

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

89

Qualidade de vida e variáveis associadas ao envelhecimento patológico

Quality of life and variable to pathological aging

José Eduardo Martinelli

ARTIGOS ORIGINAIS

90

Study of variables involved in hospital-acquired urinary tract infections at a university hospital

Estudo de variáveis envolvidas em infecção do trato urinário nosocomiais em um hospital universitário

Gustavo Ramalho Pessoa Negromote, José Soares do Nascimento, João Victor Costa Brígido, Albalucia Maria da Costa Carvalho, Regina Lucia Guedes Pereira de Farias

94

Funcionalidade e fatores associados em adultos e idosos portadores da doença de Chagas

Functionality and related factors in adults and elders with Chagas disease

Maria Elena Guariento, Bruna Luisa Leite, Brunely da Silva Galvão, Raquel Prado Thomaz, Maria Clara Moretto, Eros Antonio de Almeida

98

Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial

New oral anticoagulants (NOACs) in prevention of stroke brain and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

Ana Luiza Campos Fernandes, Alcina Marta de Souza Andrade, Constança Margarida Sampaio Cruz, Eloina Nunes de Oliveira

107

Ferriman-Gallwey Score correlates with obesity and insulin levels in Polycystic Ovary Syndrome – an observational study

Correlação da escala de Ferriman-Gallwey com a obesidade e níveis de insulina na Síndrome dos Ovários Policísticos – um estudo observacional

Mariana Ferreira Sales, Mirelle Oliveira Sôter, Ana Lúcia Cândido, Fernando Marcos dos Reis, Marize Oliveira Sousa, Ana Paula Fernandes, Cláudia Natália Ferreira, Karina Braga Gomes

111

Aplicabilidade clínica da hemoglobina glicada na evolução do paciente com hiperglicemia hospitalar

Clinical applicability of glycated hemoglobin in the evolution of patients with hospital hyperglycemia

Beatriz Dal Santo Francisco Bonamichi, João Eduardo Nunes Salles, Carolina Ferraz, Adriano Namó Cury, Rubens Sargação

114

Capacidade de manuseio da parada cardíaca em locais de alto fluxo de pessoas em Curitiba

Capacity of handling a heart arrest in places with a great flux of people in Curitiba

José Knoppholz, Solena Ziemer Kusma, Yuri Rosado Cure de Medeiros, Carolina Umata Matsunaga, Luiara Stefanelo Loro, Thaiza Megda Ortiz, Bruno Henrique Zanis, Gustavo Falavigna Guilherme

119

Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva

Prevalence of hospital infection with the bacteria klebsiella in an Intensive Care Unit

Thaissa Daulis Gonçalves da Silva Perna, Mariane Araújo Puiatti, Driss Hallabi Perna, Nayara Maria Martins Pereira, Maíra Gouvêa Couri, Cristiane Marcos Dias Ferreira

RELATOS DE CASOS

124

Disqueratose congênita - relato de caso e revisão de literatura

Dyskeratosis congenita - case report and literature review

Antonio Carlos de Souza Corrêa, João Carlos Pina Saraiva Filho, Victor de Bulhões Uliana Sechin, André dos Santos Brandão, Maria do Socorro de Oliveira Cardoso

129

Pneumatosis intestinalis and volvulus: a rare association

Pneumatose intestinal e volvo: uma associação rara

Sara Custódio Alves, Mônica Seidi, Sara Pires, Eduardo Espada, Sônia Tomás, Vitor Fonseca, Filipa Barros, Manuel Irimia, Armindo Ramos

131

Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica: relato de caso

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a case report

Nathália Vieira Borges¹, Cássia Veridiana Dourado Leme Bueno, Ana Laís Pinotti Horta, Daniela Rezende Portes de Almeida, Fernanda da Silva Shimonishida, Paula Bombonato Strini Paixão, Victor Gustavo OtheroