas de óbito citadas na Declaração de óbito.

RESULTADOS

No ano de 2012 a taxa de incidência de dengue no MRJ foi de 2.070,8/100.000 habitantes, com taxa de letalidade geral de 0,027% e de 6,9% para as formas graves.

Foram avaliados todos os óbitos confirmados no período (n=35), após investigação e discussão pela Comissão de revisão de óbitos de dengue.

Dentre as características gerais dos óbitos não houve predomínio de gênero (51,4% do sexo masculino); a maior proporção de

casos ocorreu nas faixas etárias de 10 a 19 (22%) e 20 a 29 anos (20,6%) e a maior proporção de óbitos entre 50 a 59 (25,7%) e 70 anos ou mais (20%). Com relação à raça/cor 48,6% (n=17) eram brancos, 31,4% pardos (n=11), 20% pretos (n=7).

Foi relatada comorbidade e/ou presença de fatores de risco em 77,8% (n=21) dos casos com informação (n=27). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi de 25,7% e de cardiopatia 20,0%. diabetes, neuropatia/epilepsia, doenças da tireóide, pneumopatia/ doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo, distúrbio psiquiátrico e obesidade, foram citados em 5,7% dos casos cada (n=2). Colagenose, alcoolismo, hepatopatia, nefropatia, anemia, acidente vascular-encefálico prévio, doença de Cushing, desnutrição, hiperplasia benigna de próstata e sinusite crônica acometiam 2,9% cada (n=1).

A média de tempo entre início de sintomas e internação foi de 3,8 dias (mediana 4) e entre início de sintomas e óbito foi de 6,7 dias (mediana 5).

Quanto aos exames laboratoriais foram avaliados: leucometria, hematócrito, plaquetometria, provas de função hepática e renal, amilase, creatina-fosfoquinase (CPK). Foram avaliados exames de imagem: ultrassonografia ou tomografia abdominal e radiografia de tórax, quando disponíveis.

Foram feitos hemogramas de 32 pacientes e em 1 paciente obteve-se apenas os valores de hematócrito e plaqueta, foi obtida contagem diferencial de 31 pacientes. Foi resgatado o menor e o maior valor de leucócitos por paciente (mínimo de 1.200 e máximo de 21.600). Dentre os menores valores 34,4% (11/32) tinham entre 2.000 e 4.000 e 12,5% (4/32) abaixo de 2.000, totalizando 46,9% com leucopenia; nenhum caso tinha menos de 1.000 leucócitos. Comparando os maiores valores de leucócitos, 81,2% (26/32) tinham contagem acima de 8.000, sendo 65,4% destes acima de 12.000. Houve desvio para esquerda em 61,3% (19/31), sendo descrita infecção bacteriana secundária em 19,3% (6/31).

Quanto à plaquetometria, 33,3% (11/33) tinham contagem de menos de 20.000, 36,4% (12/33) entre 20 e 50.000 plaquetas, 15,2% (5/33) entre 50.000 e 100.000, 3,0% (1/33) entre 100.000 e 150.000; 12,1% (4/33) não tinham alteração plaquetária.

Os valores de hematócrito (n=33) oscilaram de 30% a 62,2%. Para definir hemoconcentração, levou-se em conta faixa etária e sexo, havendo hemoconcentração em 39,4% (13/33). Segundo divisão por faixas, 42,4% (14/33) tinham valor de hematócrito até 40, 27,2% (9/33) entre 40 e 45, 12,1% (4/33) entre 45 a 50 e 15,1% (5/33) acima de 50.

Foi feita dosagem de bilirrubinas em 13 casos (37,1%), com resultado alterado em 61,5%; amilase foi dosada em 8 pacientes, alterada em 50,0%; CK foi realizada em 10 pacientes, alterada em 50,0%; Gama GT em 14 pacientes, alterada em 92,9%; lactato desidrogenase (LDH) em 3 pacientes, alterada em 100%.

Aminotransferases estavam aumentadas em 95,2% dos exames realizados (20/21) para transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e 80,9% (17/21) para transaminase glutâmico pirúvia (TGP). Dentre os pacientes com alteração, em 75% (n=15) os níveis eram menores de 500, 5,0% (n=1) entre 500 e 1000 e 20% (n=4) acima de 1000.

Exames de imagem foram realizados em 14 pacientes (40,0%), havendo derrame cavitário em 64,3% (n=9), dos seguintes tipos: pleural (n=4), pleural e pericárdico (n=1), ascite (n=3), pleural e ascite (n=1). A ultrassonografia abdominal foi feita em 8 pacientes (22,9%), mostrando espessamento da parede de vesícula biliar em 3 (37,5%).

Houve manifestações neurológicas em 3 pacientes: alteração de consciência nos 3; convulsão em 1; síndrome meníngea e hipotonia de membros inferiores em 1, sendo feita punção lombar neste último, que mostrou hiperproteinorraquia, sem outras alterações.

Foi evidenciada insuficiência renal não existente anteriormente em 9 pacientes (25,7%) e sangramento em 8 (5 com hemorragia digestiva, 2 com hematúria e 1 com metrorragia).

O critério de confirmação foi laboratorial em 88,6% dos casos (n=31) e clínico epidemiológico em 11,4% (n=4). Dentre os exames específicos destacou-se IgM positiva em 62,9% dos casos (n=22), seguida de NS1 positivo em 45,7% (n=16) e PCR em 28,6% (n=10), todos com identificação de Den4. Não houve exame específico em líquido ou tecidos, apenas em soro/sangue.

A classificação final dos casos foi: Dengue com complicações em 65,7% dos casos (n=23), Síndrome de choque da dengue (SCD) em 25,7% (n=9) e Febre hemorrágica da dengue em 8,6% (n=3). Em 42,8% dos casos não constava dengue na Declaração de óbito, sendo feita mudança da causa básica após discussão e encerramento dos casos.

Utilizando a nova classificação de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2013, 88,6% dos casos (n=31) seriam encerrados como dengue grave, 8,6% (n=3) como dengue com sinais de alarme e 1 caso não classificável por ter ocorrido em domicílio e não ter informações para encerramento.

DISCUSSÃO

A taxa de incidência de dengue no MRJ em 2012 caracterizou situação epidêmica, com taxa de letalidade geral baixa (0,027%), compatível com a doença, que se caracteriza por grande morbidade e baixa mortalidade. A taxa de letalidade das formas graves (6,9%) esteve acima daquela proposta pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS) (1%) e provavelmente se deve à subclassificação das formas graves, por dificuldade de informações sobre exames, seja por sua não realização ou por registro inadequado. A classificação de gravidade da dengue foi recentemente revista, para qualificar tanto o manejo clínico (2009), quanto o encerramento epidemiológico dos casos (2012), aproximando estas duas áreas e aumentando a sensibilidade para detecção de formas graves⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A proporção de gênero entre os óbitos foi equilibrada (51,4% sexo masculino), mas, considerando a proporção entre os casos (45,7% sexo masculino), a mortalidade foi ligeiramente maior entre homens, o que difere da descrição de outros autores, onde as mulheres apresentam maior risco de óbito⁽¹³⁾.

Divergindo de outros estudos, onde crianças e jovens apresentaram maior gravidade^(13,14), as maiores taxas de letalidade ocorreram entre idosos, demonstrando maior vulnerabilidade deste grupo, associada à presença de comorbidades (destacando-se hi-

perensão arterial sistêmica (HAS) e cardiopatias, reforçando a importância do manejo clínico de dengue, também nessas condições.

Com relação à raça/cor a relação percentual entre os óbitos e na distribuição da população foi de 48,6%/51,3% para brancos, 31,4%/36,7% para pardos e 20%/11,2% para pretos, mostrando maior risco de morte para a raça/cor preta. Essa análise foi limitada pela incompletude da informação raça/cor entre os casos notificados.

Os tempos médios para internação e óbito foram concordantes com o descrito na literatura^(13,14), reforçando a necessidade de maior atenção na transição da fase febril para a fase crítica (entre 4 a 7 dias da doença). Complicações hepáticas e neurológicas costumam ser um pouco mais tardias⁽²⁻⁴⁾, com o pico de alteração das aminotransferases no 9º dia de doença⁽¹⁵⁾.

Para os valores de leucócitos prevaleceu leucocitose em algum momento da evolução (81,2%), apesar de leucopenia ter sido observada em 46,9% dos exames realizados. A frequência de infecção bacteriana secundária (19,3%) foi inferior ao desvio para esquerda (61,3%) na diferencial leucocitária (percentual de formas de bastão), sugerindo que essas alterações ocorrem pela própria infecção viral, principalmente nas formas graves, como relatado por outros autores^(16,17). Assim, a ocorrência de leucocitose na suspeita de dengue, além de não permitir descartar este diagnóstico, sugere risco de agravamento. A plaquetopenia, classicamente relacionada à fase crítica da doença^(14,16-18) e observada em 87,9% dos casos (abaixo de 20.000 em um terço deles), demonstrou a importante ação dos mecanismos imunológicos desencadeados pela dengue na destruição das plaquetas⁽¹⁹⁾. A hemococoncentração não foi expressiva (39,4%), sendo a SCD identificada em 17,1%. Além das limitações inerentes à antiga classificação de dengue (utilizada em 2012), outras complicações, como disfunção hepática (aminotransferases acima de 1500 pela nova classificação – que ocorreu em 4 pacientes), alteração neurológica (em 3 pacientes) e sangramento digestivo (em 5 pacientes) podem ter contribuído para o desfecho letal.

Foi digno de nota a importante alteração de bilirrubinas (61,5%), CK (50,0%), Gama-GT (92,9%) e LDH (100%), porém como estes exames foram pouco realizados (37,1%, 28,5% e 8,5% respectivamente), as alterações podem estar relacionadas a manifestações clínicas sugestivas de comprometimento hepático e muscular.

A alta frequência de alteração de aminotransferases (95,2%) pode sugerir que esses exames foram realizados principalmente nos quadros sugestivos de lesão hepática. Alterações leves a moderadas de aminotransferases são vistas em 80 a 90% dos casos^(2,20), porém, alteração hepática importante, por ativação do fator de transcrição, levando à morte celular por apoptose, é descrita nos casos graves⁽²¹⁾. Em 4 casos (11,4%) foi evidenciada disfunção hepática com hepatite fulminante e óbito. O aumento das aminotransferases pode estar relacionado à gravidade e foi sugerido como um marcador precoce de gravidade da doença⁽¹⁵⁾.

A alta frequência de derrames cavitários (64,3%) encontrada está em concordância com outros relatos, porém o espessamento de parede da vesícula biliar (37,5%) foi menor que o descrito por outros autores; o uso de métodos de imagem tem sido sugerido para predição de formas graves, evidenciando tanto derrames

quanto alteração de vesícula biliar^(9,22,23). Esses achados devem reforçar a hipótese de dengue nos casos com dor abdominal severa (sinal de alarme), não estando indicada intervenção cirúrgica, uma vez que pode haver diagnóstico equivocado de colecistite alitiásica ou de abdômen agudo.

Manifestações neurológicas na dengue são extremamente variáveis (mono e polineuropatia, mielite transversa, encefalite, meningite entre outros)^(4,15) cuja frequência não está clara^(5,24). Encefalopatias e encefalites são as complicações mais frequentes, variando de 0,5 a 6,2%⁽²⁴⁾. Dentre os 3 casos com manifestações neurológicas deste estudo, apenas um realizou exame de líquido, com hiperproteinorraquia e celularidade normal⁽⁵⁾, sendo o paciente diagnosticado com polineuropatia. Um caso que apresentou convulsão e sonolência cursou também com falência hepática, que pode ter sido a causa das manifestações neurológicas (encefalopatia hepática).

Nos casos com insuficiência renal (25,7%) prevaleceu o diagnóstico final de SCD (n=5), sendo os outros casos encerrados como dengue com complicação (3 com falência hepática e 1 com disfunção cardiorrespiratória). O mecanismo de comprometimento renal provavelmente ocorreu por necrose tubular aguda, apesar de haver relatos de falência renal também por rabiomiose e outros mecanismos⁽¹⁵⁾.

Fenômenos hemorrágicos não foram expressivos, predominando a hemorragia digestiva dentre os sangramentos, como referido por outros autores⁽¹³⁾.

Não houve evidência de dano cardíaco (miocardite, pericardite), comprometimento pulmonar, pancreático ou outras complicações mais raras.

A alta proporção de confirmação laboratorial destes casos foi possível por coleta de material durante internação ou *post-mortem*, recomendada e cobrada intensamente. Garantir material para diagnóstico etiológico de síndrome febril grave é mandatório.

CONCLUSÃO

A evitabilidade dos óbitos por dengue é amplamente descrita e indiscutível, principalmente naqueles que ocorrem diretamente por choque, apesar de percebermos que entre idosos a dengue vem descompensar de forma decisiva outras doenças pré-existentes. Diante do avanço mundial desta doença e até que esteja disponível a prevenção por imunização, o desafio é manter fóruns de educação permanente em seu manejo clínico, incluindo a busca da estabilidade de outras patologias e medicamentos utilizados previamente.

REFERÊNCIAS

- Assir MZ, Jawa A, Ahmed HI. Expanded dengue syndrome: subacute thyroiditis and intracerebral hemorrhage. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:240.
- Bowman S, Salgado C, DeWaay DJ. Dengue fever presenting with hepatitis. *Am J Med Sci.* 2012;344(4):335-6.
- Sedhain A, Adhikari S, Regmi S, Chaudhari SK, Shah M, Shrestha B. Fulminant hepatic failure due to dengue. *Kathmandu Univ med J (KUMJ).* 2011;9(34):73-5.
- Ratnayake EC, Shivanthan C, Wijesiriwardena BC. Diaphragmatic paralysis: a rare consequence of dengue fever. *BMC Infect Dis.* 2012;12:46.
- Goswami RP, Mukherjee A, Biswas T, Karmakar PS, Ghosh A. Two cases of dengue meningitis: a rare first presentation. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(2):208-11.
- Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdman EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(11):3322-6.
- Bhaskar E, Moorthy S. Spontaneous splenic rupture in dengue fever with non-fatal outcome in an adult. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(4):369-72.
- Simadibrata, M. Acute pancreatitis in dengue hemorrhagic fever. *Acta Med Indones.* 2012;44(1):57-61.
- Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1641.
- Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health.* 2011;16(8):936-48.
- Barniol J, Gaczowski R, Barbato E, Cunha RV, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):106.
- Bandyopadhyay S, Lum L, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* 2006;11(8):1238-55.
- Sam SS, Omar SF, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2194.
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-32. Comment in: *N Engl J Med.* 2012; 367(2):180; author reply 181; *N Engl J Med.* 2012;367(2):180-1; author reply 181.
- Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health.* 2007;12(9):1087-95.
- Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr.* 2013;(2013):845876.
- Vita WP, Araujo NC, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2009;7(1):11-4.
- Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;(195):1089-96.
- Torres EM. Dengue. Tradução: Rogério Dias. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
- Subramanian V, Shenoy S, Joseph AJ. Dengue hemorrhagic fever and fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci.* 2005;50(6):1146-7.
- Marianneau P, Cardona A, Edelman L, Deubel V, Desprès P. Dengue virus replication in human hepatoma cells activates NF-kappaB which in turn induces apoptotic cell death. *J Virol.* 1997;71(4):3244-9.
- Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998;28(1):1-4.
- Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(6):e2277.
- Murthy J. Neurological complications of dengue infection. *Neurol India.* 2010;58(4):581-4.

Analysis of pulmonary manifestations in patients infected with *Plasmodium vivax*

Análise das manifestações pulmonares em pacientes infectados por Plasmodium vivax

Maria Deise de Oliveira Ohnishi¹, José Antônio Cordero da Silva¹, Nathalya Botelho Brito¹, Renyer dos Santos Gonçalves¹, Ricardo Miranda de Brito Costa¹, Ingrid Correa da Silva¹

Recebido do Instituto Evandro Chagas e Hospital Universitário João de Barros Barreto.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate pulmonary manifestations in patients infected with *Plasmodium vivax*. **METHODS:** This was a cross-sectional, retrospective study of 50 patients diagnosed in 2006 to 2008 with vivax malaria at the Evandro Chagas Institute and referred to the University Hospital João de Barros Barreto to examine the pulmonary manifestations. **RESULTS:** 72% of the patients were men, 28% were 21 to 30 years of age, 30% had parasitaemia 50 to 2000 p/mm³, 88%, 94% and 92% of the patients presented respectively with fever, chills and headache respectively, 56% of the patients had cough, 62% felt breathlessness, 28% presented dyspnea and 86% experienced chest pain. **CONCLUSION:** The majority of patients surveyed had parasitaemia in the range 50 to 2000 p/mm³. The classic triad fever, chills and headache was present in most patients. Among pulmonary manifestations, cough, chest pain and shortness of breath were reported by the majority of patients.

Keywords: Malaria, vivax/complications; *Plasmodium vivax*; Lung/physiopathology; Parasitemia

RESUMO

OBJETIVO: Analisar as manifestações pulmonares em pacientes infectados por *Plasmodium vivax*. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado por meio da análise de 50 prontuários de pacientes diagnosticados com malária vivax entre 2006 a 2008, no Instituto Evandro Chagas, e encaminhados para o Hospital Universitário João de Barros Barreto para análise das manifestações pulmonares. **RESULTADOS:** Observou-se que 72%

dos pacientes eram homens, 28% possuíam de 21 a 30 anos de idade, 30% apresentaram parasitemia de 50 a 2000 p/mm³. Entre as manifestações clínicas, 88%, 94% e 92% dos pacientes apresentaram, respectivamente, febre, calafrio e cefaleia, 56% apresentaram tosse, 62% sentiram falta de ar, 28% dispneia e 86% dor torácica. **CONCLUSÃO:** A maioria dos pacientes pesquisados apresentou parasitemia no intervalo de 50 a 2000 p/mm³. A tríade clássica da malária esteve presente na maioria, já dentre as manifestações pulmonares pesquisadas, a tosse, a dor torácica e a falta de ar corresponderam aos sintomas mais relatados pelos pacientes.

Descritores: Malária vivax/complicações; *Plasmodium vivax*; Pulmão/fisiopatologia; Parasitemia

INTRODUCTION

Malaria is a disease that can lead to death if the patient is not treated promptly and effectively. The main symptoms are fever, chills, headache and sweating, while others symptoms such as dizziness, asthenia, myalgia, cutaneous-mucosal pallor, signs of dehydration, nausea, vomiting, epigastric pain and/or abdominal pain, diarrhea, dry cough, dyspnea, tachycardia, jaundice, hepatomegaly and splenomegaly are detected with some variability⁽¹⁻³⁾.

The assumption that the *Plasmodium vivax* is only responsible for “benign or uncomplicated” malaria compared with *Plasmodium falciparum*, which is responsible for severe malaria and death, is not necessarily true. Recent reports have shown that this is not always the case, once pulmonary impairment is a serious presentation of vivax malaria⁽⁴⁻⁷⁾.

Severe pulmonary manifestations of vivax malaria have been reported, including acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS)⁽⁸⁻¹¹⁾. A benign form of pulmonary involvement in vivax malaria has been reported which may present with mild respiratory discomfort, pleural effusion, interstitial edema or lobar consolidation. It is often undiagnosed or unrecognized as part of the clinical and radiological diagnosis of malaria and is probably much more common⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Reports of acute lung injury and ARDS related to mono-infection with *P. vivax* have increased, especially in the last decade^(12,16). The pathophysiology of pulmonary malaria is not well understood. Similarly, changes in pulmonary function have

1. Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brazil.

Received on: 12/03/2014 – Accepted on: 14/04/2014

Conflict of interest: none.

Correspondence address:

José Antônio Cordero da Silva
Avenida Governador José Malcher, 1.343, Apto. 1.300 – Nazaré
CEP: 66060-230 – Belém, PA, Brazil
Phone: +55 (91) 9941-6842 / 3225-2051
E-mail: corderobel4@gmail.com

not been defined⁽¹⁷⁾. Given this knowledge gap, we have analyzed the pulmonary manifestations in patients infected with *P. vivax*.

METHODS

This study was conducted in compliance with the precepts of the Declaration of Helsinki and the Nuremberg Code, and the Standards for Research involving Human Subjects (Res. CNS 196/96) of the National Health Board. The project was approved by the review board of the Evandro Chagas Institute (ECI), authorized by the Head of the University Hospital João de Barros Barreto (HUJBB). All study participants gave informed, written consent.

Fifty patients were recruited for this cross-sectional study. Patients diagnosed with vivax malaria at the ECI were referred within 24 hours of presentation to clinic of Pneumology at the HUJBB. Study participants were interviewed using a standardized questionnaire developed by the authors.

The study included patients of all sexes and ages attending the ECI.

Data were analysed using Excel 2007 and BioStat 5.0.

RESULTS

In this study, 72% of the patients were men, 28% were 21 to 30 years of age, 30% had parasitaemia 50 to 2000 p/mm³. Table 1 shows the parasitaemia found in patients referred to HUJBB was mostly within the range of 50 to 2,000p/mm³.

Table 2 shows that 88%, 94% and 92% of the patients presented respectively with fever, chills and headache - the classic triad. It also shows that 56% of the patients had cough, 62% felt breathlessness, 28% had dyspnea and 86% experienced chest pain.

DISCUSSION

We found that cough was present in 28 of our 50 patients (56%) and that it was the third most common symptom among respiratory symptoms. Anstey et al.⁽¹⁷⁾ found a similar percentage of cough among his patients, with 59%, however, in their research, it was the most common pulmonary manifestation.

Table 1. Parasitaemia of patients referred to the University Hospital João de Barros Barreto in the years 2006 to 2008

Parasitaemia (p/mm ³)	n (%)
50-2,000	15 (30)
2,001-4,000	9 (18)
4,001-6,000	4 (8)
6,001-8,000	8 (16)
8,001-10,000	5 (10)
10,001-40,000	9 (18)
Total	50 (100)

Source: research protocol.

Table 2. Symptoms of malaria in patients referred to the University Hospital João de Barros Barreto in the years 2006 to 2008

Symptoms	Presence (n=50) n (%)
Classic triad	
Fever	44 (88)
Chills	47 (94)
Headache	46 (92)
Pulmonary symptoms	
Cough	28 (56)
Breathlessness	31 (62)
Dyspnea	14 (28)
Chest pain	43 (86)

Source: research protocol.

Breathlessness was the second most common pulmonary manifestation found in 62% of the surveyed patients. It is a common symptom in many lung diseases, even though the pathophysiological changes in respiratory *P. vivax* malaria remain unknown.

The frequency of dyspnea (28%) and chest pain (86%) are of similar frequency to those found by Botelho et al.⁽¹⁸⁾ in two case reports on falciparum malaria. This fact partly justifies such a proposition, given that such symptoms are relative expressions in similar disease cases^(19,20).

The respiratory rate of most of the patients (60%) remained in the normal range in contrast to the patients described by Boulos et al.⁽²¹⁾, which stated that an increased respiratory rate is a pulmonary manifestation in falciparum malaria. This disparity may be explained by differences in clinical manifestations of vivax and falciparum malaria, since falciparum malaria is, generally, much more aggressive, composing cases compromising much the health of the infected patient⁽²²⁾.

CONCLUSION

The frequency of pulmonary manifestations in vivax malaria was substantial and the most common symptoms observed were chest pain, breathlessness and cough. The respiratory frequency was in the normal range in the majority of patients surveyed. More research will be needed to understand the pathophysiological mechanisms of malaria.

REFERENCES

1. Silva IB, Ventura AM, Pinto AY, Santos SE, Junqueira MI, Souza JM. Malária vivax e vasculite: caso com óbito. In: XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Aracaju; 2004. p.275.
2. Silva IB. Malária vivax: manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas com o fator de necrose tumoral alfa [tese]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2004. 128 p.
3. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. Crit Care. 2003;7(4):315-23.
4. Souza JM, Couto AA, Silva EB, Abdon NP, Silva RS. Malária. In: Queiroz-de-Leão RN, editor. Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico. Belém: CEJUP; 1997. p. 645-69.

5. Ferreira MS. Malária: patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.1292-302.
6. Karunaweera ND, Carter R, Grau E, Mendis KN. Demonstration of antidiarrhoeal immunity to *Plasmodium vivax* in Sri Lanka using a quantitative method to assess clinical disease. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1998[cited 2014 Aug 6];58(2):204-10. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/58/2/204.long>
7. Krogstad DJ. Malaria: plasmodium species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2415-27.
8. Alexandre M, Lacerda M, Arcanjo AR, Braga W, Alecrim W, Alecrim MG. Estudo clínico e epidemiológico dos casos graves de malária *vivax* em pacientes atendidos na fundação de medicina tropical do Amazonas. In: XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Florianópolis (SC); 2005. p. 303.
9. Heddi A. Malaria pathogenesis: a jigsaw with an increasing number of pieces. Int J Parasitol. 2002;32(13):1587-98.
10. Mackintosh CL, Beeson JG, Marsh K. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. Trends Parasitol. 2004;20(12): 597-603.
11. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. Am J Trop Med Hyg. 2001; 64(1-2 Suppl):97-106.
12. Hovette P, Camara P, Burgel PR, Mbaye PS, Sane M, Klotz F. [Pulmonary manifestations associated with malaria]. Rev Pneumol Clin. 1998;54(6):340-5. French.
13. Price L, Planche T, Rayner C, Krishna S. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria: case report and review of the literature. Roy Soc Trop Med Hyg. 2007;101(7):655-9.
14. Martins VF, Ramos Filho CF, Trade-Santos GC. Doenças febris: malária. In: Schechter M, Marangoni DV. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 182-96.
15. Silva IB, Ventura AM, Pinto AY, Castro JA, Araujo JR, Silva Filho MG, et al. Malária *vivax* grave com edema pulmonar não-cardiogênico. In: XXXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Belém (PA); 2003. p. 273.
16. Saleri N, Gulletta M, Matteelli A, Caligaris S, Tomasoni LR, Antonini B, et al. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria in traveler returning from Venezuela. J Travel Med. 2006;13(2):112-3. Comment in: J Travel Med. 2006;13(5):325-6; author reply 326.
17. Anstey NM, Jacups TC, Cain T, Pearson T, Ziesing PJ, Fisher DA, et al. Pulmonary manifestations of uncomplicated *falciparum* and *vivax* malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. J Infect Dis. 2002;185(9):1326-34.
18. Botelho C, Barbosa LS, Ribeiro CL, Pinto GR. Manifestações pulmonares da malária por *plasmodium falciparum* – a propósito de dois casos. J Bras Pneumol. 1985;11(4):202-5.
19. Couto RD, Latorre MR, Santi SM, Natal D. Malaria autóctone notificada no estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(1):52-8.
20. Fernandez JA, Osorio L, Murillo O, Escobar H, Bustamante P, Agudelo H, et al. Caracterización de la mortalidad por malaria em el Valle del Cauca, 2005-2006. Biomédica [Internet]. 2009 [cited 2014 Aug 6];29:582-90. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/843/84312220012.pdf>
21. Boulos M, Costa JM, Tosta CE. Comprometimento pulmonar na malária. Rev Inst Med Trop [Internet]. 1993[cited 2014 Aug 6]; 35(1):93-102. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v35n1/a14v35n1.pdf>
22. Queiroz-de-Leão RN, editor. Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico. Belém: CEJUP; 1997.

Unmeasured anions as predictors of mortality in medical intensive care unit

Ânions não mensuráveis podem prever mortalidade em unidade de terapia intensiva clínica

Bruna Paola Murino Rafacho¹, Marcos Ferreira Minicucci¹, Paula Schmidt Azevedo¹, Polyanne Cristine Garcia¹, Kurt Schnitz¹, Bertha Furlan Polegato¹, Marina Politi Okoshi¹, Suzana Erico Tanni¹, Luiz Shiguero Matsubara¹, Leonardo Antonio Mamede Zornoff¹, Sergio Alberto Rupp de Paiva¹

Received from Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP, Brazil.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The present study aimed to evaluate the utility of variables that represent unmeasured anions (anion gap, anion gap corrected for albumin, anion gap corrected for albumin and lactate, base excess and modified base excess) to predict mortality in medical intensive care unit patients. **METHODS:** This prospective study included 156 consecutive patients admitted to a medical intensive care unit in a Medical school hospital between August 2006 and June 2007. Serum levels of potassium, sodium, chloride, C-reactive protein, albumin, and lactate were measured. Variables that represent unmeasured anions and APACHE II score were calculated. **RESULTS:** Among the studied patients, 60.9% were male, and mean age was 59.2±17.2 years. Mortality rate was 31.4%. Spearman's test showed correlation among unmeasured anions and lactate. Comparison between survivors and non-survivors showed differences in length of intensive care unit stay, APACHE II score, albumin, C-reactive protein, lactate, anion gap corrected for albumin, base excess, and modified base excess. Anion gap corrected for albumin, base excess, and modified base excess are predictors of medical intensive care unit mortality; however, their areas under the ROC curves are smaller than APACHE

II score and C-reactive protein. **CONCLUSION:** Variables that estimate unmeasured anions, such as anion gap corrected for albumin, base excess, and modified base excess, can be used to predict mortality in medical intensive care unit patients.

Keywords: Acidosis; Acid-base equilibrium; C-reactive protein; APACHE; Critical care; Intensive Care Units; Mortality

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: O presente estudo teve como objetivo avaliar a utilidade de variáveis que representam ânions não mensuráveis (ânion gap, ânion gap corrigido para a albumina, ânion gap corrigido para a albumina e lactato, excesso de base e excesso de base modificado) para prever a mortalidade em pacientes de unidade de terapia intensiva. **MÉTODOS:** Foram incluídos 156 pacientes consecutivos admitidos na unidade de terapia intensiva em um hospital escola de Medicina entre agosto de 2006 e junho de 2007. Os níveis séricos de potássio, sódio, cloreto, proteína C-reativa, albumina e lactato foram medidos. Foram calculadas variáveis que representaram os ânions não mensuráveis e APACHE II. **RESULTADOS:** Entre os pacientes estudados, 60,9% eram do sexo masculino, e a idade média foi de 59,2±17,2 anos. A taxa de mortalidade foi de 31,4%. O teste de Spearman mostrou correlação entre ânions não mensuráveis e lactato. A comparação entre sobreviventes e não sobreviventes mostrou diferenças no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, APACHE II, albumina, proteína C-reativa, lactato, ânion gap corrigido para a albumina, excesso de base e excesso de base modificado. Ânion gap corrigido para a albumina, excesso de base e excesso de base modificado foram preditores de mortalidade na unidade de terapia intensiva médica, mas as áreas sob as curvas ROC foram menores do que o escore APACHE II e a proteína C-reativa. **CONCLUSÃO:** Variáveis que estimam ânions não mensuráveis, como o ânion gap corrigido para a albumina, o excesso de base e o excesso de base modificado, podem ser usados para prever a mortalidade em pacientes em unidade de terapia intensiva clínica.

Descritores: Acidose; Equilíbrio ácido-base; Proteína C-reativa; APACHE; Cuidados críticos; Unidades de Terapia Intensiva; Mortalidade

1. Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP, Brazil.

Received on: May 25, 2014 – Accepted on: August, 1st, 2014
Conflict of interest: none.

Funding sources: The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)

Correspondence address:

Marcos Ferreira Minicucci
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Rubião Junior, s/n
Zip Code: 18618-000 – Botucatu, SP, Brazil
E-mail: minicucci@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUCTION

Acid-base equilibrium disorders are common in the critically ill⁽¹⁾. In particular, metabolic acidosis is a significant marker of poor outcomes⁽²⁾. Lactic acidosis is one of the most important causes of metabolic acidosis due to frequency of shock and hypoxia in the intensive care unit (ICU)⁽³⁾.

Metabolic acidosis is not easily determined in routine clinical practice. Nevertheless, it is possible to estimate metabolic acidosis by the Henderson-Hasselbalch and Stewart approaches. Henderson-Hasselbalch is the traditional way to predict metabolic acidosis, and the Stewart approach is limited by having many variables that are not practical to measure on a daily basis⁽⁴⁾.

With the intention of facilitating the estimated diagnosis of acidosis, some investigators suggested improving the anion gap (AG) accuracy by correcting it for albumin (AG alb), and for albumin and lactate (AG alb+lact); and the accuracy of base excess (BE) by modifying it for sodium, chloride, and albumin (BEm)^(4,6). All these approaches can be used to estimate unmeasured anions.

Unmeasured anions are negatively charged compounds that interfere with the relationship between pH, bicarbonate and carbon dioxide tension. Many diseases and interventions are associated with unmeasured anions elevation. Sepsis, hepatic dysfunction, shock, renal failure, balanced fluids used in cardiopulmonary bypass and colloids containing gelatin are some examples⁽⁷⁻¹¹⁾. Although the presence of unmeasured anions is frequent in critically ill patients, few studies addressed their chemical nature and significance⁽¹²⁾.

Recently, some authors started to address the potential utility for unmeasured anions in predicting mortality in different clinical situations. However, the clinical relevance of detecting approaches that estimate unmeasured anions is unclear, and their correlation with elevated mortality and poor outcomes remains incompletely defined in critically ill patients.

The present study aimed to evaluate the utility of some variables that represent unmeasured anions to predict mortality in critical ill patients, including those without acidosis.

METHODS

Subjects

The present study included 156 consecutive patients admitted to a medical ICU in a Medical school hospital, between August 2006 and June 2007. The hospital's Research Ethics Committee approved the study protocol.

Demographic data and Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) score were recorded on the day of ICU admission. Arterial blood samples were collected at the time of ICU admission. Biochemical and blood gas analyses were performed. Total serum levels of potassium, sodium, chloride, C-reactive protein (CRP), and albumin were measured using the dry chemistry method (Ortho-Clinical Diagnostics VITROS 950°, Johnson & Johnson). The pH, partial pressure of carbon dioxide (PCO₂), oxygen pressure (PO₂) and lactate were also measured (Roche OMNI® S Blood Gas Analyzer). Lactate was determined with pirolusite/carbon and Ag-Ag/Cl electrode.

Unmeasured anions determination

The AG was defined as $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$. Corrected AG to compensate for abnormal albumin and lactate was also calculated. AG alb was determined according to $AG\ alb = AG + 0.25 \times (40 - [albumin])$, and AG alb+lact was calculated as $AG\ alb+lact = AG + 0.25 \times (40 - [albumin]) - [lactate]$. BE modified for unmeasured anions (BEm) was defined as $BEm = BE - [modified\ Na^+] - [modified\ Cl^-] - [modified\ albumin]$. Modified $Na^+ = 0.3 \times ([Na^+] - 140)$, modified $Cl^- = 102 - ([Cl^-] \times 140 / [Na^+])$, and modified albumin $= 0.34 \times (45 - [albumin])$. In these equations, potassium, sodium, chloride and bicarbonate ionic concentrations are in mmol/L, lactate concentration is in mmol/L, and albumin concentration in g/L.

Statistical analysis

Mean \pm standard deviation or medians (lower quartile, upper quartile) for continuous variables were calculated and for comparison of two groups according to mortality. Student's *t* test for normal or Mann-Whitney for non-normal distribution was employed. Percentage was calculated for categorical variables, and chi-square test was performed to compare proportions and test collinearity among our variables.

Spearman's test was conducted to study correlations between continuous variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were obtained to predict mortality and determine cutoff values. Multivariate logistic regression analysis for outcome prediction was not considered due to collinearity among our variables. Significance level was set at $p \leq 0.05$. Statistical analysis was accomplished with SigmaStat for Windows v 3.5 (Systat Software Inc) and MedCalc (7.2).

RESULTS

During the present study 156 patients (60.9% males) were admitted to the ICU, and their characteristics are shown in Table 1. Mean age was 59.2 ± 17.2 years. Mean APACHE II score was 17.1 ± 8.3 and median length of ICU stay was 4.0 (2.0-7.0) days. Mortality rate was 31.4%. The reasons for their admission were septic shock for 23.7%, respiratory failure/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 23.7%, acute coronary syndrome/hypertensive crisis for 23.7%, gastrointestinal hemorrhage/pancreatitis/hepatic encephalopathy for 10.9%, diabetic ketoacidosis for 3.8%, post-cardiac arrest for 3.2%, drug overdose for 1.9% and miscellaneous for 9.1% (Table 2).

Comparison between survivors and non-survivors showed significant differences in length of ICU stay, APACHE II score, serum albumin, serum CRP, serum lactate concentration, AG alb, BE, and BEm (Table 3).

Areas under the ROC curves were constructed for mortality prediction and cutoff values were determined (Table 4). Lactate concentrations, APACHE II score, CRP concentrations, AG alb, BE and BEm were predictors of ICU mortality in this univariate model.

DISCUSSION

The present study assessed the utility of variables that estimate unmeasured anions to predict mortality in medical

Table 1. Demographic and laboratory characteristics of the 156 patients

Demographic and laboratory characteristics	
Age, years	59.2 (17.2)
Sex; M: F	95 : 61
APACHE II score	17.1±8.3
ICU stay, days	4 (2.0 -7.0)
Mortality rate, n	49 (31.4%)
Albumin, g/dL	27.8 (8.0)
CRP, mg/L	66 (25.5-90.0)
Lactate, mmol/L	2.0 (1.5-3.2)
Bicarbonate, mmol/L	20.7 (16.0-23.8)
Sodium, mmol/L	138 (133.7-141)
Potassium, mmol/L	4.1 (3.6-4.6)
Chloride, mmol/L	104 (100-109)
AG, mmol/L	17.1 (13.1-20.7)
AG alb, mmol/L	19.8 (16.0-24.3)
AG alb+lac, mmol/L	16.8 (14.0-21.2)
BE, mmol/L	-3.1 (-7.6-0.1)
BEM; mmol/L	-4.8 (-9.4 - -0.3)

Mean ± standard deviation, median, (quartile 1 - quartile 3). M: male; F: female; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ICU: Intensive Care Unit; CRP: C-reactive protein; AG: anion gap; AG alb: albumin corrected anion gap; AG alb+lac: albumin and lactate corrected anion gap; BE: base excess; BEM: excess base corrected for unmeasured anions.

Table 2. Reason for intensive care unit admissions

Admission diagnoses	Number (n=156) n (%)
Septic shock	37 (23.7)
Respiratory failure/chronic obstructive pulmonary disease	37 (23.7)
Acute coronary syndrome/hypertensive crisis	37 (23.7)
Gastrointestinal hemorrhage/pancreatitis/hepatic encephalopathy	17 (10.9)
Diabetic ketoacidosis	6 (3.8)
Post-cardiac arrest	5 (3.2)
Drug overdose	3 (1.9)
Miscellaneous	14 (9.1)

ICU patients. In our data, variables that estimate unmeasured anions such as AG alb, BE and BEM were predictors of medical ICU mortality.

Metabolic acidosis can be predicted by Henderson-Hasselbalch and Stewart approaches. Henderson-Hasselbalch is the traditional way to predict metabolic acidosis. Analysis of blood gas and serum electrolytes permits the Henderson-Hasselbalch approach that describes the relationship between pH, bicarbonate and carbon dioxide tension (PaCO_2)⁽¹³⁾. These measures associated with AG and BE calculations reveal the metabolic status of acid-base equilibrium. This method predicts the quantity of lactic acids, ketoacids and sulfuric acids, by the increase in unmeasured anions. Despite this, the Henderson-

Hasselbalch method is unable to quantify metabolic acidosis correctly because bicarbonate may be falsely elevated in hypoalbuminemic patients and BE might also be affected by albumin and electrolytes^(4,6,13,14).

The Stewart approach is an elegant method to predict metabolic acidosis. This approach involves the strong ion gap (SIG) calculation. The SIG is the difference between apparent strong ion difference (SIDa) and effective strong ion difference (SIdE). SIDa involves the difference between strong cations and strong anions, and SIdE takes into account weak acids like albumin, phosphate and CO_2 . However, it is limited because many variables are not practical to measure on a daily basis⁽⁴⁾. Dubin et al., showed in a university-affiliated ICU hospital that diagnostic performance of Stewart approach exceeded that of bicarbonate and BE, but when AG alb was included in analysis, the Stewart approach did not offer any diagnostic or prognostic advantages⁽¹⁵⁾. Despite that, previous studies showed that SIG seems to have the best correlation with lactate concentrations⁽³⁻⁵⁾.

Recently, some authors started to address the potential utility for unmeasured anions in predicting mortality. In fact, Rocktaeschel et al., found that AG, AG alb, BEM, and SIG predict hospital mortality⁽³⁾. In other study SIG was the most strongly predictive of mortality following vascular trauma⁽¹⁶⁾. Likewise, in pediatric ICU, Balasubramanian et al. compared AG alb, BEM, SIG and lactate, and found that BEM predicts mortality better than the other unmeasured anions⁽⁶⁾. Antonini et al. showed that metabolic acidosis by unmeasured anions is a clinically relevant phenomenon, which is correlated with mortality⁽¹⁷⁾. Abramowitz et al. described AG alterations in kidney disease is associated with mortality⁽¹⁸⁾. On the other hand, Cusack et al. in a mixed medical and surgical ICU found no prognostic value for SIG⁽¹⁹⁾.

In our data, AG alb, BE, and BEM were associated with mortality prediction in univariate analysis. Interestingly, areas under the ROC curves for these variables were higher than for lactate. One reason could be that lactate level is not always associated with microcirculation perfusion impairment, although it is one of the most important causes of metabolic acidosis and a marker of poor outcomes in critically ill patients^(2,3,20). These findings reinforce the importance of other unmeasured anions in outcome prediction.

It should be pointed out that, in our data, all patients were studied at ICU admission, and colloid solutions such as albumin and gelatin were not used for intravenous resuscitation or maintenance. This is a crucial point to be considered, since the study from Himpe et al., showed that succinylated gelatin in colloid solutions was acidifying and increased the concentration of unmeasured anions⁽¹¹⁾.

Many studies highlighted the presence of unmeasured anions in critically ill patients, but only few have attempted to address their chemical nature. Organic acids, amino acids, intermediates of the tricarboxylic acid cycle and uric acid might explain part of SIG because most of them are negatively charged at physiologic pH. However, Moviat et al., showed that amino acids, uric acids and organic acids together accounted for only 7.9% of SIG in ICU patients with metabolic acidosis⁽¹²⁾. CRP is another protein that could increase unmeasured anions concentration.

Table 3. Comparisons between survivors and non-survivors

	Survivors (107)	Non-survivors (49)	p-value
Age, years	58.5 (18.3)	60.8 (14.4)	0.427
Male, n (%)	61 (57.0)	34 (69.4)	0.196
APACHE II score	14 (7)	22 (9)	<0.001
ICU stay, days	3.0 (2.0, 6.0)	6.0 (2.0, 8.0)	0.028
Albumin, g/dL	29.3 (7.5)	24.7 (8.3)	<0.001
CRP, mg/L	46(19-83)	87 (64-224)	<0.001
Lactate, mmol/L	1.8 (1.3-2.9)	2.4 (1.8-4.5)	0.003
Bicarbonate, mmol/L	21.5 (17.4-23.9)	18.5 (13.7-23.6)	0.070
Sodium, mmol/L	137.0 (133.2-140.0)	139.0 (133.7-143.0)	0.076
Potassium, mmol/L	4.1 (3.5-4.5)	4.1 (3.7-5.2)	0.346
Chloride, mmol/L	104.0 (98.2-108.7)	105.0 (101.0-111.0)	0.074
AG, mmol/L	16.9 (12.7-20.4)	17.9 (14.5-23.6)	0.057
AG alb, mmol/L	18.7 (15.3-23.0)	21.7 (18.3-26.9)	0.005
AG alb+lac, mmol/L	16.5 (12.9-21.0)	17.9 (15.8-22.5)	0.068
BE, mmol/L	-2.1 (-6.1-0.3)	-5.6 (-11.3 - -1.3)	0.004
BEm, mmol/L	-3.5 (-7.7-0.6)	-7.6 (-11.8 - -3.8)	<0.001

Mean \pm standard deviation, median, (quartile 1 - quartile 3). Significance level $p < 0.05$. APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ICU: intensive care unit; CRP: C-reactive protein; AG: anion gap; AG alb: albumin corrected anion gap; AG alb+lac: albumin and lactate corrected anion gap; BE: base excess; BEm: excess base corrected for unmeasured anions.

Table 4. Areas under receiver operation characteristics (ROC) curves for mortality prediction

	Areas under ROC curve	95% Confidence Interval	Cutoff	p-value
Lactate, mmol/L	0.648	0.567-0.722	>1.70	0.0026
APACHE II score	0.772	0.698-0.835	>18.00	0.0001
AG alb+lac, mmol/L	0.591	0.510-0.669	>15.80	0.0679
CRP, mg/L	0.731	0.654-0.799	>6.40	0.0001
AG alb, mmol/L	0.642	0.561-0.717	>18.25	0.0039
AG, mmol/L	0.595	0.514-0.673	>14.00	0.0574
BE, mmol/L	0.642	0.562-0.717	\leq -7.00	0.0018
BEm, mmol/L	0.680	0.600-0.752	\leq 5.35	0.0001

Significance level $p < 0.05$. APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; AG alb+lac: albumin and lactate corrected anion gap; CRP: C-reactive protein; AG alb: albumin corrected anion gap; AG: anion gap; BE: base excess; BEm: excess base corrected for unmeasured anions.

Experimental and clinical studies suggest that acute phase proteins, such as CRP, might account for elevation of the SIG, although Kneidinger et al., did not confirm this finding⁽²¹⁾. Thus, the mechanisms underlying unmeasured anions elevation and their significance require further clarification^(22,23).

As CRP concentrations and APACHE II score are commonly used to predict mortality in medical and surgical ICU, we also evaluated area under ROC curves for APACHE II score and CRP concentrations. Our results showed that area under ROC curve for CRP was higher than for unmeasured anions for predicting mortality. Moreover, serum concentrations of CRP were associated with AG alb, AG alb+lac and BEm. CRP, an acute-phase protein synthesized by the liver following stimulus by various cytokines including tumor necrosis factor alpha and interleukine-6, markedly increase within hours after infection or inflammation⁽²⁴⁾. Numerous studies have demonstrated increased CRP concentrations in patients with sepsis⁽²⁴⁻²⁶⁾. Importantly,

CRP is easily obtainable by the dry chemistry method, and it is elevated in shock as is serum lactate. Our study also showed that CRP concentrations were higher and albumin concentration lower among non-survivors, suggesting that the intensity of inflammatory response is a marker of poor ICU outcome. In a review, Faix⁽²⁷⁾ reports that combinations of pro- and anti-inflammatory biomarkers may help identify patients who are developing severe sepsis before organ dysfunction advance.

As for CRP concentrations, the area under ROC curve for APACHE II score is higher than for unmeasured anions for predicting mortality. This suggests that unmeasured anions are not superior to APACHE II score and CRP concentrations for mortality prediction in critically ill patients.

Finally, we should consider the major limitations of this study. Potential limitations of our study include small number of nonsurvivors, a single ICU sample tabanalysis, and absence of multivariate analysis due to collinearity among unmeasured anions.

CONCLUSION

Our data suggest that variables that estimate unmeasured anions, such as anion gap corrected for albumin, base excess, and modified base excess, can be used to predict mortality in medical intensive care unit patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for funding support.

REFERENCES

- Oh YK. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press.* 2010;8(2):66-71.
- Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(4):468-73.
- Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med.* 2003;31(8):2131-6.
- Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care.* 2003;7(3):R41-5.
- Story DA, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. *Anaesthesia.* 2002;57(11):1109-14.
- Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1577-81.
- Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Hepatic anion flux during acute endotoxemia. *J Appl Physiol.* 1995;78(6):2212-17.
- Mizock B, Belyaev S, Mecher C. Unexplained metabolic acidosis in critically ill patients: the role of pyroglutamic acid. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):502-5.
- Kellum JA. Clinical Review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005;9(5):500-7.
- Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M, Story D, Poustie S, Smith B, et al. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anesthesiology.* 2000; 93(5):1170-3.
- Himpe D, Neels H, De Hert S, Van Cauwelaert P. Adding lactate to the prime solution during hypothermic cardiopulmonary bypass: a quantitative acid-base analysis. *Br J Anaesth.* 2003;90(4):440-5.
- Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LA, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various metabolites to the "unmeasured" anions in critically ill patients with metabolic acidosis. *Crit Care Med.* 2008;36(3):752-8.
- Carreira F, Anderson RJ. Assessing metabolic acidosis in the intensive care unit: does the method make a difference? *Crit Care Med.* 2004;32(5):1227-8.
- Story DA, Kellum JA. New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17(2):119-23.
- Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007; 35(5):1264-70.
- Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med.* 2004;32(5):1120-4.
- Antonini B, Piva S, Paltenghi M, Candiani A, Latronico N. The early phase of critical illness is a progressive acid state due to unmeasured anions. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(7):566-71.
- Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int.* 2012;82(6):701-9.
- Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball JA, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):864-9.
- Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ. Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Crit Care.* 2006;10(4): 220.
- Kneidinger N, Lindner G, Fuhrmann V, Doberer D, Dunkler D, Schneeweiss B, et al. Acute phase proteins do not account for unmeasured anions in critical illness. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(10):820-5.
- Venkatesh B, Morgan TJ. Unmeasured anions: the unknown unknowns. *Crit Care.* 2008;12(1):113.
- Moviat MA, Pickkers P, Ruitenbeek W, van der Hoeven JG. The nature of unmeasured anions in critically ill patients. *Crit Care.* 2008;12(2):416.
- Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(10):1052-6.
- Gradel KO, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, Vinholt PJ, Lassen AT. Does C-reactive protein independently predict mortality in adult community-acquired bacteremia patients with known sepsis severity? *APMIS.* 2013;121(9):835-42.
- Devran O, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin OU, Balci MK et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):47.
- Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013; 50(1):23-36.

Perfil dos sinais e sintomas mais prevalentes na epidemia de dengue pelo sorotipo 4 em Campos dos Goytacazes (RJ)

Profile of signs and symptoms more prevalent in the epidemic of dengue serotype 4 in Campos dos Goytacazes (RJ)

Magno Araújo de Carvalho¹, Isabella Burla Manhães¹, Larissa Pereira Silva¹, Ana Elisa Batista Aguiar¹, Priscila da Silva Pereira¹, Pedro Gomes de Vasconcelos Silva¹, José Ramos Glória², Luiz José de Souza¹

Recebido do Centro de Referência da Dengue em Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: O quadro clínico da dengue é composto por sinais e sintomas variáveis, dependendo de diversos fatores, como a existência de quatro sorotipos virais. O objetivo deste estudo foi identificar os sinais e sintomas mais prevalentes durante a epidemia de dengue pelo sorotipo 4. **MÉTODOS:** Estudo observacional realizado por meio de análise de 600 prontuários de pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue em Campos (RJ), no período de janeiro a abril de 2013. Foram selecionados prontuários de pacientes de ambos os sexos, faixa etária superior a 13 anos de idade e com sorologia antidengue IgM reagentes. As variáveis analisadas foram: faixa etária, sexo, sinais e sintomas apresentados no primeiro atendimento ambulatorial. **RESULTADOS:** Na amostra analisada, a faixa etária predominante foi de 41 a 60 anos (37,5%), seguida pela de 21 a 40 anos (36,7%). Pertenciam ao sexo feminino 61,5% dos pacientes. Dentre os sinais e sintomas, destacam-se febre (89,2%), cefaleia (82,2%), mialgia (79,8%) e dor retro-orbitária (60,5%). Outros sinais e sintomas foram observados em menor frequência: dor em membros inferiores (11,3%), dor lombar (10,2%), sinais hemorrágicos (6,5%) e parestesia em membros inferiores (1,5%). **CONCLUSÕES:** Sintomas como febre, cefaleia, mialgia e dor retro-orbitária permaneceram entre as manifestações mais comuns da doença. Sintomas incomuns estiveram presentes, mesmo que em menor proporção. Sinais hemorrágicos intensos e de insuficiência circulatória foram pouco observados, mostrando o caráter mais brando da infecção por esse sorotipo viral.

Descritores: Vírus da dengue/classificação; Dengue/virologia; Dengue/epidemiologia; Sinais e sintomas

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The clinical manifestations of dengue is composed of signs and symptoms varying depending on several factors, such as the existence of four serotypes. The objective of this study was to identify the signs and symptoms more prevalent during the epidemic of dengue serotype 4. **METHODS:** This was an observational study through analysis of medical records of 600 patients seen at the Reference Center Dengue in Campos (RJ), Brazil, in the period from January to April 2013. Records of patients of both sexes, age greater than 13 years and with serology antidengue IgM reagent were selected. The variables analyzed were age, sex, signs and symptoms presented in the first outpatient care. **RESULTS:** In the sample analyzed, the predominant age group was 41-60 years (37.5%), followed by 21-40 years (36.7%); 61.5% were female. Fever (89.2%), headache (82.2%), myalgia (79.8%) and retro-orbital pain (60.5%) were the main signs and symptoms. Other signs and symptoms were observed less frequently: pain in the lower limbs (11.3 %), low back pain (10.2 %), signs bleeding (6.5 %) and paresthesia in the lower limbs (1.5 %). **CONCLUSION:** Symptoms such as fever, headache, myalgia and retro-orbital pain remained among the most common manifestations of the disease. Unusual symptoms were present, even in a smaller proportion. Intense bleeding and signs of circulatory failure were little observed, showing the softer character of infection by this serotype.

Keywords: Dengue virus; Dengue/virology; Dengue/epidemiology; Signs and symptoms

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada por vírus de genoma RNA, do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, do qual são conhecidos quatro sorotipos (DENV-1, 2, 3 e 4). Os vírus são transmitidos pela picada do mosquito infectado do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), tendo o *Aedes aegypti* como principal vetor de importância epidemiológica na transmissão da doença nas Américas⁽¹⁾.

A doença é a arbovirose de maior importância no mundo atualmente e cerca de 50 milhões de pessoas são infectadas por ano em mais de 100 países, dentre eles o Brasil, que tem notificado aproximadamente 700 mil casos por ano nas últimas décadas e respondido por 61% de todos os casos notificados a

1. Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.
2. Centro de Referência da Dengue, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Data de submissão: 16/6/2014 – Data de aceite: 1/7/2014
Conflito de interesse: Não há.

Endereço para correspondência:

Magno Araújo de Carvalho
Rua Cora de Alvarenga, 174 – Parque Leopoldina
CEP: 28051-272 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil
E-mail: magnocarvalho.dr@gmail.com

Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁻³⁾. O aumento dramático na incidência e na gravidade da doença se deu, em grande parte, pela expansão geográfica dos vetores e pela circulação dos quatro sorotipos de forma concomitante^(1,4).

O sorotipo 4 foi reintroduzido no Brasil em 2008 após um longo período de desaparecimento. O último isolamento desse sorotipo datava de 1981. A partir de então, já foram identificados dois genótipos distintos desse sorotipo responsáveis pelos casos de dengue no país^(2,5).

O genótipo I, de origem asiática, nunca tinha sido descrito no continente americano e foi isolado em 2008 em Manaus. O genótipo II, que já estava circulando em alguns países da América Central e da América do Sul, foi identificado em 2010 no Estado de Roraima e rapidamente se espalhou pelo Brasil, produzindo epidemias em áreas muito populosas⁽²⁾.

A infecção pelo vírus pode causar desde infecções assintomáticas até formas mais graves, que podem cursar com óbito, mesmo em primoinfecção^(1,4,6).

A dengue é uma doença febril aguda, com duração média de 5 a 7 dias. Pode apresentar um quadro clínico muito variável, no qual destacam-se os seguintes sintomas: febre alta (39° a 40°C) de início abrupto, cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbitária, náuseas, vômitos e exantema⁽⁷⁾.

Miocardite, hepatite, meningoencefalite e insuficiência renal aguda são manifestações atípicas que têm sido observadas nas últimas epidemias de dengue e que podem estar associadas ao aumento da taxa de mortalidade⁽²⁾. A doença pode cursar ainda com aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hipovolemia e choque, o que caracterizava a febre hemorrágica da dengue⁽⁸⁾.

Desde 2009, a OMS propôs uma nova classificação para os casos de dengue, na tentativa de reduzir as dificuldades encontradas pelas classificações antigas, no que diz respeito ao diagnóstico de uma pior evolução da doença, diminuindo, assim, o número de óbitos. Assim, foram propostas duas categorias: dengue grave e dengue não grave. A dengue não grave, por sua vez, foi caracterizada pela presença ou não de sinais de alerta⁽³⁾.

Logo, a classificação anterior, que definia a doença em forma clássica, febre hemorrágica e choque por dengue, tem sido substituída, mas ainda pode ser observada em alguns serviços.

A transmissão de dengue no Brasil vem apresentando um padrão marcado por ciclos de predomínio de um determinado sorotipo do vírus. Com a recente reintrodução do DENV-4, torna-se necessária uma análise detalhada das mudanças na epidemiologia da doença, como estratégia para o aprimoramento do diagnóstico, da assistência aos pacientes e das atividades de vigilância⁽⁵⁾.

Diante da possibilidade de existência de um quadro clínico tão variável nos casos de dengue e da provável relação das manifestações clínicas com os sorotipos envolvidos na fisiopatologia da doença, faz-se necessária a análise dos sinais e sintomas mais prevalentes na epidemia de dengue pelo sorotipo 4.

De fato, por se tratar de uma doença infecciosa bem prevalente em diversas áreas do Brasil, a dengue tem sido amplamente estudada nos últimos anos e, com isso, observa-se uma semelhança nas manifestações clínicas iniciais da doença, independentemente do sorotipo envolvido, sendo comum a presen-

ça de febre alta de início abrupto, cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbitária, náuseas, vômitos e exantema. Mas, no decorrer de uma epidemia, a presença de outros sinais e sintomas pode ser observada, dando características peculiares diferentes dos padrões observados em epidemias anteriores.

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi identificar os sinais e sintomas mais prevalentes durante a epidemia de dengue pelo sorotipo 4 no município de Campos dos Goytacazes (RJ) no ano de 2013.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas Científicas da Faculdade de Medicina de Campos (parecer 674.900), realizou-se este estudo observacional transversal retrospectivo por meio da análise de prontuários dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue em Campos dos Goytacazes (RJ) no período de janeiro a abril de 2013. A amostra foi constituída por 600 prontuários, escolhidos aleatoriamente, de pacientes atendidos na unidade e que tiveram diagnóstico confirmado por meio da sorologia IgM reagente para dengue no período em questão.

Foram excluídos os prontuários dos pacientes com idade inferior a 13 anos de idade e daqueles cujo diagnóstico não se confirmou pela sorologia IgM. Além disso, prontuários indevidamente preenchidos ou com informações incompletas também foram excluídos.

As variáveis analisadas foram faixa etária, sexo, sinais e sintomas apresentados no primeiro atendimento ambulatorial. Após realizar a separação dos prontuários conforme as condições já descritas, eles foram agrupados e escolhidos de forma aleatória. Baseando-se nesses prontuários, fez-se um levantamento quanto ao número de homens e mulheres representados nessa amostra. Os pacientes foram distribuídos em faixas etárias: entre 13 e 20 anos; de 21 a 40 anos; de 41 a 60 anos; e maior que 60 anos. Posteriormente, foi feita a organização dos sinais e sintomas, em ordem de frequência de apresentação dos casos analisados.

Os dados coletados foram tabulados e apresentados graficamente pelo software Excel 2010. A análise dos mesmos foi realizada de acordo com a fundamentação teórica das referências apresentadas neste estudo.

Esse estudo não exibiu conflito de interesse.

RESULTADOS

Do total de pacientes analisados, que correspondeu a 600 pacientes com sorologia IgM para dengue reagente, escolhidos aleatoriamente entre os atendimentos do Centro de Referência da Dengue no município de Campos dos Goytacazes entre os meses de janeiro a abril de 2013, a faixa etária predominante foi de 41 a 60 anos (37,5%), seguida pela faixa etária de 21 a 40 anos (36,7%). As faixas etárias entre 13 e 21 anos e maior que 60 anos corresponderam aos percentuais de 14,6% e 11,2%, respectivamente (Figura 1).

Em relação à distribuição por sexo, 68,5% dos pacientes analisados pertenciam ao sexo feminino (Figura 2).

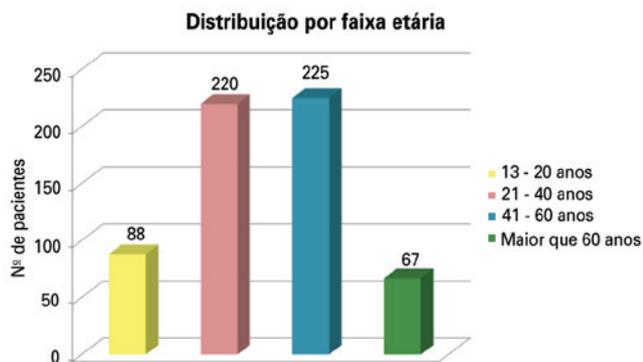


Figura 1. Distribuição dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue de janeiro a abril 2013 por faixa etária.

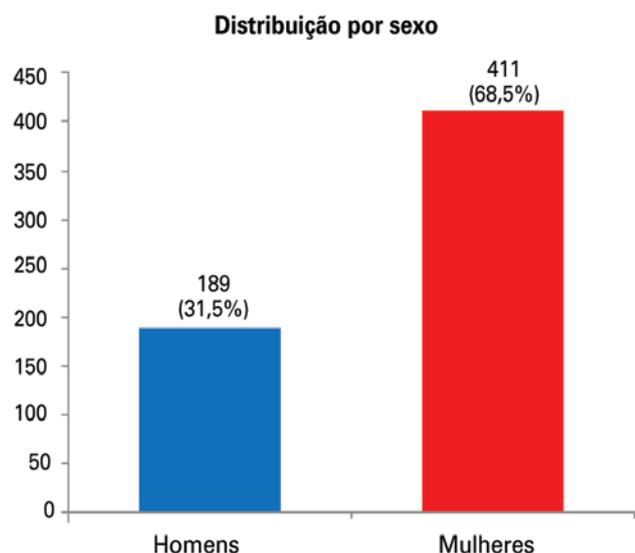


Figura 2. Distribuição dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue de janeiro a abril 2013 por sexo.

De acordo com a figura 3, dos sinais e sintomas predominantes dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue, destacaram-se: febre (89,2%), cefaleia (82,2%), mialgia (79,8%), dor retro-orbitária (60,5%), náusea (51,8%), artralgia (41%), prurido (38,5%), exantema (37,7%), gosto amargo na boca (37%), diarreia (28,7%), anorexia (28,3%), prostração/astenia (24,8%), dor abdominal (20,8%) e vômitos (16,7%).

Já na figura 4, pode-se observar que outros sinais e sintomas menos frequentes foram: dor em membros inferiores (11,3%), dor lombar (10,2%), tosse (8,5%), sinais hemorrágicos (6,5%), hipotensão arterial (6%), tontura (4%), parestesia em membros inferiores (1,5%).

DISCUSSÃO

No presente estudo verificou-se uma predominância no sexo feminino em relação ao masculino, achado semelhante ao de outros trabalhos. De acordo com a literatura, há um maior número

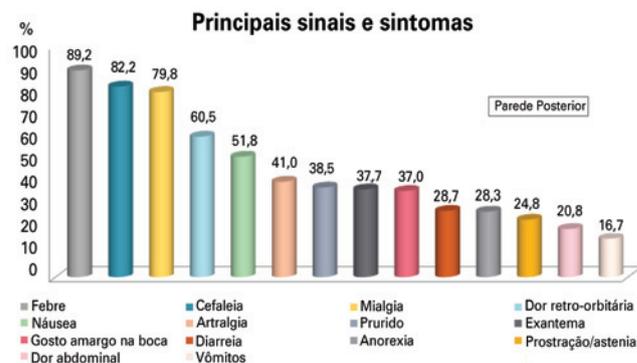


Figura 3. Principais sinais e sintomas dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue de janeiro a abril 2013 por sinais e sintomas.

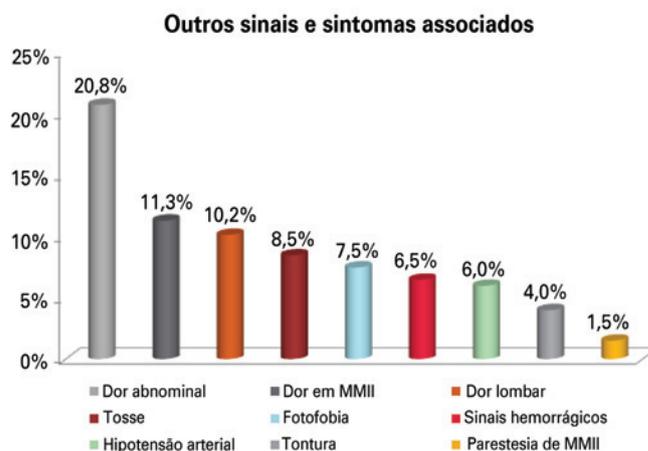


Figura 4. Outros sinais e sintomas dos pacientes atendidos no Centro de Referência da Dengue de janeiro a abril 2013 por sexo. MMII: membros inferiores.

de mulheres infectadas, pois elas permanecem mais tempo em suas residências, locais favoráveis à exposição ao vetor, uma vez que o *Aedes aegypti* é um inseto doméstico⁽⁹⁾.

Em relação à faixa etária, a patologia prevaleceu sobre a população economicamente ativa, sendo mais comum entre 41-60 anos e entre 21-40 anos. Evidenciou-se ainda que, dentre a população estudada, os idosos (maiores de 60 anos) foram os menos acometidos. Estes dados se equiparam aos de outros estudos realizados no Pará, Manaus e no Rio Grande do Sul⁽⁹⁻¹¹⁾.

No que diz respeito aos sinais e sintomas, durante a epidemia pelo sorotipo 4, no município de Campos dos Goytacazes, as manifestações clínicas típicas da dengue clássica foram as predominantes.

Observou-se que a febre foi a queixa mais relatada pelos pacientes (89,2%). Em pesquisa realizada no Hospital Federal dos Servidores do Estado (RJ), verificou-se que, na população estudada, independentemente da faixa etária, a febre também foi o comemorativo mais encontrado. De acordo com a literatura, a febre é o primeiro sintoma a aparecer, geralmente é alta (39 a 40°C) e de início súbito; tem duração média de 2 a 7 dias. A

replicação viral induz à produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6, que, provavelmente, dão origem ao mal-estar e ao quadro febril⁽¹²⁻¹⁴⁾. Quando comparada ao sorotipo 1, a febre que ocorre na doença pelo sorotipo 4 possui uma menor duração de tempo e, frequentemente, não apresenta o padrão bifásico de remissão e reaparecimento⁽⁸⁾.

O segundo sintoma mais referido pelos pacientes foi cefaleia (82,2%). Um estudo realizado com pacientes internados em um hospital de referência verificou que a cefaleia foi a principal queixa algica relatada. A cefaleia geralmente é de localização frontal, podendo, muitas vezes, estar relacionada a dor retro-orbitária⁽¹⁴⁾.

Neste estudo, 60,5% dos pacientes queixaram-se de dor retro-orbitária. A origem dessa dor se deve a uma multiplicação viral no tecido muscular adjacente, acometendo o nervo oculomotor. A dor retro-orbitária costuma piorar com o movimento dos olhos e pode estar associada à congestão conjuntival^(13,14).

A mialgia foi relatada por 79,8% dos pacientes da população deste estudo, sendo o terceiro sintoma mais comum. Em um estudo realizado por Teixeira et al., a mialgia foi o principal sintoma encontrado nos pacientes com dengue. Esse sintoma provavelmente se dá pela replicação viral nas células musculares. Em geral, é intensa, com predomínio na região lombar e em membros inferiores. Nesta pesquisa, 10,2% dos pacientes relataram dor lombar e 11,3% dor em membros inferiores⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Além dos sinais e sintomas já citados anteriormente, outros, como náuseas (51,8%), artralguas (41%), prurido (38,5%), exantema (37,7%), gosto amargo na boca (37%), diarreia (28,7%), anorexia (28,3%), prostração/astenia (24,8%) e vômitos (16,7%), também estiveram presentes no quadro clínico da dengue sorotipo 4. Da mesma forma, outros estudos também relataram esses sintomas, porém a incidência de cada um deles varia de acordo com o grupo etário, sorotipo e sexo⁽¹⁶⁾.

A anorexia pode estar presente desde o início do quadro; ela, melhora com a febre e pode persistir por um período maior em pacientes que evoluem com hepatite anictérica. Com a remissão do quadro febril, podem surgir manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos pós-prandiais e diarreia^(13,17).

O exantema surge em torno do terceiro ou quarto dia da doença, sendo mais localizado em membros inferiores, porém pode ser encontrado em todo o corpo. O prurido surge na fase de remissão do exantema e mostra-se característico da doença^(13,17). Em comparação ao sorotipo 1, o exantema é proporcionalmente mais observado nos pacientes com dengue pelo sorotipo 4, sendo o início gradual outra característica associada a esse sorotipo⁽⁸⁾.

Sintomas menos comuns, como tosse (8,5%), parestesia em membros inferiores (1,5%), coriza (0,3%) e odinofagia (0,3%), foram ainda referidos por alguns pacientes, mas não fazem parte do quadro clássico da doença. A odinofagia é um diagnóstico diferencial importante, pois o uso de salicilatos e anti-inflamatórios não esteroidais podem agravar o quadro hemorrágico^(13,14).

Dentre os sinais de alerta, a dor abdominal foi o sintoma mais prevalente (20,8%). As causas de dor abdominal podem ser de origem hepática, devido a uma hepatomegalia dolorosa, epigástrica, dentre outras⁽¹⁴⁾. Outros sintomas de gravidade também presentes nos pacientes foram vômitos persistentes

(16,8%), sinais hemorrágicos (6,5%), hipotensão arterial (6%), tontura (4%), lipotimia (2%), taquicardia (1,2%), extremidades frias (0,83%), pulso fino e agitação (0,17%).

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, conclui-se que os adultos jovens e de meia-idade foram os mais acometidos dentre as faixas etárias analisadas, evidenciando a grande infecção da população suscetível quando ocorre a introdução de um novo sorotipo viral.

Por ser uma doença infecciosa, a dengue não exhibe preferência por distribuir-se em determinado sexo em detrimento a outro, porém, neste trabalho, as mulheres foram mais acometidas o que pode estar relacionado com as características epidemiológicas já bem descritas para a doença.

A febre, a cefaleia, a mialgia e a dor retro-orbitária permaneceram como os sintomas mais prevalentes, caracterizando a síndrome febril aguda também observada nas infecções pelos demais sorotipos. Os sintomas como dor em membros inferiores, dor lombar e parestesias associaram-se ao quadro clínico durante essa epidemia.

Os sinais hemorrágicos, de insuficiência circulatória e outras complicações foram menos observados durante essa epidemia, porém tal fato não reduz a importância da identificação de tais manifestações, uma vez que, quando presentes, indicam gravidade e maior possibilidade de evolução para o óbito. Esse fato resultou em um menor número de internações hospitalares durante o período analisado neste estudo e num maior número de atendimentos ambulatoriais, em contrapartida.

Por fim, vale ressaltar que as variações de apresentação clínica da doença são de fundamental importância para se realizar a avaliação de possíveis diagnósticos diferenciais, bem como a identificação dos casos graves da doença para instituição da conduta adequada, o que leva à redução da morbimortalidade na dengue.

A partir das informações levantadas por esse estudo, podem ser feitas comparações entre as manifestações clínicas dessa epidemia com outras também ocorridas no município, identificando suas diferenças e semelhanças, e permitindo uma melhor avaliação dos casos de dengue pelos profissionais de saúde, alertando-os principalmente quanto à evolução para gravidade que requer conduta imediata e eficaz, reduzindo as complicações e óbitos pela doença. Além disso, a identificação de outros sinais e sintomas associados à doença permite a correta informação da população, na busca por atendimento quando necessário.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011 [citado 2014 Ago 22]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2010.pdf
2. De Figueiredo ML, Alfonso HL, Amarilla AA, Figueiredo LT, Aquino VH, Da Costa CA, et al. Detection of DENV-4 genotype I from mosquitoes collected in the city of Manaus, Brazil. *Virol J*. 2013;10:60.

3. Cavalcanti LP, Mota LA, Lustosa GP, Fortes MC, Mota DA, Lima AA, et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;109(1):93-8.
4. Blaney JE Jr, Sathe NS, Goddard L, Hanson CT, Romero TA, Hanley KA, et al. Dengue virus type 3 vaccine candidates generated by introduction of deletions in the 3' untranslated region (3'-UTR) or by exchange of the DENV-3 3'-UTR with that of DENV-4. *Vaccine*. 2008;26(6):817-28.
5. Melo FL, Romano CM, Zanotto PM. Introduction of dengue virus 4 (DENV-4) genotype I into Brazil from Asia? *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e390.
6. Ronald C, Souza LJ, Lopes AC. Dengue clássica e dengue hemorrágica. *Rev Bras Clin Ter*. 2001;27(4):168-75.
7. Casali CG, Pereira MR, Santos LM, Passos MN, Fortes BP, Valencia LI, et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(4):296-9.
8. Nishiura H, Halstead SB. Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 infections: reanalysis of classic studies. *J Infect Dis* [Internet]. 2007[cited 2014 Ago 22];195(7):1007-13. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/195/7/1007.long>
9. Baroni CJ, Oliveira TB. Aspectos epidemiológicos da febre clássica da Dengue, em Giruá – RS. *Rev Bras Anal Clin*. 2009[citado 2012 Jul 18];31(4):289-93. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_41_04/rbac_41_4_010.pdf
10. Araújo TP, Rodrigues SG, Costa MI, Vasconcelos PF, Rosa AP. Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no Estado do Pará, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(6):579-84.
11. Figueiredo RM, Thatcher BD, Lima ML, Almeida TC, Alecrim WD, Guerra MV. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(6):476-9.
12. Escosteguy CC, Pereira AG, Medronho RA, Rodrigues CS, Chagas KK. Diferenças, segundo faixa etária, perfil clínico-epidemiológico dos casos de dengue grave atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro – RJ, durante a epidemia de 2008. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(1):67-76.
13. Souza LJ. Dengue - diagnóstico, tratamento e prevenção. 2. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008.
14. Ponte HJ, Pucci FH, Moreira Filho HF, Teófilo CR, Pires Neto RJ. Avaliação de manifestações dolorosas em pacientes internados em hospital de referência, com diagnóstico provisório de dengue. *Rev Dor*. 2011;12(2):104-7.
15. Teixeira LA, Lopes JS, Martins AG, Campos FA, Miranzi SS. Persistência dos sintomas de Dengue em uma população de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(3):625-30.
16. Fonseca BA, Figueiredo LT. Dengue. In: Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RE, editores. *Veronesi: tratado de infectologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2010. p.397-409.
17. Serufo JC, Nobre V, Rayes A, Marcial TM, Lambertucci JR. Dengue: uma nova abordagem. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000; 33(5):465-76.

Hemofilia adquirida A: relato de caso

Acquired hemophilia A: case report

Denis Massatsugu Ueda¹, Maristela Pivetta¹, Eduardo Santos Paiva²

Recebido da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

RESUMO

Hemofilia adquirida A (HAA) é uma doença rara – incidência de 1/1.000.000 ao ano -, com maior prevalência em pessoas de 65 a 85 anos. A doença caracteriza-se pela presença de autoanticorpos contra fator VIII (FVIII), o que induz a inibição da ligação entre este com fator de Von Willebrand e consequente inativação de sua função anticoagulante. O objetivo deste trabalho foi apresentar um caso de Hemofilia adquirida A e destacar a necessidade do médico generalista para o reconhecimento desta doença, visto que sua alta taxa de mortalidade - aproximadamente mais de 20% - a torna um importante diagnóstico diferencial de coagulopatias graves. Paciente do sexo masculino, 59 anos, com quadro de dor no ombro esquerdo e evolução para hematomas em diversas partes do corpo. Confirmado o diagnóstico de hemofilia adquirida A, iniciou-se o tratamento suportivo e de supressão de inibidor de fator VIII, entretanto, houve novos sangramentos. Após terapêutica com ciclofosfamida, foi obtida a supressão das recorrências dos casos hemorrágicos. Devido a posterior desenvolvimento de anemia, o quimioterápico foi suspenso. Um mês após a retirada do fármaco, o paciente segue sem reincidência do quadro. O diagnóstico de hemofilia adquirida A é evidente caso haja o conhecimento prévio dos achados semiológicos e sua rotina de investigação laboratorial, mas frequentemente é atrasado devido à falta de familiaridade com a doença pelos médicos generalistas, fator que interfere diretamente no curso da Hemofilia adquirida A, pois o diagnóstico precoce é um fator determinante para a redução da taxa de mortalidade.

Descritores: Hemofilia A; Fator VIII/immunologia; Humanos; Masculino; Meia-idade; Relatos de casos

ABSTRACT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare disease – incidence of 1/1.000.000 per year - with a higher prevalence in the elderly. The condition is characterized by the presence of autoantibodies against factor VIII, which induces inhibition of its binding to von Willebrand factor and consequent inactivation of their anticoagulant function. The objective of this paper was to present a case of Acquired hemophilia A and emphasize the need of primary care physicians to recognize this disease, an important differential diagnosis of severe coagulopathy, with high mortality rate. A fifty-nine years old male patient, with left shoulder pain and development of hematomas in several areas of the body. The diagnosis of Acquired hemophilia A was confirmed and supportive treatment and suppression of factor VIII inhibitor was initiated. However, there was further bleeding. After therapy with cyclophosphamide, suppression of recurrent bleeding cases was obtained. Due to further development of anemia, chemotherapy was discontinued. One month after withdrawal of treatment the patient remains without recurrence. The diagnosis of Acquired hemophilia A can be easier done if there is prior knowledge of the clinical findings and interpretation of laboratory investigation. Delayed diagnosis due to lack of familiarity with the disease by general doctors directly interferes in the course of Acquired hemophilia A, because the early diagnosis is a key factor in reducing the mortality rate.

Keywords: Hemophilia A; Factor VIII/immunology; Humans; Male; Middle aged; Case reports

INTRODUÇÃO

Hemofilia adquirida tipo A (HAA) caracteriza-se por uma doença autoimune rara – incidência de 1/1.000.000 ao ano – a qual cursa com quadros graves de hemorragias, em pacientes cuja família não possui história da doença, devido ao desenvolvimento de autoanticorpos contra fator VIII (FVIII), e consequente inibição da ligação entre este com o fator de Von Willebrand. Prevalente na faixa etária entre 65 a 85 anos, independente do gênero⁽¹⁾. Sua etiologia é relacionada a diversos fatores, como doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren), tumores sólidos, malignidades hematológicas, doenças dermatológicas (psoríase, pênfigo) e exposição a medicamentos (penicilina e derivados, sulfamidas)⁽²⁾.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com HAA sem fator etiológico definido.

1. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

2. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 17/12/2012 – Data de aceite: 30/04/2013

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Denis Massatsugu Ueda
Rua Doutor Pedrosa, 415 – Centro
CEP: 80420-120 – Curitiba, PR, Brasil
Tel.: 55 (41) 9999-5187 – E-mail: denis.ueda@hotmail.com

RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 59 anos, internado no serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para investigação de “dor no ombro esquerdo”. A história da doença atual teve início com dor em ombro esquerdo e, após 7 dias, ocorreu surgimento de hematomas neste ombro e região axilar esquerda, face lateral de braço esquerdo e em face medial de joelho direito e clavícula esquerda. Os hematomas eram no subcutâneo, sem evidência de hemartrose. Nos antecedentes pessoais, não havia história de eventos hemorrágicos ou ingestão de medicamentos com interferência na coagulação. Em relação a procedimentos cirúrgicos prévios, passou por nefrectomia parcial, prótese total de quadril, artrode-se de coluna e cirurgia bariátrica.

Não havia evidência clínica de doença autoimune, assim aventou-se a hipótese de hemofilia adquirida devido ao quadro sugestivo (hemorragias espontâneas) e laboratorial, que demonstrou: anemia – hemoglobina (Hb) 9,1; volume corpuscular médio (VCM) 76; concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) 33; *Red Cell Distribution Width* (RDW) 14,5 -, alteração na coagulação - plaquetas 280.000; tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) (t) 65; razão normalizada internacional (RNI) 1,0; leucócitos 3.960 - deficiência de fator VIII (1,2%), sem a presença de inibidor de fator V, fator VIII ou fator IX (*MIXING TEST*).

Terapêutica iniciada com 7 unidades de crioprecipitado e prednisona (60mg/dia) além de pesquisa de possíveis focos neoplásicos com dosagem de antígeno prostático específico e toque retal, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, tomografia de tórax, pelve e abdômen, com resultados dentro da normalidade. Houve piora do quadro algico em membros superiores e expansão da área de hematoma, atingindo flanco e quadril esquerdos, além do surgimento de hematomas volumosos em cotovelo, braço, e dorso direitos. Seguiu-se a investigação com dosagens de anticoagulante lúpico e anticardiolipina, pesquisa de anti-HIV, HbsAg, anti-HCV, todos com resultados negativos. Desta forma, afastou-se relação com doenças autoimunes mais comuns e causas infecciosas.

Após 15 dias, houve estabilização do quadro, com regressão dos hematomas e sem surgimento de novos sangramentos. O laboratório demonstrou: Hb: 12,1g/dL; Leucócitos: 3.620; Plaquetas: 235.000; TTPA: 31,5 segundos; TP 13,2 segundos; RNI: 1,04. O paciente recebeu alta com referenciamento para o serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e manteve-se o tratamento com prednisona.

Na avaliação ambulatorial, evidenciou-se a presença de Inibidor de FVIII com 2,8 Unidades Bethesda e atividade do FVIII=2%, confirmando-se o diagnóstico de Hemofilia Adquirida A.

Como o paciente apresentou novamente episódios de sangramento espontâneo em coxa esquerda, a terapêutica adotada foi associar complexo protombínico parcialmente ativado – FEIBA – 50u/kg até 3 doses a cada 12 horas à Prednisona 20mg/dia. Em outubro, com o uso de FEIBA 4.000U/dia há 3 dias e sem resposta ao tratamento, foi prescrito ciclofosfamida 100mg por 4 a 6 semanas, mantendo-se a Prednisona 20mg/

dia. Entre esses episódios o paciente recebeu Imunoglobulina G 2g/kg por 5 dias conforme fluxograma de tratamento da HAA.

O tratamento com ciclofosfamida obteve a remissão do quadro e normalização do TTPA, mantido por 11 meses, tendo sua dose reduzida pela metade (50mg/dia) 6 meses após o início da terapêutica. Sua suspensão ocorreu devido a quadro de anemia. Um mês depois o paciente segue sem novos episódios de sangramento.

DISCUSSÃO

O quadro clínico dos pacientes com hemofilia adquirida é de prognóstico reservado caso não seja identificado precocemente. Sua apresentação clínica tem particularidades comparadas com a forma clássica, hereditária, da doença⁽³⁾. A manifestação mais comum da Hemofilia Adquirida A é o sangramento subcutâneo generalizado, que ocorre em 80% dos casos. Também podem ocorrer hemorragias em mucosas, músculos e trato geniturinário. Hemartroses, comuns na forma clássica, são incomuns na HAA⁽²⁾.

A rara incidência desta condição torna difícil seu diagnóstico e intervenção precoce. Caso o paciente não seja submetido rapidamente ao tratamento, o risco de mortalidade mostra-se alto (22%)⁽⁴⁾. Quadros fatais de hemorragias nas primeiras semanas são relacionados a sangramentos de pulmão e trato gastrointestinal e, em longo prazo, sangramentos retroperitoneais e intracranial^(2,5).

O algoritmo para diagnosticar a doença é bem definido. De acordo com *guidelines*, deve ser observado um aumento isolado no TTPA do paciente e prossegue-se a pesquisa com a exclusão de contaminação por heparina, para assim realizar o *mixing test*⁽⁶⁾. Esse exame visa distinguir se uma coagulopatia provém de deficiência de fatores ou presença de inibidores. Para isso, misturam-se volumes iguais de plasma normal com o do paciente. Caso não haja uma correção maior que 50% no TTPA, é possível inferir a presença de um inibidor⁽⁷⁾.

O próximo passo é a quantificação dos fatores VIII, IX, XI e XII. Após a análise, se houver a redução de um fator específico, deve-se realizar uma pesquisa para quantificar o inibidor do fator reduzido e assim confirmar o diagnóstico de hemofilia adquirida⁽⁸⁾. Para tanto, pode ser utilizado o teste Bethesda, que consiste na incubação de plasma normal – como fonte de FVIII – e o plasma do paciente. O valor da unidade Bethesda significa o montante capaz de degradar metade do FVIII da solução⁽⁷⁾.

No presente caso, além das dificuldades inerentes ao diagnóstico clínico da HAA, inicialmente houve a ausência de inibidor de fator VIII; essa análise laboratorial levou a uma dúvida diagnóstica, por não seguir o padrão da hemofilia adquirida. Quando o diagnóstico está estabelecido, a primeira linha de tratamento para sangramento ativo é a utilização de FEIBA e fator VII recombinante^(6,9,10); também pode ser empregado fator VIII suíno^(11,12). No caso, devido a análise laboratorial conflitante, foi optado por crioprecipitado e prednisona, com o intuito de parar o sangramento e evitar piora do quadro.

Após o início do tratamento, ainda houve a progressão do hematoma, com posterior controle parcial. Seguindo a investi-

gação, obteve-se um resultado positivo para presença de inibidor do fator VIII, fechando o diagnóstico. Desse modo, nos meses seguintes, com a recorrência dos episódios, foram empregados FEIBA e prednisona. Entre esses episódios, utilizou-se como terapia adjuvante a Imunoglobulina G por via venosa, sendo este um ponto de divergência bibliográfica, não preconizada por alguns estudos⁶, porém recomendada por outros^{3,5}, especialmente em casos com títulos de inibidor inferiores a 5 unidades Bethesda. A Imunoglobulina G em associação com corticosteroide tem a finalidade de erradicar autoanticorpos fator VIII, já o tratamento com FEIBA apenas uma contenção do sangramento ativo³.

A utilização de prednisona com ciclofosfamida promove uma remissão mais rápida comparada à prednisona isolada¹³. No presente caso, esta combinação promoveu a remissão do quadro e normalização do TTPA, porém foi suspenso por efeitos colaterais.

O conhecimento da semiologia de HAA e sua investigação laboratorial são de extrema importância, uma vez que o paciente com a doença apresenta quadros bem característicos, não sendo difícil seu diagnóstico. O reconhecimento precoce e um tratamento correto são capazes de promover grande melhora no curso da doença. Para isso, há a necessidade do médico generalista estar alerta à possibilidade diagnóstica da hemofilia adquirida A e familiarizar-se com a rotina de investigação e terapêutica destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):311-6. Comment in: *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):74; author reply 75.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109(5):1870-7.
- Franchini M, Girelli D, Olivieri O, Bozzini C, Guiotto, Zardini G, et al. Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A: a description of 4 cases. *Haematologica.* 2005;90(3):ECR16.
- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80(1):55-63.
- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):389-404.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes.* 2010;3:161.
- Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):14-8.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler Cm, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94(4):566-75. Comment in: *Haematologica.* 2010;95(3):521-2; *Haematologica.* 2009;94(4):459-61.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120(1):39-46.
- Croom KF, McCormack PL. Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *BioDrugs.* 2008;22(2):121-36.
- Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 1993;81(6):1513-20.
- Cabral A, Romão T, Monteiro JA. Hemofilia adquirida a propósito de um caso clínico. *Med Interna.* 1998;5(1):53-9.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008;112(2):250-5.

Diarreia crônica como manifestação inicial do lúpus eritematoso sistêmico grave. Relato de caso e revisão da literatura

Chronic diarrhea as the initial manifestation of severe systemic lupus erythematosus. Case report and literature review

Marcus Vinicius Palmeira Oliveira¹, Lerika Moreira Rêgo¹, Fernando Antônio Melro Ressurreição¹, Maria Erigleide Bezerra da Silva¹, Thiago Sotero Fragoso¹

Recebido do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune de etiologia desconhecida que se caracteriza por períodos de remissão e de atividade envolvendo múltiplos órgãos. As manifestações gastrointestinais do lúpus eritematoso sistêmico ocorrem entre 25 e 40% de todos os pacientes portadores da doença e podem estar associadas à atividade da doença, ou serem consequência do seu tratamento. Entre os sintomas gastrointestinais relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico, os mais frequentes são dor abdominal (secundária à serosite ou vasculite intestinal), vômitos e diarreia. Entretanto, diarreia crônica como manifestação inicial do lúpus eritematoso sistêmico grave não tem sido descrito na literatura, motivo pelo qual se decidiu relatar o presente caso lúpus eritematoso sistêmico grave em apresentações iniciais atípicas como a diarreia crônica. Paciente do gênero masculino, 18 anos, com queixa de diarreia crônica, febre intermitente, astenia e emagrecimento há 4 meses. Durante a investigação foi evidenciada proteinúria, artrite, anemia hemolítica e FAN positivo fechando critérios para lúpus eritematoso sistêmico. Apesar de instituída a terapêutica, evoluiu com acometimento grave de órgão-alvo (hemorragia pulmonar). Devido a sua abrangência salienta-se a importância de considerar as manifestações do trato gastrointestinal como primeiros sintomas da doença, proporcionando um diagnóstico precoce, aumento da eficácia terapêutica, evitando assim possível desfecho grave ou fatal.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Diarreia; Hemorragia; Pneumopatias; Humanos; Masculino; Adolescente; Relatos de casos

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease of unknown etiology that is characterized by periods of remission and activity involving multiple organs. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus occur between 25 and 40% of all patients with the disease and may be associated with disease activity, or be a result of their treatment. Among gastrointestinal symptoms related to systemic lupus erythematosus, the most common are abdominal pain (secondary to intestinal serositis or vasculitis), vomiting and diarrhea. However, chronic diarrhea as the initial manifestation of severe systemic lupus erythematosus has been described in the literature, which is why it decided to report this case. Male patient, 18 years old, complaining of chronic diarrhea, intermittent fever, weakness and weight loss for four months. The diagnosis of systemic lupus erythematosus was confirmed of the following criteria: proteinuria, arthritis, hemolytic anemia and positive antinuclear antibody test. Although established therapy, she developed severe involvement of the target organ (pulmonary hemorrhage). Due to the scope of systemic lupus erythematosus, we emphasize the importance of considering the manifestations of gastrointestinal tract as first symptoms of the disease, providing early diagnosis, increased therapeutic efficacy, thus avoiding possible severe or fatal outcome.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic; Diarrhea; Hemorrhage; Lung diseases. Humans; Male; Adolescent; Case reports

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra antígenos celulares, consistindo em um desequilíbrio imunológico que acomete principalmente indivíduos do gênero feminino entre 20 e 45 anos de idade. A prevalência estimada da doença nos Estados Unidos é de 1/2.000 a 1/10.000 habitantes e no Brasil de 8,7/100.000 habitantes⁽¹⁾. O diagnóstico é clínico e laboratorial segundo os critérios atualizados do Colégio Americano de Reumatologia (CAR)^(2,3) e o tratamento baseia-se no controle do processo inflamatório e da resposta imunológica através de fármacos imunossupressores.

O LES pode acometer diversos órgãos e sistemas, sendo os mais frequentes o sistema musculoesquelético, pele e rins.

1. Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

Data de submissão: 17/10/2013 – Data de aceite: 27/01/2014

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Marcus Vinicius Palmeira Oliveira
Rua Hugo Correa Paes, 441
Condomínio Arte Vida I, Edifício Recheliu, Apto 001
CEP: 57052-827 – Maceió, AL, Brasil
Tel.: 55 (82) 3202-3829 – E-mail: marcusvpalmeira09@gmail.com

As manifestações gastrointestinais do LES ocorrem entre 25 e 40% de todos os pacientes portadores da doença⁽⁴⁾ e podem estar associadas à atividade da doença, ou serem consequência do seu tratamento⁽⁵⁾. Entre os sintomas gastrointestinais relacionados ao LES, os mais frequentes são dor abdominal (secundária à serosite ou vasculite intestinal), vômitos e diarreia⁽⁶⁾. Entretanto, diarreia crônica como manifestação inicial do LES grave não tem sido descrito na literatura, motivo pelo qual se decidiu relatar o presente caso.

RELATO DO CASO

Paciente de 18 anos de idade, gênero masculino, previamente hígido, com quadro de diarreia crônica há aproximadamente 4 meses, com cerca de 10 evacuações ao dia tipo secretora, associada a febre não aferida, astenia, emagrecimento (cerca de 10kg). Apresentava ainda artralgias e histórico clínico de eritema malar e episódio único de epistaxe no mesmo período. Foi então encaminhado ao serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) para internação hospitalar e investigação diagnóstica. Quanto aos antecedentes pessoais, o paciente era etilista crônico e usuário de maconha.

Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, consciente, orientado no tempo e no espaço, taquidispneico (frequência respiratória: 26 ipm), afebril, desidratado (+/4+) e hipocorado (2+/4+). Foi constatado ainda artrite em tornozelos direito e esquerdo. A ausculta cardiopulmonar, o exame neurológico, abdome, pele e fâneros não apresentaram alterações patológicas. Os exames laboratoriais realizados na admissão do paciente (Tabela 1) demonstraram achados compatíveis com anemia hemolítica autoimune e quadro de nefrite (proteinúria, leucocitúria e cilindrúria), além de fator antinúcleo (FAN) positivo. Sendo assim, no terceiro dia após admissão hospitalar, foi procedido o diagnóstico de LES de acordo com os critérios do CAR^(1,3), ocasião na qual o paciente apresentava SLEDAI⁽⁷⁾

(em inglês: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) maior que 6. Foi então prescrito tratamento com Prednisona (1mg/kg/dia), com melhora do quadro diarreico e agendado pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida.

No quinto dia após a admissão, o paciente evoluiu com piora da dispneia e surgimento de hemoptise, sendo submetido à tomografia computadorizada (TC) de tórax sem contraste, que evidenciou comprometimento extenso e difuso dos campos pulmonares por consolidações alveolares e áreas de atenuação em vidro fosco, sendo os achados sugestivos de pneumonite (Figura 1). Devido ao quadro de hemoptise e os achados da TC de tórax foi aventada a possibilidade de hemorragia pulmonar secundária ao LES. Foi então transferido para a unidade de terapia intensiva (UTI), onde recebeu suportes ventilatório invasivo e hemodinâmico, além de tratamento com polimixina, ciprofloxacina e 3 dias de pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia) e dose única de 1g de ciclofosfamida. Obteve melhora clínica da dispneia e cessação da diarreia após o quinto dia de internação na UTI, porém permanecendo com doença ativa (SLEDAI>6).

Realizou TC de tórax de controle 10 dias após a primeira, evidenciando diminuição dos infiltrados com padrão em vidro fosco, no entanto apresentando opacidades acinares e consolidações de padrão alveolar dispersas difusamente em ambos os pulmões (Figura 2). Manteve quadro clínico estável durante período de 10 dias, após o qual evoluiu com sepse grave e insuficiência renal, entrando em programa diário de hemodiálise. Foi a óbito no 21º dia de internação na UTI.

DISCUSSÃO

O LES pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal (TGI), tendo como principais manifestações clínicas, dor abdominal e diarreia. Episódios de diarreia foram observados em 37 a 45% dos pacientes com LES de três grandes coortes⁽⁸⁾, todavia é geralmente decorrente de infecção bacteriana ou parasitária. Pode ser causada também por vasculite mesentérica,

Tabela 1. Exames complementares na admissão

Exame	Valores de referência	Admissão
Hemoglobina (g/dL)	12-17	6,6
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	5-11	5,1
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	150-400	191
Ureia (mg/dl)	10-40	57,1
Creatinina (mg/dl)	0,4-1,2	1,0
Coombs direto	Negativo	Positivo (2+)
Urinalise tipo I	Proteína ausente	Proteína presente (++)
	Hemoglobina ausente	Hemoglobina presente (++)
	Cilindros ausentes	Numerosos cilindros
	Leucócito - 01 por campo	Leucócitos 8-10 por campo
Proteinúria de 24 horas (mg)	Até 150	1000
FAN	Negativo	1:160 padrão nuclear pontilhado fino
Sorologias para HIV 1 e 2 HBsAg, anti-HBc e anti-HCV	Negativas	Negativas

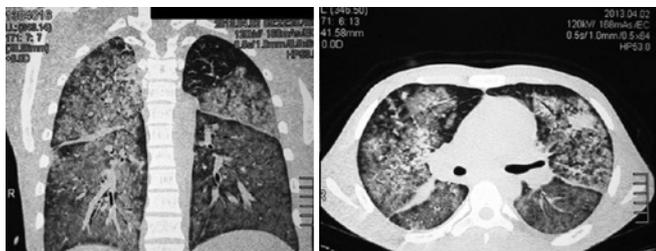


Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax sem contraste, demonstrando consolidações alveolares e áreas de atenuação em vidro fosco.

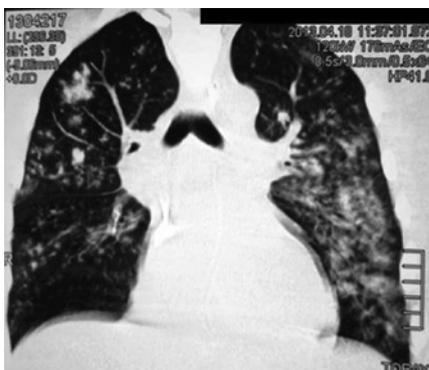


Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax sem contraste com diminuição dos infiltrados com padrão em vidro fosco, persistindo as consolidações de padrão alveolar.

enteropatia perdedora de proteínas, enterite eosinofílica, pancreatite crônica, ou uso de fármacos, principalmente azatioprina⁽⁵⁾. Todavia, raramente ocorrem complicações graves no TGI como a enteropatia perdedora de proteínas, enterite lúpica (vasculite mesentérica) e pseudo-obstrução intestinal. Já diarreia crônica tem sido pouco descrita em pacientes com LES.

Quando o acometimento gastrointestinal está associado à atividade do LES, as principais causas a serem consideradas são a vasculite mesentérica e a enteropatia perdedora de proteínas. A vasculite mesentérica pode estar presente em pacientes com LES admitidos por dor abdominal e o prognóstico é usualmente desfavorável pela presença de ulcerações, hemorragia, perfuração e infarto mesentérico⁽⁹⁾. Está presente entre 0,2% a 1% dos pacientes lúpicos^(4,10-12). Pode apresentar-se como uma síndrome caracterizada por episódios recorrentes de dor abdominal aguda, associada à hipocomplementemia e diarreia^(4,13), podendo ser revertida com a terapia imunossupressora.

A enteropatia perdedora de proteínas é uma manifestação gastrointestinal incomum no LES^(14,15), e deve ser investigada diante de hipoalbuminemia persistente e ausência de proteinúria significativa, doença hepática, síndrome de má absorção ou ingesta protéica deficiente. Outras causas de enteropatia perdedora de proteínas devem ser excluídas, como o linfoma e o supercrescimento bacteriano. Sua patogênese é desconhecida, todavia, postula-se que um dos mecanismos envolvidos seja o aumento da permeabilidade capilar, secundário à dilatação linfática e à destruição vascular ou da mucosa, mediada por citocinas ou complemento. O diagnóstico é feito a partir da exclusão

de outras causas de perda proteica e da confirmação da presença de proteína nas fezes. A boa resposta clínica ao tratamento imunossupressor contribui para o diagnóstico⁽¹⁶⁾.

O presente caso refere-se a um homem de 18 anos de idade, que apresentou quadro de diarreia crônica, precedendo o diagnóstico de LES grave. Embora o mesmo tenha apresentado outras manifestações clínicas iniciais do LES durante o curso da doença, como plaquetopenia e eritema malar, a queixa de diarreia preponderou. Durante a sua evolução clínica inicial o diagnóstico de LES não foi considerado para o paciente, ocasionando um atraso no seu diagnóstico, o qual foi realizado apenas após a sua internação. Garcia et al.,⁽¹⁷⁾ em uma coorte de 1214 homens diagnosticados com LES na América Latina não verificou nenhum caso de diarreia como manifestação inicial.

Possíveis perdedora de causas de diarreia em pacientes com LES como vasculite mesentérica, enteropatia proteínas, ou enterite eosinofílica não puderam ser diagnosticadas neste paciente devido a velocidade com a qual o quadro clínico se agravou, ocasionando inclusive o desfecho fatal, a despeito do tratamento empregado. Da mesma maneira, parasitoses intestinais e gastroenterites bacterianas não foram completamente afastadas como causa de diarreia. Todavia, devido a melhora do quadro diarreico após a corticoterapia, etiologias infecciosas passaram a figurar entre as de menor probabilidade, despertando ainda mais a possibilidade de uma etiologia relacionada a atividade de doença do LES, principalmente vasculite mesentérica, pela sua maior prevalência em relação a outras causas.

Diarreia crônica pode ser manifestação inicial do LES e significar doença ativa, predizendo acometimento grave neurológico ou pulmonar⁽⁵⁾, conforme relatamos neste paciente. As complicações pulmonares em pacientes com LES podem ocorrer em 50-70% dos indivíduos durante o curso da doença, estando em seus extremos a pleurite, a qual é a mais comum e no outro, uma das mais graves, a hemorragia alveolar⁽¹⁸⁾.

Dentre as doenças autoimunes reumatológicas, a hemorragia alveolar difusa ocorre mais frequentemente em indivíduos com LES e vasculite sistêmica, sendo a nefrite lúpica ativa com hipoalbuminemia um importante fator de risco⁽¹⁸⁾. Várias séries têm relatado a associação de hemorragia alveolar e glomerulonefrites nos pacientes com LES, que talvez seja secundária à relação patogênica de depósitos de anticorpos e complemento nos pulmões e rins. No entanto é relativamente pouco descrita a associação de diarreia crônica como preditor de LES grave.

CONCLUSÃO

Diante da pluralidade do LES, enfatizamos que a atenção a possíveis manifestações do TGI como primeiros sintomas da doença, pode proporcionar um diagnóstico precoce e, assim, o aumento da eficácia terapêutica, reduzindo o risco de dano irreversível em órgãos-alvo.

Dessa maneira, apesar de sinais e sintomas do acometimento do TGI não fazerem parte dos critérios classificatórios, chamamos a atenção para o LES como um diagnóstico diferencial de diarreia, principalmente naqueles indivíduos com outras manifestações clínicas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Figueiró-Filho EA, Araújo EA, Zandonadi MM, Miranda RC. Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: série de casos com diferentes evoluções. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2010;8(2):170-6.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JD, Masi AT, McShane DJ, Rothfield N, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. Comment in: *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):751; *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1326-7; *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):585.
4. Steffan W, Schulz TD. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a survey of the literature. *Open Autoimmunity J.* 2009;1:10-26.
5. Cardoso MF, Franco DS, Melo AC, Paulino E, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, et al. Diarréia como manifestação inicial de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 48(3):184-7.
6. Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, Zhang X, Yang XO, et al. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus.* 2010;19(7):866-9.
7. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29(2):288-91.
8. Chng HH, Tan BE, Teh CL, Lian TY. Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy. *Lupus.* 2010;19(12):1404-13.
9. Lian TY, Edwards CJ, Chan SP, Chng HH. Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital. *Lupus.* 2003;12(8): 612-6.
10. Vitali C, Bencive LW, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10(5): 527-39.
11. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(3):235-42.
12. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(10):917-32.
13. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systematic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (Gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(6):547-50.
14. Aguiar FM, Menescal ZL, Costa DM, Correia JW, Paiva JG, Correia JM. Enteropatia perdedora de proteínas no lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6): 956-964.
15. Park JM, Ahn SY, Shin JI, Yun MJ, Lee JS. A systemic lupus erythematosus patient with protein losing enteropathy. *Yonsei Med J.* 2004;45(5):923-6.
16. Türkçapar N, Ozyüncü N, Cinar K, Ensari A, Küçük O, Idilman R, et al. A case of systemic lupus erythematosus presenting with protein-losing enteropathy. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17(3):226-30.
17. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus.* 2005;14(12): 938-46.
18. Virdi RP, Bashir A, Shahzad G, Iqbal J, Mejia JO. Diffuse alveolar hemorrhage: a rare life-threatening condition in systemic lupus erythematosus. *Case Rep Pulmonol.* 2012; 2012:836-17.

Tumor-induced osteomalacia: the importance of early diagnosis

Osteomalácia induzida por tumor: a importância do diagnóstico precoce

Camila Vieira Bellettini¹, Cristian Hirsch¹, Karen Borges de Azevedo^{1,2}, Ana Luiza Mattos da Silva^{1,2}, Tatiana Schreiber^{1,2}, Felipe Giovanni Tawil Aubin^{1,2}, Osvaldo Estrela Anselmi², Tatiana Freitas Tourinho^{1,2}

Received from: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

ABSTRACT

Tumor-induced osteomalacia is a rare paraneoplastic syndrome that can be completely cured with the removal of the culprit tumor. This study described the clinical history of a patient affected by tumor-induced osteomalacia. The patient was a 57-year-old female who sought hospital due to intense and progressive pain in the lower limbs and muscle weakness, as well diffuse osteoporosis and a variety of pathologic fractures at radiographs. Laboratory tests revealed hypophosphatemia with hyperphosphaturia and raised the hypothesis of tumor-induced osteomalacia. Whole-body technetium-99m octreotide scintigraphy revealed the presence of a focal area of radiotracer uptake in the medial region of the left tarsus. After tumor excision, there was a rapid correction of serum phosphorus, reduction of musculoskeletal complaints and evidence of bone healing. Despite the diagnosis and treatment, the patient had an unfavorable clinical outcome; she developed sepsis from pulmonary focus, evolving into refractory septic shock and death. We stress the need for greater recognition of tumor-induced osteomalacia as a cause of clinical bone pain, fractures, osteopenia and muscle weakness, superimposed on the characteristic biochemical profile with hypophosphatemia and relative hyperphosphaturia. Greater awareness of the disease will allow earlier diagnosis and ultimately a greater curative potential for patients afflicted with this syndrome.

Keywords: Osteomalacia/etiology; Paraneoplastic syndromes/pathology; Hemangiopericytoma; Hypophosphatemia; Fibroblast growth factor; Early diagnosis; Case reports; Female; Middle aged

RESUMO

Osteomalácia induzida por tumor é uma síndrome paraneoplásica rara que pode ser curada completamente com a ressecção do tumor causador. Este estudo descreveu a história clínica de uma paciente afetada pela osteomalácia induzida por tumor. Paciente, de 57 anos, deu entrada no hospital por dor em membros inferiores, e fraqueza muscular intensa e progressiva, assim como osteoporose difusa e fraturas patológicas. Exames laboratoriais evidenciaram hipofosfatemia com hiperfosfatúria e levantaram a hipótese de osteomalácia induzida por tumor. Cintilografia de todo corpo com tecnécio-99m revelou a presença de área focal de captação do radiofármaco na região medial do tarso esquerdo. Após a ressecção do tumor, houve rápida correção do fósforo sérico, redução das queixas musculoesqueléticas e evidência de calo ósseo. Apesar de diagnóstico e tratamento, a paciente apresentou um desfecho clínico desfavorável, desenvolvendo sepsis de foco pulmonar, choque séptico e evoluindo a óbito. Nós enfatizamos a necessidade de maior reconhecimento da osteomalácia induzida por tumor como causa de dor óssea, fraturas patológicas, osteopenia e fraqueza muscular, superpostos a um perfil bioquímico característico, com hipofosfatemia e hiperfosfatúria relativa. Maior alerta sobre a doença permitirá um diagnóstico mais precoce e maior potencial curativo aos pacientes afetados por essa síndrome.

Descritores: Osteomalacia/etiologia; Síndromes paraneoplásicas/patologia; Hemangiopericitoma; Hipofosfatemia; Fatores de crescimento de fibroblastos; Diagnóstico precoce; Relatos de casos; Humanos; Feminino; Meia-idade

INTRODUCTION

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare syndrome that leads to abnormal metabolism of phosphate and vitamin D caused by a tumor that secretes the phosphaturic hormone known as FGF-23⁽¹⁾. TIO is characterized by complete reversal with the removal of the tumor, which is usually benign, small, mesenchymal and rarely detected during routine radiographic examination⁽²⁾.

Due to lack of awareness of the existence of the disease, the interval between onset of symptoms and diagnosis is usually long, because of which the patient affected is generally in a debilitated state at diagnosis⁽¹⁾.

In this case report, we describe the clinical history, diagnosis and therapeutic management of a patient admitted to a hospital in Southern Brazil in April 2013 due to TIO.

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

2. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Received on: 10/12/2013 – Accepted on: 26/02/2014

Conflict of interest: no

Corresponding author:

Tatiana Freitas Tourinho

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Professor Annes Dias, 295 – Centro

Zip code: 90020-090 – Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: 55 (51) 9992 5684 – E-mail: tatiana.tourinho@yahoo.com.br

This study was approved by the local Ethic Committee, patient's family signed a consent term and all researchers signed a commitment statement to use patient's records, ensuring the confidentiality of this work.

CASE REPORT

The patient was a 57-year-old female who sought hospital care in April 2013 due to weakness and intense pain in the lower limbs. The condition started in 2010 with progressive loss of strength in the lower limbs, which had made walking impossible a year previously. Although medical examinations had been conducted following a prior medical visit, no diagnosis was made and no treatment was provided.

She used a plaster splint during 8 months for consolidation of a fracture in the left humerus after slight trauma in September 2012. However, at admittance to hospital, the fracture was still unconsolidated. One week before admission, she presented a new fracture after a minimal trauma in the right humerus.

At admission, the patient underwent radiographs, which showed, besides bilateral diaphyseal humerus fractures, severe diffuse osteoporosis, old bilateral rib fractures, subtrochanteric fracture of the right femur and proximal diaphyseal fracture of the right tibia. Figure 1 demonstrates Looser's zone, characteristic of osteomalacia⁽³⁾.

The tests to which the patient was submitted and that showed normal values were: albumin, bilirubin, creatine phosphokinase, creatinine, serum calcium, urinary calcium, serum ferritin, iron, gamma-glutamyl transpeptidase, blood count, lactate dehydrogenase, magnesium, parathyroid hormone (PTH), potassium, prolactin, C-reactive protein, plasma sodium, prothrombin time, plasma and urine electrophoresis, transaminases, urea, erythrocyte sedimentation rate, qualitative urine, anti-endomyosial antibodies, anti-gliadin and transglutaminase. Thyroid function tests showed subclinical hyperthyroidism (TSH=0.26 μ UI/mL, T3 83 and T4=2.0ng/dL) and negative antithyropoxidase.



Figure 1. Arrow indicates Looser's zone in the medial tibia, consistent with the patient's symptoms of pain and diagnosis of osteomalacia.

Her medical history was marked by diagnosis of type 2 diabetes 3 years previously and hypertension. She presented no history of previous fracture, and there were no reports of osteoporosis or fractures of any kind in the family. The patient had no history of smoking or alcohol consumption. She had undergone two cesarean deliveries without further hospitalizations or surgeries.

The laboratory tests with abnormal results were: 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) 13ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) (calcitriol) 22pg/mL, alkaline phosphatase 368U/L, serum inorganic phosphate 1.2mg/dL, phosphaturia 347mg/24 hours. The rate of tubular reabsorption of phosphorus was calculated to be 71.4% (normal >85%). Replacement was initiated with calcitriol and phosphate. Table 1 summarizes laboratorial investigation.

The presence of hypophosphatemia with relative hyperphosphaturia in a patient with muscle weakness and pathological fractures raised the hypothesis of TIO.

The investigation for TIO was initiated using whole-body magnetic resonance imaging (MRI). The patient underwent MRI of the skull, face, neck and chest, all without alterations. Before completing the MRI steps, whole-body technetium-99m octreotide scintigraphy (99Tcm-OCT) was made available. When performed, this revealed the presence of a small focal area of radiotracer uptake in the medial region of the left tarsus. Computed tomography (CT) images of the region, fused with the scintigraphic image, showed a small mass located medial to the tendon of the *tibialis anterior* muscle (Figure 2).

In early June 2013, tumor excision was performed. Histopathological findings corresponded to a hemangiopericytoma-type low-grade neoplasm, with foci of ossification and hemorrhage, compatible with phosphaturic mesenchymal tumor.

Following excision, pain was shown to reduce in a few days. The serum inorganic phosphorus level increased one point in 24 hours after removal (0.6 to 1.6mg/dL). It remained stable for the next few days, reaching 2.3mg/dL on the 12th postoperative day. Furthermore, there was radiographic documentation of consolidation in the old humeral fracture.

Despite the diagnosis and treatment for TIO, the patient had an unfavorable clinical outcome. On admission, she already had presented general weakness; during hospitalization, the patient developed significant malnutrition. After 3 months in

Table 1. Laboratory investigation (normal range)

Creatinine (0.3-1.3 mg/dL)	0.6
Calcium (8.0-10.5 mg/dL)	9.2
Magnesium (1.6-2.4 mg/dL)	2.2
Inorganic phosphate (2.5-5.0 mg/dL)	1.2
Alkaline phosphatase (20-130 IU/L)	368
PTH (14-72 pg/nL)	42.6
25(OH)D (>30ng/mL)	13
1,25(OH) ₂ D (25-65pg/mL)	22
Fractional absorption of phosphate (>85%)	72%

PTH: parathyroid hormone; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-dihydroxyvitamin D.

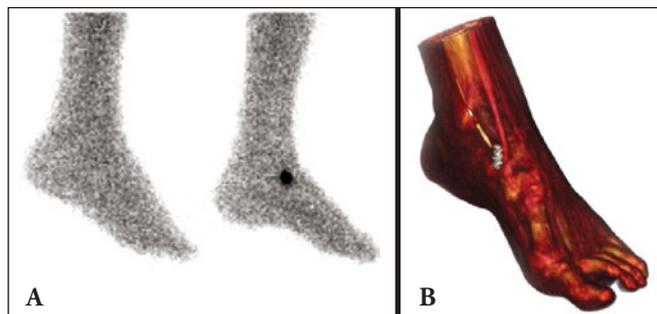


Figure 2. (A) Technetium-99m octreotide scintigraphy; (B) Technetium-99m octreotide scintigraphy fused to computed tomography imaging showing a small mass located medial to the tendon of the *tibialis anterior* muscle.

hospital, she developed sepsis from pulmonary focus, evolving into refractory septic shock, and died after 1 week in intensive care.

DISCUSSION

TIO is a rare paraneoplastic syndrome caused by mesenchymal tumors that secrete factors regulating the transport and homeostasis of phosphorus, the phosphatonins^(1,2,4). Recognized as the main cause of TIO, the phosphatonin FGF-23 acts by decreasing both tubular reabsorption of phosphorus and vitamin D activity, thus leading to changes in bone metabolism and the consequent development of osteomalacia⁽⁴⁻⁶⁾.

The syndrome usually presents with bone pain, osteopenia, fractures and significant muscle weakness⁽⁷⁾. The clinical condition mimics the genetic forms of hypophosphatemia^(2,8), however it onsets at an older age and with complaints of muscle weakness, severe fractures and bone pain⁽²⁾ that are progressive over years⁽⁸⁾.

The suspected diagnosis should be considered in patients with the described clinical aspects that present the characteristic biochemical profile with normocalcaemia, hypophosphatemia, hyperphosphaturia (secondary to renal wairst) and increased alkaline phosphatase^(7,8).

The place where hypophosphatemia is identified should have confirmation that it is caused by renal phosphate wasting⁽¹⁾. This can be achieved using the formula for urinary phosphate reabsorption rate: $100 \times (1 - [UPO_4xPCr] / [PPO_4xUCr])$, in which U and P are urinary and plasma concentrations of phosphate (PO₄) and creatinine (Cr)⁽⁸⁾. There are other acquired causes of hypophosphatemia with hyperphosphaturia, such as medications (e.g., aminoglycosides, antiretroviral drugs). However, they tend to be associated with a more generalized tubulopathy. After confirming the renal phosphate wasting, other laboratory tests may also be useful in the diagnosis of TIO⁽¹⁾. Vitamin D may be low or inappropriately normal. Calcium and PTH are usually normal, but PTH may be high due to secondary hyperparathyroidism, which is a normal response to vitamin-D deficiency caused by excessive FGF-23⁽¹⁾. Measuring serum FGF-23 can be useful but it is not yet widely available, for which reason it was not measured in our case.

Highlighting the importance of checking the urinary excretion of glucose and amino acids⁽⁹⁾.

The definitive treatment of the disease is obtained with complete excision of the tumor^(1,2,8). Therefore, the exact location of the tumor needs to be identified, which is a challenge given that the tumors are usually small, slow growing and frequently found in a wide variety of anatomical locations^(1,8,10). While conventional imaging methods are not very effective for this identification^(2,8), somatostatin analogue scintigraphy has been shown to have great potential in locating these tumors^(1,8,10,11). This can be explained by the fact that many osteomalacia-inducing tumors express receptors for somatostatin^(1,7). In our case, the tumor was only identified with scintigraphy, having gone unnoticed even with CT. With the benefit of octreotide-assisted location, the tumor was readily detected on a second CT examination. The location of the tumor in the left foot is comparable to descriptions found in the literature, which indicate the extremities are frequently involved⁽⁸⁻¹¹⁾.

Histologically, the osteomalacia-inducing tumors are characterized by benign slow growing mesenchymal cells⁽⁸⁾. Less than 5% of cases of TIO are associated with malignant tumors⁽⁹⁾. It includes a variety of histopathological diagnoses; the most recognized being the “mixed connective tissue variant”, the hemangiopericytoma^(1,2,12).

The complete excision of the tumor results in immediate early correction of biochemical disorders and bone remineralization^(2,8). The biochemical profile alters in hours or a few days. Patients feel well in days to weeks following the excision, and present a normal biochemical profile in 5 to 10 postoperative days⁽¹⁾.

However, even after correct diagnosis and treatment, the tumor can remain obscure or incompletely resected. Then, medical management is necessary⁽⁸⁾. The current practice is to treat TIO with phosphorus supplementation (15 to 60mg of elemental phosphate per kg per day in four to five divided doses) in combination with calcitriol (15 to 60ng/kg per day in one to two doses)⁽¹³⁾. The phosphorus supplementation serves to replace ongoing renal phosphorus loss, and the calcitriol supplements replace insufficient renal production of 1,25(OH)₂D and the enhance renal and gastrointestinal phosphorus reabsorption⁽⁸⁾.

In our experience, there was an evident rapid correction of serum phosphorus, reduction of musculoskeletal complaints and evidence of bone healing. Further follow-up was not possible, in view of the death of the patient. We believe that the patient’s death was not directly related to the underlying pathology. However, it can be inferred that indirectly the clinically debilitated condition in which the patient presented may have contributed to the unfavorable outcome when confronted by severe sepsis.

Thus, we stress the need for greater recognition of the TIO as a cause of clinical bone pain, fractures, osteopenia and muscle weakness, superimposed on the characteristic biochemical profile with hypophosphatemia and relative hyperphosphaturia. Greater awareness of the disease will allow earlier diagnosis and ultimately a greater curative potential for patients afflicted with this syndrome.

REFERENCES

1. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77.
2. Biagini GL, Coutinho PR, Jonasson TH, Ueda CE, Gama RR. Osteomalácia oncogênica: cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc na localização do tumor periférico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(9):1505-9.
3. Zura RD, Minasi JS, Kahler DM. Tumor-induced osteomalacia and symptomatic looser zones secondary to mesenchymal chondrosarcoma. *J Surg Oncol*. 1999;71(1):58-62.
4. Cheung FM, Ma L, Wu WC, Siu TH, Choi PT, Tai YP. Oncogenic osteomalacia associated with an occult phosphaturic mesenchymal tumour: clinico-radiológico-pathological correlation and ultrastructural studies. *Hong Kong Med J*. 2006;12(4):319-21.
5. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6500-5. Comment in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):5945-6.
6. Ohnishi M, Razzaque MS. Osteo-renal cross-talk and phosphate metabolism by the FGF23-Klotho system. *Contrib Nephrol*. 2013;180:1-13.
7. Harish S, Jurriaans E, Jan E, Sur M, Colterjohn N. Giant cell tumour of soft tissue causing oncogenic osteomalacia: report demonstrating the use of octreotide scintigraphy in tumour localization. *Clin Radiol*. 2008;63(1):101-7.
8. Ruppe MD, Beur SM. Disorders of phosphate homeostasis. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th ed. Washington, D.C.: American Society for Bone and Mineral Research; 2008.
9. Chiam P, Tan HC, Bee YM, Chandran M. Oncogenic osteomalacia - hypophosphataemic spectrum from "benignancy" to "malignancy". *Bone*. 2013;53(1):182-7.
10. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*. 2012;27(9):1967-75.
11. Poizat F, Wojtusciszyn A, Raynaud P, Maître H, Renard ER, Baldet P. [Foot tumor and diffuse pain: a case of oncogenic osteomalacia]. *Ann Pathol*. 2005;25(2):134-7. French.
12. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. Comment in: *Am J Surg Pathol*. 2010;34(4):596-7.
13. Jamal SA, Dickson BC, Radziunas I. Tumour induced osteomalacia due to a sinonasal hemangiopericytoma: A case report. *World J Clin Cases*. 2013;16(1):59-63.

Síndrome DRESS com manifestação renal grave. Relato de caso

DRESS syndrome with several renal involvement. Case report

Thaís Figueiredo Teodoro de Oliveira¹, Marcos Vinícius Clarindo², Débora Bourscheid Dorst¹, Carlos Floriano de Moraes¹, Luís Alberto Batista Peres²

Recebido do Hospital São Lucas e Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

RESUMO

Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também chamada de síndrome DRESS, é uma reação adversa grave a fármacos, idiossincrática e com envolvimento de múltiplos órgãos. Os critérios diagnósticos incluem dermatose induzida por fármaco, anormalidades hematológicas e comprometimento sistêmico. A síndrome pode levar a altas taxas de mortalidade se não identificada precocemente. O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente que desenvolveu a síndrome DRESS depois do uso de antibiótico para tratamento de úlcera em membro inferior. Paciente do sexo masculino, negro, 70 anos, apresentou síndrome DRESS após o uso de ampicilina + sulbactam para quadro de úlcera venosa infectada em membro inferior direito. O caso compreendia eritrodermia com lesões erosadas e acometimento mucoso, caracterizando eritema multiforme *major*, eosinofilia >1.500cel./dL e lesão renal aguda. Foi tratado com prednisona oral (1mg/kg/dia), com remissão das lesões cutâneas, melhora da função renal e redução da leucocitose e eosinofilia. Relatou-se um caso clássico, cursando com síndrome DRESS e responsivo à corticoterapia oral. O tratamento com corticoide permanece controverso, devendo-se avaliar o risco-benefício em cada caso.

Descritores: Erupção por droga/diagnóstico; Eosinofilia/diagnóstico; Vancomicina/uso terapêutico; Prednisona/uso terapêutico; Lesão renal aguda; Antibacterianos; Humanos; Masculino; Idoso

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, also called DRESS syndrome is a severe adverse reaction to medication, idiosyncratic with involvement of multiple organs. Diagnostic

criteria include: drug-induced dermatosis, hematological abnormalities and systemic involvement. The syndrome can lead to high mortality rates if not promptly recognized. The aim of this study was to describe the case of a patient who developed DRESS syndrome after antibiotic use for lower limb ulcer. Male patient, black, 70 years, presented DRESS syndrome after use of ampicillin + sulbactam for infected venous ulcer in the right lower limb. The case included erythroderma with injuries and eroded mucosal involvement, featuring erythema multiforme major, eosinophilia greater than 1,500cel/dL and acute kidney injury. He was treated with oral prednisone (1mg/kg/day), with remission of skin lesions, improvement in renal function and reduced leukocytosis and eosinophilia. We reported a classic case of DRESS syndrome coursing with acute kidney injury, responsive to oral steroids. The treatment with corticosteroids remains controversial and need to evaluate the risk-benefit ratio in each case.

Keywords: Drug eruptions/diagnosis; Syndrome; Eosinophilia/diagnosis; Vancomycin/therapeutic use; Prednisone/therapeutic use; Acute kidney injury; Anti-bacterial agents

INTRODUÇÃO

A síndrome DRESS (sigla do inglês *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, (SD) possui manifestações que se enquadram em três critérios principais: erupção cutânea de gravidade variável, anormalidades hematológicas com a ativação maciça de eosinófilos ou linfócitos atípicos, além de comprometimento sistêmico de variada topografia, com potencial risco de letalidade⁽¹⁻⁴⁾. O envolvimento multivisceral com eosinofilia sérica e infiltrado eosinofílico tecidual diferencia a SD de outras reações à fármacos⁽⁵⁾. Outra característica marcante é seu prolongado período de latência, que varia de algumas semanas até meses, entre a administração indutora e o início dos sintomas⁽⁶⁾.

Esse tipo de reação é mais observada com o uso de determinados grupos de fármacos, como anticonvulsivantes, especialmente aromáticos, antidepressivos tricíclicos e antibióticos, com destaque para sulfas e betalactâmicos⁽⁶⁾. Muitos mecanismos são sugeridos para explicar as manifestações viscerais da SD, incluindo exacerbação da resposta imunológica, maciço infiltrado eosinofílico sérico e em tecidos periféricos, síndrome hemofagocítica e possível participação de infecções virais ou bacterianas⁽⁷⁾.

O reconhecimento imediato da SD e a suspensão do fármaco causador são essenciais no manuseio dos pacientes, juntamente do tratamento de suporte⁽⁵⁾. No entanto, a condição

1. Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

2. Universidade do Oeste do Paraná, Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 20/05/2013 – Data de aceite: 13/09/2013

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Thaís Figueiredo Teodoro de Oliveira
Rua Pernambuco, 861/23 – Centro
CEP: 85810-020 – Cascavel, PR, Brasil
E-mail: thaís_fto@hotmail.com

pode progredir, apesar dessas medidas, podendo atingir taxa de letalidade de até 40%. Os corticosteroides sistêmicos são os fármacos mais utilizados atualmente, entretanto, seu uso permanece controverso^(5,8).

Como sua apresentação clínica mais evidente é o envolvimento cutâneo, a SD é mais citada pela Dermatologia, não havendo muitos relatos de caso em literatura de Clínica Médica e Medicina de Urgência. Dado o alto potencial de morbidade e a possibilidade de acometimento sistêmico, médicos e outros profissionais da saúde devem ter conhecimento para reconhecer essa desordem, especialmente quando apresentar manifestações mais graves⁽⁹⁾.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente que desenvolveu SD, depois do uso do antibiótico ampicilina + sulbactam para o tratamento de úlcera venosa infectada em membro inferior.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 70 anos, esteve internado em outro hospital para tratamento de lesão ulcerada infectada em membro inferior direito (MID). Foi tratado com ampicilina + sulbactam por via venosa por 7 dias, tendo recebido alta hospitalar com plano de terapia sequencial em domicílio. Previamente hipertenso, diabético e com insuficiência venosa crônica, tinha histórico de outras lesões ulceradas em membros inferiores secundárias ao quadro vascular, tendo sido submetido à amputação do MID.

Cinco dias após a alta, iniciou quadro de eritrodermia esfoliativa de instalação craniocaudal, que evoluiu com formação de lesões bolhosas disseminadas, que deixavam erosões após seu rompimento (Figuras 1 e 2). Apresentava ainda acometimento de mucosas oral, ocular e genital. Ao exame físico, além das lesões dermatológicas, encontrava-se taquípneico, taquicárdico, confuso, com ausculta pulmonar normal, abdômen sem visceromegalias, membro inferior esquerdo (MIE) sem edemas e com úlcera venosa infectada.



Figura 1. Lesões bolhosas e erosões em face e tórax. Imagem obtida no momento da avaliação dermatológica.



Figura 2. Lesões bolhosas e erosões em membro superior esquerdo. Imagem obtida no momento da avaliação dermatológica.

Exames laboratoriais revelaram anemia moderada (hemoglobina: 9,3g/dL), leucocitose (18.000/mm³) com eosinofilia (18%; 3300/mm³) sem linfócitos atípicos, elevação de creatinina (5,4mg/dL) e ureia (435mg/dL), eletrólitos normais, acidose metabólica (bicarbonato de 10mg/dL), elevação de transaminases, albumina de 2,3g/dL, bilirrubinas normais, coagulograma normal e urina apresentando hematúria, leucocitúria e eosinofíria (não fotografados). Ecografia do trato urinário sem anormalidades. Devido à uremia importante, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (indisponibilidade de terapia dialítica na enfermaria).

Exame histopatológico realizado em fragmento cutâneo demonstrou dermatite de interface com presença de vacuolização de queratinócitos basais e infiltrado inflamatório dérmico perivascular, composto principalmente por eosinófilos (Figuras 3 e 4).

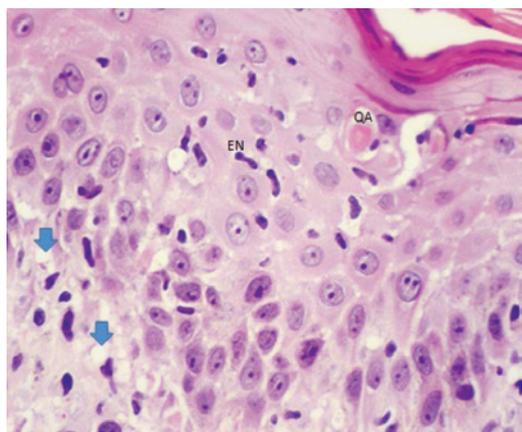


Figura 3 – Grande detalhe da pele mostrando epiderme com vacuolização de queratinócitos basais (seta), exocitose de neutrófilos (EN) e queratinócitos apoptóticos (QA). Exame histopatológico cutâneo evidenciando lesão inflamatória com predomínio de eosinófilos.

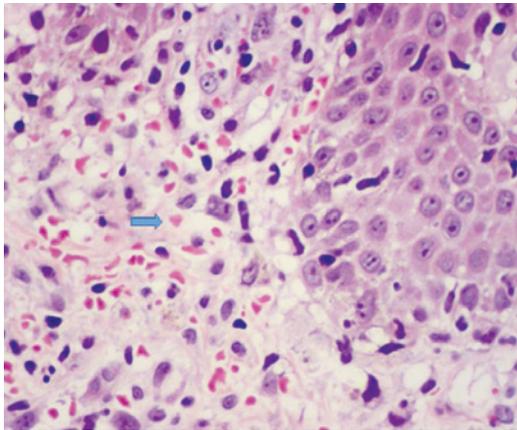


Figura 4. Detalhe do extravasamento de hemácias (seta) na derme. Exame histopatológico cutâneo evidenciando lesão inflamatória.

Tratado com hidratação, equilíbrio hidroeletrólítico, anti-biótico (ciprofloxacino e vancomicina em dose ajustada para a função renal), prometazina e prednisona por via oral na dose de 1,0mg/kg/dia. As lesões cutâneas foram tratadas localmente com banho de permanganato de potássio e óleo de girassol. Evoluiu com melhora progressiva da função renal e do quadro cutâneo, sem necessidade dialítica. A leucocitose e a eosinofilia reduziram-se gradativamente. Após 2 meses de seguimento ambulatorial, o paciente se apresentava com remissão do quadro.

DISCUSSÃO

A SD é também conhecida como síndrome da hipersensibilidade induzida por fármacos. Pode acometer tanto adultos como crianças, cursando com erupção cutânea morbiliforme, febre, linfadenopatia, anormalidades hematológicas e manifestações de múltiplos órgãos, incluindo o rim⁽¹⁰⁾. A lesão renal aguda (LRA) com uremia importante raramente tem sido relatada⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

O paciente do presente caso pôde ser caracterizado como portador de SD pelo preenchimento dos três critérios obrigatórios. Uma particularidade desse caso é que as lesões cutâneas se apresentaram de maneira exuberante e precoce, o que não constitui regra na SD e não costuma guardar relação entre a extensão do quadro cutâneo e a gravidade da síndrome, intensificada pelo envolvimento visceral⁽³⁾.

Notou-se também eosinofilia $>1.500\text{cels}/\text{mm}^3$ por todo o período em que permaneceu internado, porém sem linfocitose atípica. Os achados de eosinofilia e eosinofilúria, acompanhados de perda aguda da função renal, sugerem fortemente a ocorrência de nefrite intersticial aguda complicada por insuficiência renal aguda (IRA), não documentada por biópsia renal.

Antes do diagnóstico de SD ser firmado, cabe excluir possíveis diagnósticos diferenciais, como lúpus induzido por fármacos, síndrome hipereosinofílica e doença do soro – doenças estas não compatíveis com a apresentação clínica desse paciente⁽⁹⁾.

Apesar de não existirem testes laboratoriais específicos para a SD, o diagnóstico costuma ser firmado pela realização de exames simples. O critério dermatológico é clínico, sendo que o achado de infiltrado dérmico eosinofílico corrobora a suspeita

clínica. O critério hematológico pode ser firmado com a coleta do hemograma. O critério de manifestação sistêmica geralmente é preenchido com a coleta de creatinina, eletrólitos, parcial de urina e marcadores de lesão hepática⁽⁹⁾.

O envolvimento renal em pacientes com SD usualmente é leve, mas há relatos de IRA grave, com necessidade dialítica. A biópsia renal geralmente revela nefrite intersticial aguda, podendo ocorrer necrose tubular aguda, que exige tratamento dialítico por semanas. A maioria dos pacientes recupera a função renal, após período variável⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Num estudo de coorte retrospectivo taiwanês, 60 pacientes com SD foram analisados e houve acometimento renal em 40% deles⁽¹⁶⁾. As manifestações ocorreram por nefropatia túbulo-intersticial associada a elevação da creatinina, hematúria microscópica ou proteinúria⁽¹⁷⁾. Outro estudo francês a respeito da SD que apresentou 216 casos estudados num período de 15 anos, observando que o envolvimento renal não foi comum. Relatou-se que alterações hepáticas eram as anormalidades sistêmicas mais prevalentes (60% dos pacientes)⁽³⁾.

Apesar do tratamento ainda não ser padronizado, a literatura recomenda terapia suportiva e interrupção do fármaco suspeito^(5,8). Quanto ao tratamento farmacológico, os glicocorticoides continuam a ser os agentes mais utilizados, trazendo resultados favoráveis, especialmente em casos graves^(5,9). Neste caso, em especial, preferiu-se evitar a pulsoterapia, devido ao maior índice de efeitos colaterais inerentes a ela, principalmente a maior indução de imunossupressão, que não era desejável num paciente diabético com porta de entrada cutânea extensa⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÃO

Neste caso de síndrome DRESS com lesão renal aguda, o reconhecimento e a abordagem terapêutica precoces permitiram boa evolução do quadro, mesmo em paciente grave e que necessitou suporte em ambiente de terapia intensiva. Devido à alta letalidade e à possibilidade de acometimento orgânico da doença, que tem diagnóstico baseado na coleta de exames simples, e cujo tratamento consiste na suspensão do fármaco suspeito, ressalta-se a importância de sua rápida identificação para o adequado manejo mais precoce.

REFERÊNCIAS

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011; 124(7):588-97.
2. Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2011;38(3):222-8.
3. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):6-11.
4. Wongkitisophon P, Chanprapaph K, Rattanaekamorn P, Vachiramon V. Six-year retrospective review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(2):200-5.
5. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J.* 2008;126(4):225-6.

6. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):435-49.
7. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol*. 2009;145(1):67-72.
8. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, Smith C, Morris-Jones R, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol*. 2011;21(3):385-91.
9. Tsyrluk A, Landman A. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: two Emergency Department cases. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):559-62.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.
11. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):17-20.
12. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, Murakami K, Nakai S, et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med*. 2010;49(5):409-13.
13. Angel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect*. 2006;52(2):e39-40.
14. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2940-2.
15. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztarmer E, Guillet G, et al. Cyclophosphamide therapy for corticosteroid-resistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):e11-4.
16. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-9.
17. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. [Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)]. *Acta Med Port*. 2008;21(4):367-72. Portuguese.
18. Pereira AL, Bolzani FC, Stefani M, Carlín R. Uso sistêmico de corticoides: revisão da literatura. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2007;35(1):35-50.

Aspectos imunológicos da Síndrome de Down

Immunological aspects of Down syndrome

Renato Mitsunori Nisihara¹, Pietro Henrique Massuda¹, Paloma Matiazzo Peña Lupiañes¹

Recebido do Departamento de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica mais comum em recém-nascidos (RN) vivos. Em virtude do maior conhecimento sobre todos os aspectos que envolvem a síndrome de Down, nas duas últimas décadas a expectativa de vida das pessoas com síndrome de Down mais que dobrou. Ela representa um desafio para o clínico, devido aos diversos e complexos problemas de saúde que os acometem e o atendimento adequado ao paciente necessita de conhecimento atualizado sobre as suas principais intercorrências, que apresenta algumas particularidades relacionadas ao sistema imune. O objetivo deste estudo foi rever os principais problemas de saúde relacionados ao sistema imunológico do paciente com SD, bem como atualizar o clínico sobre os novos conhecimentos da síndrome de Down. **CONTEÚDO:** Foram consultadas as bases de dados para a busca dos artigos recentes e relevantes sobre a resposta imunológica do paciente com síndrome de Down. No presente artigo, são abordados temas que focam a atenção no cuidado ao paciente adulto com síndrome de Down tais como infecções recorrentes, respostas às vacinas, doenças autoimunes e outros assuntos relacionados à resposta imunológica dessas pessoas. **CONCLUSÃO:** Devido à maior expectativa de vida, um número crescente de pessoas adultas e idosas com síndrome de Down será atendido por todas as especialidades médicas, tornando-se necessária uma constante atualização sobre a síndrome. Em relação ao sistema imunológico, o clínico deve ter especial atenção com infecções, resposta vacinal diminuída e maior prevalência de doenças autoimunes.

Descritores: Síndrome de Down/imunologia; Doenças autoimunes; Sistema imunológico/fisiopatologia; Infecções respiratórias/imunologia; Vacinas

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality in live newborns. Due to the greater knowledge of all aspects involving DS, in the last two decades the life expectancy from people with Down syndrome more than doubled. It represents a challenge to physicians due to the diverse and complex health problems that affects this patient and the proper care needs current knowledge about its main complications, which presents some particularities related to the immune system. The objective of this study was to review the major health problems related to the immune system of patients with Down syndrome, also to update the physician on the new clinical knowledge in Down syndrome. **CONTENTS:** We consulted databases for the search of relevant and recent articles on the subject. In the present manuscript, issues are addressed with focus on attention in the care of adult patients with Down syndrome among which we highlight the recurrent infections, responses to vaccines, autoimmune diseases, as well as other matters related to the immune response of these individuals. **CONCLUSION:** Due to the longer life expectancy, a growing number of adults and elderly patients with Down syndrome will be attended by all medical specialties, requiring the acquisition of more knowledge about this syndrome. Regarding the immune system, the physician should pay special attention to infections, decreased vaccine response and a higher prevalence of autoimmune diseases.

Keywords: Down syndrome/immunology; Autoimmune diseases; Immune system/physiopathology; Respiratory tract infections/immunology; Vaccines

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a principal causa genética conhecida de retardo mental. Há mais de 50 anos, *Lejeune et al., em 1958, identificaram que a doença era determinada pela trissomia do cromossomo 21, alteração genética que causa complexos problemas de saúde em seus portadores⁽¹⁾.

Após o nascimento e logo nos primeiros anos de vida, a criança Down já apresenta várias complicações de saúde, das quais as mais importantes incluem: cardiopatias congênitas, hipotonia, déficit auditivo, distúrbios da tireóide e maior suscetibilidade a infecções. Com o passar dos anos, as manifestações clínicas descritas em pacientes com SD se assemelham às do envelheci-

1. Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 02/04/2013 – Data de aceite: 19/11/2013

Conflito de interesses: nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Renato Nisihara

Universidade Positivo, Departamento de Medicina

Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300 – Cidade Industrial

CEP 81280-330 – Curitiba, PR, Brasil

E-mail: renatonisihara@up.com.br

*Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. CR Hebd Seances Acad Sci. 1959;(248):1721-1722 apud⁽¹⁾.

mento, apresentando maior prevalência de infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes e evolução precoce para demência após os 40 anos de idade. Por essas características a SD foi considerada por muito tempo com uma doença progeróide⁽²⁾. Além disso, o problema que chama maior atenção ao clínico são as infecções do trato respiratório, que por muitas vezes podem se tornar recorrentes e que ainda continuam sendo uma das principais causas de morte em todas as idades^(3,4).

Nas duas últimas décadas, a expectativa de vida das pessoas Down mais que dobrou⁽¹⁾, graças ao maior conhecimento de todos os aspectos que envolvem a SD. No que se refere ao sistema imunológico, a partir da década de 80 alguns autores descreveram algumas alterações imunológicas, incluindo o modelo no qual a SD era vista como uma senescência precoce do sistema imune. Atualmente, a hipótese mais aceita é que alterações morfofuncionais do timo são as principais causas das anormalidades imunológicas⁽²⁾. O timo é o órgão linfóide primário responsável pela diferenciação, seleção e maturação de linfócitos T. Em virtude disso, as alterações tímicas observadas em pacientes com SD indicam que a função dos linfócitos T é afetada, causando também um desequilíbrio da rede de citocinas. Como consequência, o sistema imune da pessoa com SD aparentemente apresenta uma desorganização, acarretando a esses uma maior probabilidade de ocorrência de doenças autoimunes e infecções⁽⁵⁾.

A presente revisão tem como objetivo atualizar o clínico sobre os aspectos imunológicos da SD e as mudanças que ocorreram nos últimos anos nesta área, dando maior enfoque para infecções de repetição, doenças autoimunes e respostas às vacinas nesses indivíduos.

MUDANÇA DO PARADIGMA IMUNOLÓGICO NA SÍNDROME DE DOWN

Por muito tempo, acreditou-se que na SD ocorria uma senescência precoce de todas as áreas do organismo. O sistema neurológico dos pacientes Down parece envelhecer mais rapidamente. Um exemplo é o aparecimento precoce da doença de Alzheimer, a qual pode aparecer por volta dos 40 anos nestes pacientes. Além disso, a perda de elasticidade da pele e cataratas em idades não tão avançadas corroborava tal impressão⁽⁶⁾. As doenças relacionadas com o sistema imune vinham sendo analisadas neste mesmo contexto^(7,8).

Por outro lado, estudos recentes mostram que, ao contrário do que se pensava, a deficiência do sistema imunológico já está presente desde a sua própria formação e não decorre, apenas devido ao envelhecimento⁽⁹⁾. Fetus com SD apresentam alteração dos parâmetros usados na avaliação da função tímica: anatomia tímica anormal e baixa contagem de linfócitos TREC (em inglês: *T receptor excision circles*) que são usados como marcadores da função tímica. É provável que isso ocorra porque alguns genes que controlam a divisão e proliferação dos timócitos estejam presentes no cromossomo 21. Além disso, já foi descrito uma diminuição do número de células B e T *naive* a partir do nascimento, menor expansão e proliferação das células de memória que, em conjunto, levam a um déficit da função linfocitária. Não é ainda totalmente claro, mas é possível que além das anor-

malidades do timo, os linfócitos T e linfócitos B também sejam funcionalmente defeituosos⁽¹⁰⁾.

As alterações linfocitárias descritas, seja de linfócitos T ou B, levam a uma desorganização do sistema imune, com produção alterada de citocinas, o que irá dificultar a comunicação celular e o correto funcionamento do sistema imune.

Na tabela 1 estão representados os principais achados imunológicos nos pacientes com SD.

Tabela 1. Principais achados imunológicos nos pacientes com síndrome de Down

Linfócitos-T	
Linfócitos-T CD3 ⁺	Diminuído/normal
Linfócitos T auxiliar (CD4 ⁺)	Diminuído
Linfócitos T citotóxicos (TCD8)	Diminuído/normal
Proliferação de linfócitos-T	Diminuído/normal
Timo	
Razão Th1/Th2	Aumentado
Razão CD4/CD8	Diminuído
Linfócitos B	
Linfócitos-B CD19 ⁺	Diminuído
Proliferação de linfócitos-B	Diminuído
Imunoglobulinas	
IgG	Aumentado após 2 anos de idade
IgM	Diminuído
IgA	Normal
Autoanticorpos	Aumentado
Resposta à vacinas	
Tétano	Diminuída
Polissacarídeo pneumocócico	Diminuída/normal
Conjugado Meningocócico	Diminuída
Pertussis (Coqueluche)	Diminuída
Hepatite B	Diminuída
Hepatite A	Normal
Influenza	Diminuída/Normal
Pólio (oral)	Diminuída
Resposta às infecções bacterianas	
Sepse	Maior suscetibilidade/gravidade
Pneumonias	Maior suscetibilidade/gravidade
Infecções de vias aéreas superiores	Aumentada
Doenças autoimunes	
Tireóide	Maior prevalência
<i>Diabetes mellitus</i>	Maior prevalência do tipo 1
Doença celíaca	Maior prevalência
Neoplasias	
Hematológicas	Maior prevalência
Não hematológicas	Menor prevalência

Fonte: Adaptado e traduzido⁽¹⁰⁾.

Síndrome de Down e as infecções bacterianas recorrentes

As infecções (principalmente pneumonia bacteriana) ainda representam uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes Down de todas as idades^(3,4), apesar dos avanços no diagnóstico e nas formas de tratamento.

O sistema imunológico da pessoa Down tem maior dificuldade de combater os patógenos, principalmente bactérias capsuladas como o pneumococo, o que favorece a ocorrência de infecções; aumenta o risco de morte e recorrência^(9,11). As infecções de repetição causam grande impacto em crianças com SD, causando atraso no desenvolvimento, problemas comportamentais e menor índice de qualidade de vida relacionada à saúde, quando comparadas com crianças sem tais infecções⁽¹²⁾.

Estudo realizado com 1332 pessoas com SD na Austrália mostrou que nas diferentes fases da vida, as pneumonias ainda são a causa de morte mais comum, representando 33% das mortes na infância e adolescência (0-18 anos), 23% na idade adulta (19-40 anos), e quase 40% entre os idosos (>40 anos)⁽¹³⁾.

Muitas vezes, as infecções podem estar associadas a outras doenças, como as cardiopatias congênitas, o que contribui para o aumento da mortalidade. No Brasil, um estudo realizado com 45 crianças associou positivamente infecção recorrente ou sepse com a presença de cardiopatias congênitas. Ainda nesse estudo, encontrou-se dois casos de deficiência de IgG2, duas crianças com número diminuído de linfócitos CD4+ e cinco com redução de atividade das células NK⁽¹⁴⁾. Farias et al., descreveram as cardiopatias congênitas encontradas em 127 crianças Down no Brasil e em relação à presença de infecções graves, pneumonia e sepse foram diagnosticadas em 23,6% e 5,5% dos casos, respectivamente. Dentre os casos de pneumonia, 70% das crianças apresentavam cardiopatia e nos casos de sepse, em 85% eram cardiopatas⁽¹⁵⁾.

É de crucial importância que o clínico esteja atento às condições que favoreçam a ocorrência de infecções do trato respiratório. Deve orientar seu paciente quanto a medidas de prevenção, tais como evitar aglomerações, procurar precocemente atendimento médico quando apresente sinais e/ou sintomas respiratórios e mobilização precoce do leito quando acamado. Além disso, atenção redobrada para pacientes com SD que apresentem quadro infeccioso recorrente, sendo recomendada a pesquisa de imunodeficiência humoral (anticorpos) e celular nesses pacientes, uma vez que o diagnóstico precoce permite que a adequada conduta terapêutica seja rapidamente iniciada⁽¹⁴⁾. Ressalta-se ainda que alterações anatômicas e funcionais como estreitamento do conduto auditivo, menor movimentação ciliar, hipotonia e outras condições presentes no paciente inerentes à SD podem contribuir para o aumento do número de infecções⁽³⁾.

Síndrome de Down e a resposta às vacinas

A vacinação do paciente Down apresenta algumas peculiaridades, tendo em vista as características do seu sistema imune. Em pessoas com SD, a menor taxa de linfócitos T e B presentes já ao nascimento associada à deficiência funcional dessas células dificulta a resposta imune adaptativa a antígenos das vacinas.

É provável que a resposta ao antígeno vacinal seja mais lenta, de menor intensidade e se apresente com menor avidez dos anticorpos⁽¹⁰⁾. Sendo assim, para algumas vacinas, a soroconversão tende a ser menos eficiente na formação de memória imunológica quando comparada à população em geral.

A resposta deficiente às vacinas na SD já foi descrita tanto para vacinas dependentes da resposta T-auxiliar, como a de tétano⁽¹⁶⁾ e influenza A⁽¹⁷⁾, assim como para as independentes da resposta T-auxiliar, como a observada com polissacarídeo pneumocócico (PPV)⁽¹⁸⁾.

Estudo realizado no Brasil por Ferreira et al.⁽¹⁹⁾, mostrou soroconversão satisfatória para hepatite A em crianças com SD (94% de resposta positiva). No entanto em relação à vacina para hepatite B, estudo realizado por Nisihara et al.⁽²⁰⁾, com 140 crianças e adolescentes com SD vacinadas com esquema tríplice para hepatite B, apontou que apenas 47,6% delas conseguiram efetiva imunização (anticorpo anti-HBs positivo). Tal fato causa preocupação, uma vez que atualmente mais jovens Down têm vida sexual ativa e ficam expostos à contaminação pelo vírus da hepatite B. Principalmente pela disponibilidade, é recomendável que seja solicitado o exame anticorpo anti-HBs para se verificar se houve soroconversão.

O calendário vacinal na SD segue um calendário específico. Além das vacinas normalmente recebidas nas Unidades Básicas de Saúde, deve-se receber a vacina contra a influenza sazonalmente e a vacina contra hepatite A após o 1 ano de vida. Crianças Down prematuras ou cardiopatas também devem receber palivizumabe, para prevenir infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR)⁽²¹⁾.

Vários estudos já foram feitos sobre a resposta vacinal aos diferentes imunógenos. Na tabela 1 apresentamos o que se pode esperar em relação à soroconversão nos pacientes com SD para algumas vacinas utilizadas. No entanto, fica evidente que embora recebam a vacina, nem sempre os mesmos estarão protegidos.

Associação da SD com doenças autoimunes

Diversos autores já demonstraram a associação entre a SD e doenças autoimunes, sendo que as mais prevalentes em diferentes populações foram a tireoidite autoimune e doença celíaca⁽²²⁻²⁶⁾.

Doença celíaca

A doença celíaca (DC) se manifesta em sua forma clássica através de sinais e sintomas de má absorção intestinal, com a presença de vômitos, diarreias, dores abdominais, flatulência e eliminação de fezes volumosas, espumosas ou gordurosas. No entanto, a apresentação da DC é extremamente variável podendo ocorrer de uma forma silenciosa ou latente, o que pode causar confusão diagnóstica⁽²⁷⁾.

A prevalência de DC em pacientes Down de acordo com a literatura é variável, ficando entre 4,6%⁽²⁸⁾ até 13%⁽²²⁾ o que representa uma prevalência de 20 a 200 vezes maior do que na população em geral. No Brasil, Nisihara et al., descreveram uma prevalência de DC confirmada em 5,6% (1:20) dos pacientes com SD⁽²³⁾, significativamente aumentada quando comparada com a população em geral da mesma área geográfica (0,5%; 1:417)⁽²⁹⁾. Cabe ressaltar que no indivíduo com SD, existe a

tendência de se considerar alguns dos sintomas gastrointestinais como conseqüências naturais próprias da síndrome. Dessa forma, é frequente o atraso no diagnóstico da DC nestes pacientes ou até mesmo a sua inexistência⁽²⁷⁾. Assim, recomenda-se a realização de testes sorológicos sensíveis e específicos como o anticorpo anti-endomisial e anticorpos anti-transglutaminase tecidual para a triagem para DC nas pessoas com SD após os dois anos de idade, mesmo que não apresentem sintomas evidentes da DC⁽²⁴⁾. Caso o resultado do exame sorológico seja positivo, a confirmação deve ser feita com biópsia duodenal.

O conhecimento da maior prevalência da DC deve alertar pediatras e clínicos para o risco do não diagnóstico e complicações da DC não tratada^(30,31).

Doenças da tireóide

As manifestações das alterações da função tireoidiana na SD podem variar do hipertireoidismo ao hipotireoidismo, sendo este último o mais frequente. Nos pacientes mais jovens há predomínio de quadros congênitos (hipotireoidismo) e no adulto, de doenças autoimunes, com detecção de anticorpos antitireoide (antitireoglobulina e antimicrosomal)⁽²⁵⁾. Os achados mais frequentes das disfunções tireoidianas nos pacientes com SD são diminuição da produção dos hormônios tireoidianos e aumento nos níveis séricos de hormônio estimulante da tireóide (TSH)^(26,32). Estudo realizado em 72 pacientes com SD atendidos no ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná demonstrou que 42,9% dos pacientes apresentaram aumento nas concentrações de TSH e 15,4% positividade para o anti-TPO e doença de Hashimoto confirmada⁽³³⁾.

Outra manifestação que pode ocorrer no paciente Down é o hipotireoidismo subclínico (HS). Este é definido como uma elevação suave do TSH, com níveis de T4 livre normal e ausência de sintomas⁽³⁴⁾. Pacientes Down e com HS podem apresentar uma maior frequência de hipotonia moderada à grave em comparação com pacientes com SD e um TSH normal⁽³⁵⁾. O aumento do TSH pode estar relacionado com disfunções tireoidianas inerentes à SD, neste caso a elevação geralmente não é definitiva, resolvendo-se espontaneamente em mais de 70% das vezes.

Convém ressaltar, que além da sintomatologia das disfunções tireoidianas passarem facilmente despercebidas, algumas vezes podem ser atribuídas à própria síndrome. Sendo assim, a avaliação da função tireoidiana é fundamental e deve ser realizado periodicamente em pacientes com SD, mesmo na ausência de manifestações clínicas características⁽³⁶⁾. A triagem anual é recomendada pelo protocolo da *American Academy of Pediatrics* (AAP), apesar de referências como a *U.S. Preventive Services Task Force* ainda sugerirem falta de evidências⁽³⁷⁾. Mesmo assim, esta conduta deve ser adotada, na medida em que o diagnóstico precoce impede a deficiência hormonal responsável por prejuízos no desenvolvimento físico e mental dos pacientes. Além disso, evita que os pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico com anticorpo antitireoide positivo, por exemplo, evoluam para um quadro de disfunção tireoidiana definida⁽³³⁾.

Ressalta-se também que é frequente que doenças autoimunes sejam concomitantes no paciente com SD, inclusive DC associada com doença de tireóide. A DC é uma doença disabsortiva, com atrofia das vilosidades do intestino delgado. O clínico deve

atentar para pacientes que recebem medicação via oral para tratamento de hipotireoidismo e não atingem níveis hormonais adequados, devem ser investigados para DC, uma vez que o mesmo não consegue absorver corretamente a levotiroxina.

Outras doenças autoimunes

Além de se investigar as doenças da tireóide e a DS nos pacientes com SD, cabe ao médico generalista um olhar cuidadoso à pele do paciente Down. A deficiência imunológica dos pacientes portadores da SD provavelmente está ligada à maior susceptibilidade às ectoparasitoses e às infecções de pele, sejam elas bacterianas, fúngicas ou virais. Os médicos devem estar atentos a este fato, uma vez as infecções de pele e mucosas podem ser a porta de entrada para agentes causadores de infecções invasivas, como pneumonia, endocardite bacteriana e meningite.

Dentre as doenças de pele observadas nos pacientes com SD do que na população em geral encontra-se o vitiligo, que tem uma frequência entre 0,38% a 2,9% da população mundial⁽³⁸⁾. É recorrente na literatura a afirmação da frequência aumentada em indivíduos com SD, contudo ainda faltam estudos consistentes que estimem essa evidência na prática médica.

Recente estudo relatou uma possível ligação fisiopatológica entre a psoríase e a SD, a partir da apresentação de uma série de casos de pacientes com psoríase crônica em placas e concomitante SD. Contudo, somente um número maior de pesquisas deverá ser realizado para comprovar tal hipótese⁽³⁹⁾.

Mudança na expectativa de vida dos pacientes com SD e causas de mortalidade

A combinação de fatores como a vida em sociedade, ao invés de uma vida mais restrita a instituições de saúde; o acompanhamento clínico feito de forma precoce e contínua, aliada à melhora da saúde da população em geral e esforços exaustivos para inclusão social dos pacientes com SD aumentou não somente a qualidade de vida, mas também gerou um expressivo aumento na expectativa de vida dos pacientes Down⁽⁴⁰⁾. Os prospectos de sobrevivência aumentaram drasticamente na criança com SD, passando de menos de 50% de sobrevida até um ano de idade⁽⁴¹⁾ para mais de 90% em um período de 50 anos⁽⁴²⁾. Ao mesmo tempo, a estimativa de vida que era de 25 anos em 1983 passou para 49 anos em 1997⁽⁴³⁾ e atualmente atinge cerca de 60 anos em populações de países desenvolvidos^(13,44,45). Dessa forma, cada vez com maior frequência, pessoas adultas com SD agora chegam aos consultórios de clínicos gerais e médicos especializados no tratamento de idosos. É esperado que parte desses profissionais tenham a sensação que não estão suficientemente preparados para atender um adulto com SD, dado as peculiaridades que a síndrome apresenta.

Um estudo prospectivo publicado em 2008 avaliou o efeito da menor capacidade cognitiva e funcional e comorbidade física sobre o risco de morte ao longo do tempo em um grupo de pessoas com SD, com idade acima de 45 anos. Os autores concluíram que a idade, a presença de demência e as restrições de mobilidade são os mais importantes preditores de mortalidade, além das já conhecidas complicações respiratórias⁽⁴⁶⁾. Assim, ao contrário do que se observa na população em geral, não são os fatores respon-

sáveis pelo aumento do risco cardiovascular os principais determinantes da sobrevivência nesse grupo de pessoas.

Outro aspecto interessante está relacionando às neoplasias. Crianças com SD têm um risco de desenvolver leucemia 10 a 20 vezes maior do que a população em geral⁽⁴⁷⁾. Tanto a leucemia linfoblástica aguda (LLA) quanto a mielóide aguda ocorrem em uma frequência igual de 1 em cada 300 pacientes com SD⁽⁴⁸⁾. Embora já se conheçam diversos oncogenes relacionados à leucemia e que são localizados no cromossomo 21, o mecanismo de leucogênese ainda não está bem claro. Por outro lado, o perfil epidemiológico dos tumores observados na SD, demonstraram que alguns deles são menos frequentemente observados em grupos de pessoas com SD do que na população geral. Por exemplo, tumores com alta prevalência na população geral como neoplasia colorretal, pulmão, pele, mama e uterinos são raros em pessoas com SD. Estes dados sugerem que pode haver no cromossomo 21 genes que protejam do câncer⁽⁴⁹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente com SD apresenta complicações de saúde específicas da doença e dentre estas, as alterações imunológicas estarão sempre presentes e podem acarretar graves conseqüências na vida da pessoa que nasceu com tal síndrome. Dessa forma, recomenda-se que o médico que atende esse paciente esteja atento às infecções (principalmente pneumonias) e também à ocorrência de doenças autoimunes. Além disso, deve indicar as vacinas seguindo o calendário específico para a SD, e se possível, verificar se obtiveram resposta adequada à vacina. No caso da SD, em muitos casos a vacinação poderá não proteger de fato o paciente.

O conhecimento médico sobre todos os temas relacionados com a SD aumentou significativamente nos últimos anos, entretanto muitos estudos ainda serão necessários, principalmente, em relação aos adultos com SD. O que demonstramos nessa revisão é uma pequena faceta de uma síndrome complexa. Mais de 50 anos depois da descoberta da origem da SD, pessoas com esta doença continuam a sofrer as conseqüências de uma cópia extra do cromossomo 21. Ainda hoje, o preconceito e a discriminação ainda continuam sendo os piores inimigos dos pacientes com SD. Avanços recentes mostram que pode ser possível em breve decifrar as bases genéticas e moleculares da SD e a criação de tratamentos eficazes. Novos estudos e maiores investimentos em pesquisa sobre terapia gênica e bloqueio de algumas moléculas deletérias ao paciente com SD são a esperança de transformar a vida dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med.* 2009;11(9):611-6. Comment in: *Genet Med.* 2009; 1(9):622-3; *Genet Med.* 2009;11(9):617-9.
- Ribeiro LM. Imunorregulação central e periférica em pacientes com Síndrome de Down e autoimunidade [Tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 90 p.
- Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, Van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect.* 2010;12(11):799-808.
- Zachariah P, Ruttenber M, Simões EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr.* 2012;160(5):827-31.e1.
- Lima FA, Carneiro-Sampaio M. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune. *Pediatria (São Paulo)* 2007;29(1):33-42.
- Lott IT. Down's syndrome, aging, and Alzheimer's disease: a clinical review. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;396:15-27.
- Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:213-8.
- Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;78(3):209-14.
- Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-93.
- Kusters MA, Verstegen RH, de Vries E. Down syndrome: is it really characterized by precocious immunosenescence? *Aging Dis.* 2011;2(6):538-45.
- Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147(6):748-52. Comment in: *J Pediatr.* 2005; 147(6):723-5.
- Verstegen RH, van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, Dusseldorp E, de Vries E, van Wouwe JP. Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome. *Child Care Health Dev.* 2013;39(6):801-9.
- Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17(2):221-5.
- Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, Kim CA, fomin AB, Castro AP. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com Síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J.)* 2003;79(2):141-8.
- Faria PF, Nicolau JA, Melek MZ, Oliveira NS, Bermudez BE, Nisihara RM. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(1):15-8.
- Kusters MA, Jol-van der Zijde CM, Van Tol MJ, Bolz WE, Bok LA, Visser M, et al. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):357-9.
- Kusters MA, Bok VL, Bolz WE, hUijsskens EG, Peeters MF, de Vries E. Influenza A/H1N1 Vaccination Response is Inadequate in Down Syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1284-5.
- Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1587-92.
- Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira Sm, Pereira-Lima J, Silveira TR da. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):337-40.
- Nisihara R, De Bem RS, Negreiros PH, Utiyama SR, Oliveira NP, Amarante H. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. *Child Care Health Dev.* 2014;40(4):607-9.
- Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Canal Cidadão. Síndrome de Down. Secretaria da Saúde amplia calendário de vacinação [Internet]. São Paulo: CREMESP; 2009 [citado 2014

- Jan 22]. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CanalCidadaofull&cid=645>
22. Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(3):275-9.
 23. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fielder PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com Síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J.)* 2005;81(5):373-6.
 24. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2000;137(6):756-61. Comment in: *J Pediatr.* 2000;137(6):743-4.
 25. Jacob CM, Castro AP, Pastorino AC. Síndrome de Down e hipotireoidismo: relato de três casos. *Pediatria (São Paulo).* 1994;16(3):135-8.
 26. Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res.* 1990;34(Pt 2):187-93.
 27. Kotze LM. Doença celíaca. *J Bras Gastroenterol.* 2006;6(1):23-34.
 28. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, Quartino AR, Giannotti A, Castro M, Balli F, Lecora M, Andria G, Guariso G, Gabrielli O, Catassi C, Lazzari R, Balocco NA, De Virgiliis S, Culasso F, Romano C; SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(2):139-43.
 29. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12(40):6546-50.
 30. Baptista L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. *Pediatria (São Paulo).* 2006;28(4):262-71.
 31. Nobre SR, Silva T, Cabral JEP. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastroenterol* 2007;14:184-93.
 32. Puschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985;139(6):636-9.
 33. Nisihara R, Oliveira NP, Kotze LM, Messias-Reason I. Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(5):339-43.
 34. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res.* 2013;73(5):674-8.
 35. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):113-8.
 36. Coleman M. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: A review. *Downs Syndr Res Pract [Internet].* 1999 [cited 2014 Jan 21];2(3):112-5. Available from: <http://www.down-syndrome.org/reviews/40/>
 37. Fergeson MA, Mulvihill JJ, Schaefer GB, Dehaai KA, Piatt J, Combs K, et al. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. *Genet Med.* 2009;11(7):548-51.
 38. Nunes DH, Esser LM. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireóide. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):241-8.
 39. Marmo DB, Guerra Junior G, Medeiros CC, Maciel-Guerra AT, Baptista MT, Marini SH. Associação de síndrome de Down, hipotireoidismo por tireoidite auto-imune e diabetes mellitus insulino dependente: relato de caso. *Rev Paul Pediatr.* 1996;14(1):35-6.
 40. Newton R. Capacity to enjoy longer life. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):219. Comment in: *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):282-6.
 41. Record RG, Smith A. Incidence, mortality, and sex distribution of mongoloid defectives. *Br J Prev Soc Med.* 1955;9(1):10-5.
 42. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14(2):163-71.
 43. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman J. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359(9311):1019-25.
 44. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):282-6. Comment in: *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):219.
 45. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet.* 2002;62(5):390-3.
 46. Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, Visser FE, Oostra BA, Eikelenboom P, et al. Survival in elderly persons with Down syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(12):2311-6.
 47. Pavarino-Bertelli EC, Biselli JM, Ruiz MT, Goloni-Bertollo EM. Recentes avanços moleculares e aspectos genético-clínicos em síndrome de Down. *RBM- Rev Bras Med [Internet].* 2005[citado 2010 Jul 21];62:401-8. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3093
 48. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 2000;110(3):512-24. Comment in: *Br J Haematol.* 2001;112(3):824-5.
 49. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;78(3):207-16.

Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática

Delivery cesarean and risk of asthma and rhinitis: systematic review

Heli Vieira Brandão¹, Constança Margarida Sampaio Cruz²

*Recebido da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A associação entre cesariana, asma e rinite ainda é uma questão controversa com dados conflitantes na literatura. Esta revisão tem como objetivo reunir os resultados dos trabalhos mais importantes acerca do tema. **MÉTODOS:** Base de dados Medline, Lilacs e SciELO foram consultadas no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras chaves *delivery cesarean and asthma; delivery cesarean and rhinitis*. Foram incluídos artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. **RESULTADOS:** Foram identificados 33 artigos, de acordo o delineamento, 25 estudos foram longitudinais, 5 foram transversais e 3 estudos de caso-controle. A cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e 1 estudo esteve associado a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. **CONCLUSÃO:** A associação entre cesariana, asma e rinite permanece ainda controversa devido ao potencial de confundimento de vários outros fatores determinantes da asma. Cesariana de emergência esteve associada à asma em alguns estudos e esta associação não pode ser explicada pela hipótese da higiene.

Descritores: Cesárea; Asma; Rinite; Revisão

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The association between caesarean, asthma and rhinitis is still a controversial issue with

conflicting data in the literature. This review aims to bring together the results of the most important studies about the subject published in recent years. **METHODS:** Medline, LILACS and Scielo databases were consulted from January 2000 to July 2013 using the keywords asthma and caesarean delivery, caesarean delivery and rhinitis. We included articles written in English, Portuguese and Spanish and analytical epidemiological studies in humans at any age. We excluded studies published in other languages and not related to the theme. **RESULTS:** 33 articles were identified. 25 studies were prospective cohorts; 5 were sectional studies; 3 were case-control studies. Caesarean was associated with asthma in 18 studies. One study found association between recurrent wheezing and Caesarean. Ten studies evaluated the symptoms of rhinitis with caesarean. Nine evaluated the association between asthma, rhinitis and caesarean. Four studies found an association between Caesarean and rhinitis. Six studies did not find an association between caesarean and rhinitis. **CONCLUSION:** The association between caesarean, rhinitis and asthma remains controversial due to potential confounding of several other determinants of asthma. Emergency caesarean was associated with asthma in some studies and this association can not be explained by the hygiene hypothesis.

Keywords: Caesarean section; Asthma; Rhinitis; Review

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica de elevada prevalência e etiologia multifatorial sendo a exposição *in utero* e a fatores pré e perinatais determinantes no desenvolvimento da inflamação nas vias aéreas e a hiperatividade brônquica^(1,2). Estudos têm sido realizados para identificar os fatores de risco para a asma, entre eles, a cesariana é apresentada como um fator de risco controverso.

A elevada prevalência de asma nos países desenvolvidos acompanha o aumento na taxa de cesariana para o mesmo período avaliado⁽²⁾. Nascimentos por cesariana em alguns países da América Latina alcançam 50% de prevalência⁽³⁾. O principal mecanismo para explicar a sua associação entre cesariana e asma refere-se à hipótese da higiene. O decréscimo na exposição a determinados tipos de microorganismos precocemente na vida levaria a uma estimulação insuficiente de linfócitos Th1 e conseqüentemente a predominância de resposta alérgica do tipo Th2⁽⁴⁻⁶⁾, responsável pelo desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Nas crianças nascidas de cesariana a colonização inicial da microbiota intestinal é realizada por *klebsiela*, *enterobacter* e *clostridium*, bactérias presentes no ambiente médico hospitalar e

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil.

Data da submissão: 28/08/2013 – Data de aceite: 26/11/2013

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Constança Margarida Sampaio
Av. Dom João VI, n. 275

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
40290-000 – Salvador, BA, Brasil

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

pele, capazes de modular o tipo de resposta imunológica para o tipo Th2, diferentemente do tipo de colonização da microbiota intestinal das crianças nascidas de parto vaginal, composta de bifidobactéria, bacteróides e lactobacilos⁽⁷⁾.

Os resultados dos estudos sobre a associação entre cesariana, asma, rinite e atopia são conflitantes e existem poucos estudos publicados na literatura sobre o tema⁽⁸⁻¹⁰⁾.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos sumarizando as evidências sobre a associação entre parto cesárea, asma e rinite.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos abordando o tema cesariana, asma e rinite publicados na base de dados Medline, Lilacs e SciELO no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras chaves *delivery cesarean and asthma e delivery cesarean and rhinitis*. Outra estratégia de busca foi à busca manual em lista de referências de artigos identificados e selecionados. Os critérios de inclusão foram os artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. Trabalhos relevantes ao tema e publicados anteriormente ao ano de 2000 foram utilizados para consulta.

RESULTADOS

A busca bibliográfica encontrou 105 artigos e de acordo com os objetivos e critérios de inclusão, 31 artigos foram considerados adequados após leitura do resumo, sendo 29 artigos originais e 2 metanálises. Foram incluídos na revisão sistemática cinco artigos originais por citação em referência de artigo selecionado. Também foram consultados um artigo anterior ao ano 2000 e três artigos abordando parto cesárea e a dispensação de corticóide inalado, hospitalizações por asma e sensibilização atópica, totalizando 38 artigos. Na revisão sistemática foram utilizados 3 artigos e os cinco artigos restantes foram adicionados a discussão. De acordo com o delineamento 25 estudos foram longitudinais, 5 estudos foram transversais e 3 estudos de caso-controle (Tabela 1) Os países onde os estudos foram realizados foram: EUA 4, Noruega 3, Holanda 5, Finlândia 4, Suécia 1, Alemanha 1, Inglaterra 3, Dinamarca 1, Reino Unido 3, Coreia 1, Malásia 1, Chipre 1, Brasil 1, Bélgica 1, Itália 2, Taiwan 1.

Dentre os estudos, 5 publicações foram realizados em adultos e 29 em crianças. Cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e em 1 estudo esteve associado a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente com a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. O presente estudo apresenta o sumário dos artigos originais com o delineamento do estudo, amostral, idade do diagnóstico e os resultados (Tabela 1).

Os critérios utilizados pelos estudos para definir o desfecho asma foram diagnóstico médico de asma, relato de asma pelos

pais, sintomas de asma nos últimos 12 meses, utilizando o questionário do ISAAC (em inglês: *International Study of Allergy and Asthma*), uso de fármacos para asma e internações. Os critérios para definir rinite alérgica foram sintomas de rinite pelos pais, utilizando o critério ARIA (em inglês: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) e diagnóstico médico de rinite.

Os potenciais fatores confundidores na associação entre cesariana, asma e rinite considerados nos estudos foram história familiar de atopia, peso ao nascer, sexo, tempo de aleitamento materno, escolaridade da mãe, exposição ambiental ao fumo, fumo na gravidez, renda familiar, idade materna ao parto, idade gestacional, escore de Apgar, infecções de vias aéreas superiores recorrentes (>3 episódios), etnia, ordem de nascimento, teste alérgico (prick teste) e IGE específica.

Almqvist et al.,⁽¹¹⁾ avaliaram coorte retrospectiva de 87.500 nascimentos por cesariana e risco de asma em crianças e adolescentes através de registros de diagnóstico de asma por CID 493, J45 e J46 e fármacos dispensados para asma nos anos de acompanhamento, ajustado para história familiar de atopia, peso ao nascimento, idade gestacional, gênero, escore de Apgar e idade materna. A cesariana foi associada a uso de fármacos para asma OR: 1.13; IC95% (1.04-1.24) e diagnóstico de asma OR:1.20 IC95% (1.05-1.37). Na análise estratificada entre cesariana de emergência e cesariana eletiva o risco de asma permaneceu significativo entre os nascidos de cesariana de emergência com OR:1.24; IC95% (0,99-1,60) e não foi estaticamente significativa para cesariana eletiva OR: 0,82; IC95% (0,64-1.09).

Tollanes et al.,⁽¹²⁾ encontraram risco elevado para asma em crianças nascidas de cesariana de emergência com OR: 1.42; IC95 (1.12-1.62) e cesariana eletiva OR 1.59; IC95% (1.44-1.55) sendo o risco mais elevado para asma em crianças pré termo. Kero et al.,⁽¹³⁾ avaliaram registros de 59.927 crianças e encontraram associação entre PC e asma com OR:1.21; IC95% (1.08-1.36) e asma atópica com OR:2.2; IC95% (1.06-4.64). Os dados foram ajustados para idade materna, sexo e tamanho ao nascer. A incidência cumulativa de asma foi elevada em crianças nascidas de cesariana comparada as nascidas de parto vaginal e a odds ratio foi ajustada para as variáveis confundidoras.

Mackever et al.,⁽¹⁴⁾ avaliando uma coorte prospectiva de 24.690 crianças avaliando para cesariana e asma, diagnóstico médico para asma foi realizado através da Classificação Internacional de Doenças (CID) da doença e relato materno sobre o tipo de parto. Cesariana foi associada à asma com OR:1.09; IC95% (1.01-1.18), baixo peso ao nascer e prematuridade. Os dados foram ajustados para potenciais confundidoras como sexo, prematuridade, história parental de atopia, fumo na gravidez e idade materna.

Renz-Polster et al.,⁽¹⁵⁾ avaliaram em uma coorte retrospectiva de 8.953 crianças se cesariana estaria associada à asma e doenças alérgicas e se repetidas cesarianas aumentariam este risco. O diagnóstico de asma, rinoconjuntivite e atopia foi confirmado por CID através de registro eletrônico. As variáveis confundidoras avaliadas foram sexo, peso ao nascer, ordem de nascimento, exposição a antibióticos, etnia, escolaridade, status marital, fumo na gravidez e uso de fármacos para asma e febre do feno. Cesariana esteve associada à rinite alérgica OR:1.37; IC95% (1.14-1.63),

Tabela 1. Sumário dos resultados de estudos sobre cesariana, asma e rinite

Autor/local	Método do estudo	n amostral	Idade do diagnóstico (anos)	Diagnóstico	OR (IC95%)
Pistiner et al. ⁽⁸⁾ EUA	Coorte prospectiva	432	9	Asma	1.10 (0.60-2.30)
				Rinite	1,80 (1.00-3.11)
Almqvist et al. ⁽¹¹⁾ Suécia	Coorte retrospectiva	87.500	10-13	Asma	1.13 (1.04-1.24)
				Medicação/asma	1.10 (1.03-1.18)
Magnus et al. ⁽¹⁸⁾ Noruega	Coorte prospectiva	37.171	3	Asma	1.70 (1.03-1.32)
Roduit et al. ⁽¹⁰⁾ Holanda	Coorte prospectiva	2.917	8	Asma	1.70 (1.27-2.51)
Metsälä et al. ⁽¹⁹⁾ Finlândia	Caso-controle	21.038	9	Asma	1.19 (1.07-1.31)
Renz-Polster et al. ⁽¹⁵⁾ Alemanha	Coorte retrospectiva	8.953	3-10	Asma	1.24 (1.01-1.53)
				Rinoconjuntivite	1.37 (1.14-1.63)
Kolokotroni et al. ⁽²¹⁾ Chipre (Nicosia e Limassol)	Corte transversal	2.216	8	Asma	1.41 (1.09-1.83)
Park et al. ⁽²²⁾ Coreia	Corte transversal	279	16	Asma	0.76 (0.37- 1.57)
				Rinite	1.14 (0.61-2.10)
Xu et al. ⁽³⁴⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	1.953	31	Asma	3.23 (1.53-6.80)
				Rinite	1.28 (0.75-2.24)
Nathan et al. ⁽³⁵⁾ Málacia	Caso-controle	156	3-15	Asma	1.21 (0.60-2.41)
Kero et al. ⁽¹³⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	219	7	Asma	1.21 (1.08-1.36)
Bager et al. ⁽⁹⁾ Dinamarca	Coorte prospectiva	9.722	21-29	Asma	1.33 (1.2-1.74)
				Rinite	1.15 (0.90-1.48)
Tollanes et al. ⁽¹²⁾ Noruega	Coorte prospectiva	1.756.700	1-18	Asma	1.52 (1.42-1.62)
Mallen et al. ⁽²⁵⁾ Inglaterra	Corte transversal	567	18-25	Asma	1.71 (0.75-3.86)
				Rinite	2.82 (0.87-9.15)
Maitra et al. ⁽¹⁶⁾ Inglaterra	Coorte prospectiva	14.062	7	Asma	1.14 (0.9-1.4)
Negele et al. ⁽²⁷⁾ Holanda	Coorte prospectiva	2.500	1-2	Sibilância recorrente	1,41 (1.02-1.96)
Menezes et al. ⁽²⁰⁾ Brasil	2 Coortes prospectivas	4.288	4	Sibilância	0,96 (0,11-1,15)
		5.249	15		1,19 (0,81-1,75)
Salam et al. ⁽²⁸⁾ EUA	Coorte prospectiva	3.464	8-17	Asma	1.33 (1.01-1.75)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Chen et al. ⁽¹⁾ Taiwan	Corte transversal	5.804	12-14	Asma	1.13 (0.70-1.83)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Nafstad et al. ⁽¹⁷⁾ Noruega	Coorte prospectiva	2.531	2- 4	Asma	1.20 (0,80-1,80)
				Rinite	1.20 (0,70-2,10)
Mckeever et al. ⁽¹⁴⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	24.690	1-11	Asma	1.09 (1.01-1.18)
				Rinite	1.01 (0.85-1.21)
Kurukulaaratchy et al. ⁽³²⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	1.466	4-10	Asma	1.82 (1.10-3.28)
Juhn et al. ⁽²⁹⁾ EUA	Coorte prospectiva	3.933	1-7	Asma	0.93 (0.6-1.4)
				Sibilância	0.93 (0.7-1.3)
Hagendorens et al. ⁽³³⁾ Belgica	Coorte prospectiva	810	1- 13	Asma	1.31 (0.80-2.13)
Gessnere and Chimonas ⁽³¹⁾ EUA	Coorte retrospectiva	37.349	1-9	Asma ou hospitalizações	1.31 (1.10-1.50)
Calvani et al. ⁽²⁴⁾ Itália	Caso-controle	1.044	3-9	Asma	0.78 (0.57-1.06)
Bernsen et al. ⁽³⁰⁾ Holanda	Coorte retrospectiva	1.797	6	Asma	1.03 (0.51-2.08)
Vonk et al. ⁽²⁵⁾ Holanda	Coorte retrospectiva	597	18-22	Asma	1.77 (0.89-3.51)
Van Bjeisterveldt, Boomsma ⁽²³⁾ Holanda	Coorte prospectiva	6.330	0-5	Asma	1.59 (1.26-2.06)
Rusconi et al. ⁽³⁶⁾ Itália	Corte transversal	15.609	1-5	Asma	1.16 (0.93-1.36)
Xu et al. ⁽³⁸⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	8.088	7	Asma	1.38 (1.00-1.92)
Amnesi-Maesano et al. ⁽³⁹⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	4.065	1-18	Asma	1.53 (1.07-2.18)
Montgomery et al. ⁽³⁷⁾ Inglaterra	Coorte prospectiva	5.519	26	Rinite	1,21 (0,84-1,74)

PC: parto cesárea; PV: parto vaginal.

asma OR:1.24; IC95% (1.01-1.53), sexo feminino OR:1.53; IC95% (1.11-2.10). Cesariana repetidas aumentou o risco para asma e rinite.

Maitra et al.,⁽¹⁶⁾ avaliaram a associação entre PC e asma, atopia e dispnéia em uma coorte prospectiva de 12.367 crianças 0-7 anos. Relato de asma ou dispnéia pelos parentes quando a criança tinha de 69 a 81 meses de idade, diagnóstico de asma aos 91 meses e prick teste aos sete anos foram utilizados como critérios para a asma. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.16; IC95% (0.9-1.5); dispnéia OR:0.95; IC95% (0.7-1.3) e atopia OR:1.04; IC95% (0.8-1.3).

Pistiner et al.,⁽⁸⁾ avaliaram se cesariana esteve associada à asma e atopia em uma coorte de 432 crianças de 0-9 anos com história parental de atopia. Asma e rinite alérgica foram definidas por diagnóstico médico e sintomas nos últimos 12 meses. Atopia foi definido como teste alérgico positivo a um ou mais alérgenos ou IGE específica para aeroalérgenos. Cesariana esteve associada à atopia OR: 2.1; IC95% (1.1-3.9) e rinite alérgica OR:1.8; IC95% (1.0-3.1) e não esteve associado a asma OR:1.1; IC95% (0.6-2.3).

Nafstad et al.,⁽¹⁷⁾ avaliaram uma coorte de 2531 crianças para associação entre obstrução brônquica aos 2 anos, asma e rinite alérgica aos 4 anos com cesariana e complicações na gravidez. Cesariana não esteve associada à obstrução brônquica OR:1.2; IC95% (0.8-1.8), asma OR:1.1; IC95% (0.7-1.8) e rinite alérgica OR:1.2; IC95% (0.7-2.1).

Magnus et al.,⁽¹⁸⁾ avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia, asma e infecção respiratória baixa recorrente em 37.131 crianças de uma coorte aos 3 anos de idade. Cesariana esteve associada à asma corrente RR:1.17; IC95% (1.2-1.58) e a associação foi de maior magnitude em crianças nascidas de mães não atópicas RR:1.33; IC95% (1.12-1.58). Infecção respiratória recorrente e dispnéia não estiveram associadas a cesariana.

Metsälä et al.,⁽¹⁹⁾ avaliaram 21.038 crianças em estudo de caso-controle. Cesariana eletiva e de emergência esteve associado à asma após os 36 meses de idade OR: 1.19; IC95% (1.07-1.31) e OR:1.39; IC95% (1.27-1.58).

Menezes et al.,⁽²⁰⁾ avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia corrente em 2 coortes no Sul do Brasil. As perguntas do questionário do International Study of Allergy and Asthma foram aplicadas às mães quando as crianças tinham 4 anos e diretamente na coorte de participantes aos 11 e 15 anos. As variáveis confundidoras foram peso ao nascer, idade gestacional, sexo, cor da pele, ordem de nascimento, idade materna, escolaridade, fumo na gravidez e durante acompanhamento e variáveis socioeconômicas. A prevalência de asma foi de 28% aos 4 anos de idade e 14% entre os 11-15 anos. A taxa de cesariana foi 30.5% em 1993 e 45% em 2004. A prevalência de dispnéia corrente foi similar entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal. O risco de dispnéia persistente foi maior entre meninas que meninos na coorte de 1993.

Kolokotroni et al.,⁽²¹⁾ avaliaram a associação entre cesariana com asma e sensibilização atópica em estudo de corte transversal de 2216 crianças na idade de 8 anos com existência de história familiar de atopia. Cesariana foi associado à dispnéia OR:1.36; IC95% (1.07-1.71), diagnóstico de asma OR:1.41; IC95% (1.09-1.83) e atopia OR:1.67; IC95% (1.08-2.60). Cesariana associou-se a maior risco de asma em crianças com história familiar de atopia OR:2.62; IC95% (1.38-5.00) e nenhuma as-

sociação em crianças sem história familiar de atopia OR:1.16; IC95% (0.64-2.11).

Park et al.,⁽²²⁾ avaliaram 279 crianças da Coreia em um estudo retrospectivo para associação entre cesariana, asma, rinite alérgica e dermatite atópica. O diagnóstico de asma foi realizado por dispnéia recorrente nos últimos 12 meses e diagnóstico médico. Atopia foi avaliada por prick teste e dosagem sérica IGE para aeroalérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.76; IC95% (0.37-1.67), rinite alérgica OR:1.14; IC95% (0.61-2.10) e dermatite atópica OR:1.01; IC95% (0.59-1.71).

Roduit et al.,⁽¹⁰⁾ avaliaram se crianças nascidas de cesariana tiveram mais risco de desenvolver asma e sensibilização atópica na idade de 8 anos em uma coorte prospectiva. Os critérios utilizados para definição de asma foram dispnéia e prescrição de esteróides e IGE para aeroalérgenos e alimentos. A prevalência de asma estimada foi 12,4%. Cesariana foi associada com risco de asma OR:1.79; IC95% (1.27-2.51). O risco foi maior quando dois parentes tinham asma OR: 2.91; IC95% (1.20-7.05). A associação entre cesariana e atopia foi significativa somente em crianças de parentes não alérgicos.

Chen et al.,⁽¹⁾ avaliaram crianças de 12 a 14 anos de idade em um estudo de caso-controle a respeito de associação entre cesariana e asma alguma vez na vida, asma precoce e asma tardia. Cesariana não esteve associado à asma alguma vez na vida OR:1.13; IC95% (0.70-1.83); asma precoce OR:0.76; IC95% (0.37-1.57) ou asma tardia OR:1.63; IC95% (0.81-3.28).

Van Beijsterveldt, Boomsma⁽²³⁾ avaliaram 6330 crianças de uma coorte com dados obtidos da mãe na idade de 1 ano, 2 anos e 5 anos. Cesariana foi fator de risco para asma em crianças a termo OR:1.59; IC95% (1.23-2.06), não sendo observada diferença entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal antes da idade de 37 semanas.

Calvani et al.,⁽²⁴⁾ avaliaram em um estudo de caso controle 1044 crianças, com e sem asma e fatores relacionados à gestação incluindo o tipo de parto e realização de prick teste para 10 alérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.78; IC95% (0.57-1.06).

Mallen et al.,⁽²⁵⁾ utilizando estudo de registros de base populacional avaliaram condições de nascimento e asma, rinite, eczema e febre do feno em 567 adultos. Cesariana não esteve associada à asma OR:1.71; IC95% (0.76-6.84), rinite, eczema ou febre do feno.

Vonk et al.,⁽²⁶⁾ avaliaram 597 adultos para hiperreatividade brônquica, asma e atopia após acompanhamento de 20 anos utilizando dados de nascimento sobre o parto. Cesariana não foi fator de risco para asma OR:1.77; IC 95% (0.98-3.51).

Negele et al.,⁽²⁷⁾ avaliaram 2.500 crianças em um estudo de coorte a respeito de dados de nascimento e os sintomas de asma, rinoconjuntivite e o diagnóstico médico foram obtidos através de questionários aplicados quando as crianças tinham 6, 12, 18 e 24 meses de vida. Cesariana esteve associado a um episódio de dispnéia OR:1.31; IC95% (1.02-1.68) e dispnéia recorrente OR:1.41; IC95 (1.02-1.96) e alérgeno alimentar OR:1.64; IC95% (1.03-2.63). Cesariana não foi associada à rinoconjuntivite e dermatite atópica.

Salam et al.,⁽²⁸⁾ avaliaram uma coorte de 3.464 crianças nascidas de ≥ 37 semanas de gestação e peso de nascimento ≥ 2.500 kg e aplicado questionário estruturado para asma. Ce-

sariana representou fator de risco para asma OR:1.33; IC95% (1.01-1.75) e alergia OR:1.26; IC95% (1.03-1.53).

Junh et al.,⁽²⁹⁾ avaliaram uma coorte de 3.933 crianças durante 4 anos. O critério para asma foi diagnóstico médico. Cesariana não foi associada a asma OR:0.93; IC95% (1.01-3.28) e sibilância OR:0.93; IC95% (0.7-1.3).

Bernsen et al.,⁽³⁰⁾ avaliaram 1.797 crianças de uma coorte retrospectiva através de registros de dados de nascimento sobre complicações obstétricas e dados de nascimento e asma, eczema e alergia aos seis anos de idade. Cesariana não foi risco para asma OR: 1.03; IC95% (0.51-2.08).

Gessner e Chimonas⁽³¹⁾ avaliaram 37.349 crianças de 5-9 anos de uma coorte retrospectiva por relatos de nascimento. Asma foi confirmada pela classificação de CID. Cesariana representou fator de risco para asma ou hospitalizações para asma OR:1.4; IC95% (1.08-2.2).

Bager et al.,⁽⁹⁾ avaliaram 9.722 mulheres de uma coorte na Dinamarca para tipo de parto, idade gestacional, peso e altura ao nascer, asma e rinite obtidos pelo sistema de registro local. Cesariana se associou a asma OR:1.33; IC95% (1.2-1.74) mas não a rinite alérgica OR:1.16; IC95% (0.90-1.49).

Kurukulaaratchy et al.,⁽³²⁾ avaliaram 1.466 crianças de uma coorte de nascidos até a idade de 10 anos. Dados de exposição e nascimento foram obtidos de registro de hospital. As crianças foram vistas na idade de 1,2,4 e 10 anos. Dispnéia persistente foi definida como acima de 4 anos e presente até os 10 anos. Cesariana foi fator de risco para dispnéia persistente OR:1.82; IC95% (1.1-3.28).

Hagendorens et al.,⁽³³⁾ avaliaram 810 crianças de uma coorte prospectiva para fatores perinatais, asma e alergia durante o primeiro ano. IGE total e específica foram avaliadas nas crianças e pais. Sensibilização materna predispôs a dermatite atópica enquanto exposição pós natal a gatos teve efeito protetor. Cesariana não foi associado à asma OR: 1.31; IC95% (0.80-2.13).

Xu et al.,⁽³⁴⁾ avaliaram 1.953 adultos na idade de 31 anos, sendo coletadas informações sobre o parto, diagnóstico médico de asma e teste alérgico. Cesariana foi associada à asma OR:3.23; IC95% (1.53-6.8) e não foi verificada associação com eczema, atopia e febre do feno.

Nathan et al.,⁽³⁵⁾ avaliaram 156 crianças em estudo de caso controle na idade de 3-15 anos. Setenta e oito crianças com diagnóstico de asma e 78 controles foram avaliadas para cesariana. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.21; IC95% (0.6-2.41).

Rusconi et al.,⁽³⁶⁾ realizaram estudo de corte transversal em 15.609 crianças com diagnóstico de asma abaixo de cinco anos de idade. Cesariana foi associada à asma e atopia. A associação foi de maior magnitude em crianças de parentes não atópicos. As variáveis perinatais, idade gestacional e baixo peso ao nascer tiveram baixa frequência em crianças nascidas de cesariana.

Montgomery et al.,⁽³⁷⁾ avaliaram 5.519 adultos para associação entre cesariana, febre do feno e rinite, ajustando para aleitamento materno no primeiro dia de vida. Cesariana esteve associada à rinite.

Xu et al.,⁽³⁸⁾ avaliaram 8.088 crianças em uma coorte prospectiva em estudo sobre complicações na gravidez e risco de asma. Cesariana esteve associado à asma aos 7 anos de idade.

Annesi-Maesano et al.,⁽³⁹⁾ estudaram 4.065 crianças e adolescentes em estudo de coorte prospectiva para avaliação se com-

plicações em útero precede a asma, ajustando para as variáveis confundidoras perinatais. Cesariana de emergência esteve associada à asma e a asma esteve associada ao baixo peso ao nascer.

Outros estudos encontraram associação entre asma e parto cesáreo em crianças^(40,41).

DISCUSSÃO

Cesariana esteve associada à asma em maior parte dos estudos. A associação entre cesariana e asma tem sido explicada pela hipótese da higiene. A colonização inicial da microbiota intestinal nas crianças nascidas por cesariana com *clostridium difficile* está associada a risco de asma, enquanto a colonização por bifidobactérias e bacteróides presentes na flora intestinal das crianças nascidas de parto vaginal estão associadas a um decréscimo do risco de doenças atópicas.^(7,40) A hipótese EPIC (em inglês: *Epigenetic Impact of Childbirth*) tem sido também proposta para explicar a associação entre cesariana e asma. Esta sugere que o genoma do feto sofre remodelação na arquitetura da cromatina e metilação do DNA durante o período intra parto e ocasione maior susceptibilidade às doenças. As crianças nascidas de cesariana têm maior metilação do DNA do que as crianças nascidas de parto vaginal.⁽⁴¹⁾ A terceira hipótese para explicar a associação entre cesariana e asma é a menor taxa de início e duração da amamentação exclusiva nas crianças nascidas de cesariana, o leite materno teria efeito protetor para asma pela presença de imunomoduladores, baixa proporção de IL10 e maior quantidade de IL13 e gama interferon^(42,43).

Estudos demonstram maior risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada a cesariana eletiva^(9,11), outros estudos^(12,44,45) com e sem associação positiva entre cesariana e asma encontraram diferença no efeito entre cesárea eletiva e de emergência, sendo que cesariana de emergência também esteve associada a crianças prematuras e de baixo peso ao nascer. Estudos^(45,46) demonstram que cesárea eletiva está associada à maior risco de hospitalizações por asma. Estudos de encontraram associação entre cesariana e asma.^(4,47) A diferença entre risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada com aquelas nascidas de cesariana eletiva, não pode ser explicada pela exposição à microflora vaginal ou alterações epigenéticas. Eventos associados à cesariana como a taquipneia transitória do recém-nascido (RN) e síndrome de angústia respiratória aguda, também se encontram associadas à maior de risco para asma⁽⁴⁵⁾.

O baixo peso ao nascer é considerado uma importante variável confundidora e pode estar associada à asma e/ou a cesariana. Estudos analisaram esta variável em sua prevalência e também em suas possíveis associações à asma ou cesariana. Almqvist et al.,⁽¹¹⁾ encontraram maior frequência de baixo peso em crianças nascidas de cesariana. Estudos^(39,48) encontraram associação entre asma e baixo peso ao nascer, porém outros^(1,39,49) não encontraram associação entre baixo peso e asma. Van Beijsterveldt, Boomsma⁽²³⁾ encontraram maior prevalência de baixo peso ao nascer em crianças nascidas de parto vaginal. Nafstad et al.,⁽¹⁷⁾ encontram cesariana como risco para baixo peso ao nascer. Metsálá et al.,⁽¹⁹⁾ estudando os fatores de risco para a asma, cesariana foi fator de risco, enquanto que baixo peso ao nascer e baixa idade gestacional não estiveram associadas à asma, após ajuste para outras variáveis perinatais.

Atopia foi avaliada por vários estudos^(8,10,13,15,16,21,22,28,34) através de história familiar e pela realização de testes alérgicos, *prick* teste e ou dosagem de IGE sérica específica para aeroalérgenos e alérgenos alimentares. Dentre os estudos que avaliaram cesariana e atopia, três^(10,16,21) encontraram associação entre cesariana e asma em crianças nascidas de mães atópicas e em três^(10,18,22) outros estudos a associação entre cesariana e asma foi entre crianças de mães não atópicas. Autores^(8,10,13,21,27,28,49) encontraram associação entre cesariana e atopia, sendo em dois estudos a associação foi com alérgenos alimentares,^(27,39) outros estudos não encontraram associação entre cesariana e atopia.^(13,15,38)

Dentre os estudos que avaliaram rinite alérgica, seis não encontraram associação entre cesariana e rinite, sendo que em três estudos o diagnóstico de rinite foi realizado em crianças abaixo de 5 anos.^(14,17,27) Cesariana foi associada à rinite ou febre do feo.^(8,15,22,28) As amostras desses estudos não foram selecionadas para história familiar de atopia, exceto o estudo de Pistiner et al.⁽⁸⁾

A associação entre cesariana e asma ou rinite entre crianças de mães não atópicas, são favoráveis a hipótese de cesariana não ser um fator de risco importante em crianças com predisposição genética a atopia. Estudo de metanálise⁽⁴⁷⁾ encontrou associação positiva entre cesariana e atopia, a proporção de casos atribuídos a cesariana foi de 1% a 4%, sugerindo que o aumento nas taxas de cesariana nas últimas décadas pode ter contribuído para aumento na prevalência de doenças alérgicas.

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4-6 meses de vida está associado à menor risco de asma, efeito este atribuído, a presença de imunomoduladores presentes no leite materno induzindo a resposta TH1 para bactérias^(50,51). As crianças nascidas de cesariana iniciam mais tardiamente a amamentação e o tempo de permanência da amamentação exclusiva é menor portanto, apresentariam maior risco de asma. Em estudos que ajustaram para o tempo de aleitamento materno, a associação entre cesariana e asma permaneceu positiva^(15,16,28).

A idade gestacional é uma variável confundidora importante a ser considerada na associação entre cesariana e asma. Crianças prematuras têm maior risco de asma comparada a crianças nascidas a termo. A frequência de idade gestacional < 37 semanas foi avaliada em vários estudos em crianças nascidas de cesariana e parto vaginal. Alguns destes estudos^(10,11,18) verificaram a relação entre prematuridade e risco de asma, enquanto outros^(19,31,39) avaliaram a associação entre cesariana, asma e idade gestacional. A associação entre prematuridade, cesariana e asma foi verificada em dois estudos^(23,48). Crianças nascidas de baixa idade gestacional apresentam desconforto respiratório precoce e maior risco de infecção respiratória e asma⁽⁵²⁾.

Fumo materno na gestação ou ambiental é fator de risco para o desenvolvimento de asma. A exposição ao fumo está associada à asma, ao baixo peso ao nascer e à prematuridade⁽⁵³⁾. O fumo materno e ambiental foi avaliado como variável confundidora na associação entre cesariana e asma^(14-16,28), e mesmo após ajuste, a associação entre cesariana, asma e rinite permaneceu positiva.

CONCLUSÃO

A cesariana esteve associada à asma e atopia na maioria dos estudos. A baixa idade gestacional, fumo na gestação, amamen-

tação exclusiva e baixo peso ao nascer são fatores de riscos associados à cesariana e asma e não foram avaliados conjuntamente como variáveis confundidoras em estudos onde a associação entre cesariana e asma foi positiva, permanecendo controversa a associação entre cesariana, asma e rinite.

REFERÊNCIAS

1. Chen YC, Tsai CH, Lee Y. Gestational medication use, birth conditions, and early postnatal exposures for childhood asthma. *Clin Dev Immunol*. 2012;12:913426.
2. Mayor S. 23% of babies in England are delivered by cesarean section. *BMJ*. 2005;330(7495):806.
3. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819-29. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9535):580. Comment in: *Lancet*. 2006;367(9525):1796-7.
4. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shieds MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-33.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMI*. 1989;299(6710):1259-60.
6. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants Born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19-25.
7. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388-9.
8. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):274-9.
9. Bager P, Melbye M, Rortgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):51-6.
10. Roudit C, Scholtens S, Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postman DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009;64(2):107-13.
11. Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases-a sibling study. *Clinical Exp Allergy*. 2012;42(9):1369-76.
12. Tollanes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk and severe childhood asthma: a population based cohort study. *J Pediatr*. 2008;153(1):112-116. Comment on: *J Pediatr*. 2009;154(1):154.
13. Kero J, Gessler M, Gronlund MM. Mode of delivery and asthma-is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):6-11.
14. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):800-2.
15. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Volmmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466-72.
16. Maitra A, Sherriff A, Northstone K, Strachan D, Henderson U. Mode of delivery is not associated with atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1349-55.
17. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and

- allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):867-73.
18. Magnus MC, Haberg SE, Stigum H. Delivery by Cesarean Section and Early Childhood Respiratory Symptoms and Disorders. *Am J Epidemiol.* 2011;174(11):1275-85.
 19. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and risk of asthma in childhood-A population based register study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(2):170-8.
 20. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(2):218-23.
 21. Kolokotroni O, Middleton, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis K, Yallouros P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies-a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012;12:179.
 22. Park YH, Kim KW, Choi BS. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):28-33.
 23. Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Asthma and mode of birth delivery:a study in 5-year-old dutch twins. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11(2):156-60.
 24. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, Pingitore G, Frediani T, Volterrani A; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. Infections and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and non atopic asthma in children. *Allergy.* 2004;59(1):99-106.
 25. Mallen CD, Mottran S, Winne-jones G, Thomas E. Birth related exposure and asthma and allergy in adulthood. *J Asthma.* 2008; 45(4):309-12.
 26. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, Van Aalderen WM, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):270-6.
 27. Negele K, Heinrich J, Borte M, Von Berg A, Schaa B, Lehmann I, Wichmann HE, Olte G; LISA Study Group. Mode of delivery and development atopic disease during the first of 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):48-54.
 28. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol.* 2006;16(5):341-6.
 29. Juhn YL, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma. A population based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):510-6.
 30. Bensen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, Van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1135-40.
 31. Gessner BD, Chimonas MA. Astham is associated with preterm birth but not small for gestational age status among a population based cohort of Medicaid-enrolled children < 10 years of age. *Thorax.* 2007;62(3):231-6.
 32. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Mattheews SM, Arshad SH. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Pediatr.* 2005; 94(5):553-8.
 33. Hagedorens MM, Britds CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensibilization atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):733-40.
 34. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Cesarean section and risk asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):732-3.
 35. Nathan AM, Bryne J, Knaid F, Arumugan K. Cesarean section and asthma in Malasian children: a case-control study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(3):204-8.
 36. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):16-21.
 37. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL, Pounder RE, Murch SH. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy.* 2000;55(10):916-22. Comment in: *Allergy.* 2000; 55(10):903-4.
 38. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complication and asthma and childhood. *J Asthma.* 2000;37(7):589-94.
 39. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy.* 2001;56(6):491-7.
 40. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Reijmerink NE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):948-55. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):584-5; author reply 585-6.
 41. Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, Bell AF, Clark A, Foureur M, et al. The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med Hypotheses.* 2013;80(5):656-62.
 42. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcome in Taiwan. *Birth.* 2007;34(2):123-30.
 43. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Collet JP, Martin RM, Davey Smith G, Gillman MW, Chalmers B, Hodnett E, Shapiro S; PROBIT Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1717-21. Comment in: *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6):1964-5; author reply 1965-6; *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2): 653-5; author reply 655.
 44. Werner A, Ramlau Hansen AL, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Cesarean delivery and risk of asthma and allergy in adulthood. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):595-6.
 45. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004; 89:956-60.
 46. Hakansson S, K Kallen. Cesarean section increases the risk of hospital care childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(6):757-64.
 47. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634-42.
 48. Olliveti JF, Kercsmar CM, Redline S. Pre-and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American children. *Am J Epidemiol.* 1996;143(6):570-7.
 49. Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Buchele G, Pekkanen J. Birth related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy.* 2010;65(9): 1116-25.
 50. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6): 1238-48. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2): 471-2; author reply 472-3.
 51. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139(2):261-6
 52. Levine FM, Ghai V, Barton JJ, Stom CM. Mode of delivery and risk of diseases respiratory of newborns. *Obstetr Gynecol.* 2001; 97(3):439-42.
 53. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med.* 2000;21(1):37-46.

Gastrenterite eosinofílica

Eosinophilic gastroenteritis

Regina Arruda Leal¹, Janaína Luz Narciso-Schiavon¹

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

RESUMO

A gastrenterite eosinofílica é uma doença rara com apresentação heterogênea caracterizada pela presença de intenso infiltrado de eosinófilos em um ou em múltiplos segmentos do trato gastrintestinal. Foi realizada revisão da literatura com ênfase em diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento, com o objetivo de divulgá-la entre a comunidade médica e viabilizar diagnóstico e tratamento precoces dessa entidade clínica, a fim de evitar complicações.

Descritores: Gastroenterite/diagnóstico; Colite; Eosinofilia/patologia; Músculo liso/patologia; Esofagite; Diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Eosinophilic gastroenteritis is a rare disease with heterogeneous presentation characterized by intense eosinophilic infiltration in one or multiple segments of the gastrointestinal tract. This review of the literature emphasized diagnosis, differential diagnosis and treatment in order to disseminate this clinical entity among the medical community and facilitate early diagnosis and treatment in order to avoid complications.

Keywords: Gastroenteritis/diagnosis; Colitis; Eosinophilia/pathology; Muscle, smooth/pathology; Esophagitis; Diagnosis, differential

INTRODUÇÃO

A gastrenterite eosinofílica (GE) é uma importante, embora rara, etiologia de dor abdominal. É uma doença com apresentação heterogênea, que pode afetar tanto crianças como adultos,

caracterizada pela presença de intenso infiltrado de eosinófilos em um ou múltiplos segmentos do trato gastrintestinal (TGI). Importante frisar que o termo “gastrenterite” é impróprio e pode levar ao engano, uma vez que a doença pode afetar todo o TGI do esôfago ao reto⁽¹⁾.

A GE pode ser enquadrada no grupo de doenças conhecidas como desordens gastrintestinais eosinofílicas (EGID, sigla do inglês *eosinophilic gastrointestinal disorders*). As EGID primárias são definidas como doenças que afetam seletivamente o TGI, com a presença de inflamação rica em eosinófilos, na ausência de outras causas para eosinofilia como reação a drogas, parasitoses ou doenças malignas. Dentro desse grupo de doenças, que tem sua incidência cada vez mais frequente, estão a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a enterite eosinofílica, a colite eosinofílica e a GE⁽²⁾. Todas essas patologias exibem uma importante infiltração de eosinófilos no TGI e uma associação muito forte com alergias⁽³⁾.

A GE foi descrita pela primeira vez em 1937. Sua correta epidemiologia, na população geral, ainda permanece obscura. Sendo considerada uma doença com apresentação rara, pode acometer pacientes em todas as faixas etárias, tendo uma maior prevalência dos 30 aos 40 anos de idade e leve predominância no sexo masculino⁽⁴⁾. Os esforços coletivos entre gastroenterologistas, alergistas e imunologistas têm feito diferença significativa para o avanço no entendimento da imunopatogênese da GE nos últimos anos⁽¹⁾. A patogênese da GE ainda não é bem compreendida. Existe forte evidência de que as EGID têm, em parte, causa alérgica, incluindo o achado na literatura de que aproximadamente 75% dos pacientes com EGID são atópicos, de que a agressividade da doença pode ser atenuada com o uso de uma dieta livre do alérgeno; e de que são encontrados degranulação de mastócitos nas amostras dos tecidos⁽⁵⁻⁷⁾.

Os eosinófilos participam de diversos processos inflamatórios, principalmente aqueles que envolvem infecções por parasitas e processos alérgicos⁽⁸⁾. São encontrados no timo, nas glândulas mamárias, no útero e no TGI. O TGI é o principal órgão não hematopoético em que os eosinófilos residem no estado saudável, geralmente na lâmina própria. Porém, o número de eosinófilos que configura uma patologia para cada local do TGI é controverso, sendo as maiores concentrações encontradas no ceco e no apêndice. Dentro do TGI, o único epitélio, que é desprovido de eosinófilos, em condições não inflamatórias, é o do esôfago⁽⁹⁾.

Os eosinófilos funcionam como células apresentadoras de antígeno e também como mediadores celulares; liberam enzimas degranuladoras, que são tóxicas ao epitélio intestinal, com a degranulação de mastócitos e a liberação de citocinas, quimiocinas

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

Data da submissão: 23/09/2013 – Data de aceite: 26/11/2013

Conflito de interesses: Nenhum.

Fontes de fomento: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Janaína Luz Narciso-Schiavon

Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, 3º andar – Trindade

CEP: 88040-900 – Florianópolis (SC), Brasil

E-mail: janaina.narciso@uol.com.br

e mediadores neuronais⁽¹⁰⁾. A exposição a um antígeno levaria a estimulação da síntese, rolamento, adesão, diapedese e encaaminhamento do eosinófilo até o sítio de insulto. As evidências sugerem que os eosinófilos, as citocinas Th-2 (interleucina 3 – IL-3, IL-5, IL-13) e a eotaxina-quimiocina seletiva de eosinófilos são os principais coadjuvantes na patologia das EGIDs⁽¹¹⁾. Eles atuam mesmo na ausência de eosinofilia^(2,12).

As manifestações clínicas da GE dependem do local e da profundidade da infiltração de eosinófilos no TGI. Os sinais e sintomas variam de acordo com a camada afetada e, muitas vezes, sobrepõem-se. O estômago (26 a 81%) e o intestino delgado (28 a 100%) são as principais áreas afetadas, porém o esôfago, o intestino grosso e o reto também são bastante afetados⁽¹⁾. Assim, segundo a classificação de Klein, de 1970, a infiltração pode ser predominantemente da mucosa, da muscular ou da subserosa⁽¹³⁾.

Quando o infiltrado eosinofílico ocorre predominantemente na mucosa, observa-se quadro clínico com achados abdominais não específicos, como dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, sangue oculto nas fezes, anemia e perda de peso^(1,4,14). Sugere-se que esse seria o subtipo mais prevalente de GE; no entanto, há a discussão da possibilidade de um viés devido à facilidade relativa de acesso à mucosa, por meio da biópsia por endoscopia digestiva alta^(14,15).

A GE da camada muscular representa de 13 a 70% de todos os subtipos de GE e se apresenta com sinais e sintomas de obstrução da saída gástrica e/ou obstrução intestinal, uma vez que a infiltração de eosinófilos nessa camada ocasiona um aumento da espessura da parede do TGI⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A obstrução que se desenvolve com mais frequência é a de jejuno, mas há relatos de obstrução do colo e do ceco^(19,20).

A forma subserosa da GE está mais associada com aumento do volume abdominal por ascite, um alto nível de eosinofilia periférica, e uma ótima resposta a corticoides^(4,21). O envolvimento da serosa é considerado o mais raro dentre as três formas de apresentações, ocorre em 12 a 40% de todos os casos de GE e tipicamente se apresenta com exsudato ascítico com alto nível de eosinófilos^(4,16).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da GE deve se basear em um alto nível de suspeição, uma vez que, para o diagnóstico definitivo, é necessário evidenciar eosinófilos em amostra de biópsia do TGI. Entretanto, a história clínica, os achados laboratoriais, os achados radiológicos e a endoscopia digestiva contribuem para o raciocínio clínico. História clínica de alergias sazonais, hipersensibilidade a alimentos, eczemas, asma e atopias são sugestivos⁽¹⁴⁾. Em 1990, Talley et al., sugeriram os seguintes critérios diagnósticos: (1) presença de sintomas gastrointestinais; (2) presença de infiltração de eosinófilos em uma ou mais partes do TGI, ou achados radiológicos característicos associados a eosinofilia periférica; e (3) ausência de evidência de parasitose ou doença extraintestinal⁽⁴⁾.

Em relação aos achados laboratoriais, a eosinofilia periférica pode estar ausente em mais de 50% dos casos⁽²⁾, porém, quando presente, ela constitui uma importante dica para o diagnósti-

co. As infecções por parasitas e a existência de outras doenças extraintestinais devem ser avaliadas e descartadas⁽¹⁴⁾. Naqueles pacientes com ascite, a paracentese é essencial para o diagnóstico, pois o líquido ascítico demonstra número de eosinófilos aumentados⁽¹⁾.

A avaliação das alergias pode ser feita com pedido de imunoglobulina IgE totais e teste de sensibilização por meio da pele (SPT, sigla do inglês *skin prick test*) e radioalérgenos, como o RAST (sigla do inglês *radioallergosorbent tests*), para detecção de anticorpos IgE específicos. De fato, o aumento das imunoglobulinas IgE totais e o aumento das imunoglobulinas IgE específicas para alimentos têm sido detectados na maioria dos pacientes⁽²⁾.

A endoscopia e a biópsia são os principais métodos diagnósticos⁽²²⁾. Na GE da mucosa, uma endoscopia digestiva alta pode evidenciar alterações da mucosa como hiperemia, lesões esbranquiçadas, erosões focais, ulcerações, espessamento das pregas e friabilidade da mucosa⁽¹⁾. Biópsias do estômago e do intestino delgado podem selar o diagnóstico em cerca de 80% dos pacientes^(4,23). No entanto, como a GE é uma doença de distribuição irregular, devem ser feitas múltiplas biópsias (ao menos seis) do estômago ao intestino delgado, de áreas com aparência normal e anormal⁽⁴⁾.

O diagnóstico da GE é confirmado por infiltrado de eosinófilos à histologia, habitualmente, mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento na lâmina própria^(4,24). Porém, nem mesmo múltiplas biópsias normais da mucosa podem excluir o diagnóstico de GE, devido à sua distribuição irregular^(4,23).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro dos diagnósticos diferenciais para GE, estão diversas doenças associadas a presença de eosinofilia periférica e/ou com sintomas gastrointestinais⁽²⁵⁾. Os principais diagnósticos diferenciais incluem infecções por parasitas e bactérias (incluindo *Helicobacter pylori*), doença inflamatória intestinal, síndrome hipereosinofílica (SHE), doenças mieloproliferativas, arterites, vasculite alérgica, esclerodermia, reação adversa a drogas e alergia a fármacos⁽¹⁴⁾.

Eosinofilia por parasitas intestinais pode ser causada por *Ancylostoma caninum*, *Enterobius vermicularis*, *Eustoma rotundatum*, *Giardia lamblia*, *Anisakis*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris*, *Trichuris* e *Schistosoma*. Ascite eosinofílica pode ser causada por *Toxocara canis* e *Strongyloides stercoralis*⁽¹⁴⁾. Exames parasitológicos de fezes são importantes para o diagnóstico diferencial⁽²⁵⁾.

As doenças inflamatórias intestinais habitualmente cursam com eosinofilia periférica e poucos eosinófilos são evidenciados à histologia^(14,25).

A SHE é uma doença idiopática caracterizada por gastrenterite associada com eosinofilia periférica que excede 1.500 células/ μ L e persiste por pelo menos 6 meses. Há envolvimento sistêmico e disfunções orgânicas. Órgãos-alvo afetados pelos altos níveis de eosinófilos variam muito entre os pacientes, podendo ser acometidos: a pele, o coração, os pulmões, o TGI, o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico^(14,25). É uma doença com prognóstico reservado e com uma taxa de sobrevida de 3 anos em 75% dos casos sem o tratamento⁽¹⁾.

Na síndrome de Churg-Strauss e na poliarterite nodosa, ocorre vasculite por infiltração de eosinófilos nos pequenos vasos do TGI e órgãos extraintestinais, como rins, pulmões, sistema nervoso central e pele. Pacientes com esclerodermia, dermatomiosite ou polimiosite podem ter eosinofilia periférica intermitente e leve infiltrado de eosinófilos e mastócitos entre as criptas intestinais e a muscular da mucosa⁽¹⁴⁾.

Alergia a fármacos ou seus efeitos adversos podem resultar em infiltração do TGI por eosinófilos. São exemplos: azatioprina⁽²⁶⁾, gemfibrozil⁽²⁷⁾, carbamazepina⁽²⁸⁾, clofazimine⁽²⁹⁾, enalapril⁽³⁰⁾.

TRATAMENTO

Ainda não existem estudos com ensaios clínicos randomizados e nem estudos prospectivos que tenham avaliado os tratamentos existentes para a GE. A evidência de suporte disponível atualmente é baseada em relatos de caso e séries de caso para variadas estratégias, que incluem o uso de dietas especiais, corticoides, inibidores de mastócitos, anti-histamínicos e antagonistas dos leucotrienos^(1,22).

Em pacientes com GE da mucosa, é possível restringir a dieta, principalmente naqueles com história de alergia alimentar. Se não for possível identificar nenhum alimento específico, uma eliminação sequencial da dieta pode ser aplicada⁽³¹⁾. No entanto, o real papel da dieta restritiva ainda é controverso, uma vez que sua aplicação está sempre associada a outras intervenções⁽¹⁶⁾.

A terapia com corticoides é o principal tratamento da GE e outras EGID^(4,16,24,32,33), com alívio dos sintomas dentro de poucos dias a semanas. Sua ação é mediada por inibição dos fatores de crescimento dos eosinófilos IL-3, IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)⁽¹⁾. Prednisona pode ser prescrita na dose de 20 a 40mg ao dia, por 6 a 8 semanas, seguida de um esquema de retirada lenta do corticoide⁽¹⁴⁾. Existem formulações de glicocorticoides tópicos específicos para certos segmentos do TGI, como a budesonida, com atividade no íleo e no colo proximal⁽²⁾. A budesonida nessa formulação tem eficácia similar a da prednisona e age localmente, reduz os efeitos sistêmicos dos corticoides e como a supressão da glândula adrenal⁽³⁴⁾.

Outras drogas, como o cromoglicato de sódio e cetotifeno (anti-histamínico e estabilizadores da membrana do mastócito), tosilatato de suplatast (fármaco antialérgico que suprime produção de citocinas) e montelucaste (antagonista do receptor de leucotrienos), mostraram-se eficazes e permitem poupar esteroides, em alguns casos⁽³⁵⁻⁴⁰⁾.

Em pacientes com o acometimento da camada muscular deve ser realizado, inicialmente, tratamento farmacológico. Para os quadros obstrutivos, a abordagem endoscópica pode ser uma opção⁽⁴¹⁾. A ressecção cirúrgica do segmento obstruído objetiva o alívio da obstrução; entretanto, se outros sintomas persistirem, o tratamento com corticoides é indicado^(4,19,20).

CONCLUSÃO

A gastreenterite eosinofílica é uma doença rara, com manifestações heterogêneas, que exige alta suspeição clínica. A eosino-

filia periférica nem sempre está presente e, quando encontrada, constitui-se em um importante elemento para o raciocínio diagnóstico. A revisão de uma doença relativamente rara permite divulgá-la entre a comunidade médica e viabilizar diagnóstico e o tratamento precoces dessa entidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(2):177-98.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):11-28.
3. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002;141(4):576-81.
4. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990;31(1):54-8.
5. Caldwell JH, Tennenbaum JI, Bronstein HA. Serum IgE in eosinophilic gastroenteritis. Response to intestinal challenge in two cases. *N Engl J Med.* 1975;292(26):1388-90.
6. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis—a complex disease entity. *Am J Med.* 1979;67(6):1097-104.
7. Scudamore HH, Phillips SF, Swedlund HA, Gleich GJ. Food allergy manifested by eosinophilia, elevated immunoglobulin E level, and protein-losing enteropathy: the syndrome of allergic gastroenteropathy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(2):129-38.
8. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1592-600.
9. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy.* 2004;59(1):15-25.
10. Rankin SM, Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol Med Today.* 2000;6(1):20-7.
11. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1419-27.
12. Matthews AN, Friend DS, Zimmermann N, Sarafi MN, Luster AD, Pearlman E, et al. Eotaxin is required for the baseline level of tissue eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(11):6273-8.
13. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore).* 1970;49(4):299-319.
14. Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol.* 2008;43(10):741-50.
15. Kalantar SJ, Marks R, Lambert JR, Badov D, Talley NJ. Dyspepsia due to eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 1997;42(11):2327-32.
16. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2813-6. Comment in: *World J Gastroenterol.* 2004;10(19):2923.
17. Zora JA, O'Connell EJ, Sachs MI, Hoffman AD. Eosinophilic gastroenteritis: a case report and review of the literature. *Ann Allergy.* 1984;53(1):45-7.
18. Charalabopoulos A, Charalabopoulos K, Avuzuklidou M, Charalabopoulos AK, Ioachim E, Lebren F, et al. Eosinophilic gastroenteritis: presentation of two patients with unusual affect of terminal ileum and caecum with manifestations of acute abdomen and literature review. *Int J Clin Pract.* 2004;58(4):413-6.
19. Alexander P, Jacob S, Paul V. Laparoscopy in eosinophilic jejunitis presenting as subacute bowel obstruction: a case report. *Trop Gastroenterol.* 2003;24(2):97-8.

20. Shweiki E, West JC, Klena JW, Kelley SE, Colley AT, Bross RJ, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass—a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(12):3644-5. Comment in: *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3655-7.
21. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, Anania A, Wulhfard K, Trapani M, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ascites: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2003;48(5):1013-20.
22. Daneshjoo R, J Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(5):366-72.
23. Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology.* 1977;73(4 Pt 1):705-9.
24. Lee CM, Changchien CS, Chen PC, Lin DY, Sheen IS, Wang CS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(1):70-4.
25. Baig MA, Qadir A, Rasheed J. A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(10):1616-9.
26. Riedel RR, Schmitt A, de Jonge JP, Hartmann A. Gastrointestinal type 1 hypersensitivity to azathioprine. *Klin Wochenschr.* 1990;68(1):50-2.
27. Lee JY, Medellin MV, Tumpkin C. Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis. *South Med J.* 2000;93(8):807-8.
28. Shakeer VK, Devi SR, Chettupuzha AP, Mustafa CP, Sandesh K, Kumar SK, et al. Carbamazepine-induced eosinophilic enteritis. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21(3):114-5.
29. Ravi S, Holubka J, Veneri R, Youn K, Khatib R. Clofazimine-induced eosinophilic gastroenteritis in AIDS. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):612-3.
30. Barak N, Hart J, Sitrin MD. Enalapril-induced eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(2):157-8.
31. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, Lepage G, Chad Z, Bouthillier L, et al. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(1):81-5.
32. Whittington PF, Whittington GL. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(3):379-85.
33. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1422-30.
34. Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(4):425-7.
35. Perez-Millan A, Martin-Lorente JL, Lopez-Morante A, Yuguero L, Saez-Royuela F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci.* 1997;42(2):342-4.
36. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, Christodoulou K, Papagiannis A, Tsolkas P, et al. Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):1072-4.
37. Bolukbas FF, Bolukbas C, Uzunkoy A, Baba F, Horoz M, Ozturk E. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1782-5.
38. Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(8):1787-90.
39. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, Theegarten D, Rump LC, Henning BF. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl—long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterol.* 2005;5:24.
40. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(1):23-7.
41. Ashraf S, Ashraf I, Alkarawi M, Haleem A, Bzeizi K. Eosinophilic gastroenteritis causing stenosis of bulbo-duodenal junction: medical and endoscopic management. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.

ERRATA

A errata refere-se ao seguinte trabalho:

Impact of bariatric surgeries on diabetes outcomes (Elza Musacelli, Hugo Muscelli Alecrim) página 184, último parágrafo: tem um erro de digitação.

Ao invés de... (21 vs 13 in RCT and 12 vs **78%** in observational studies)..., deveria ser... (21 vs 13 in RCT and 12 vs **7.8%** in observational studies)...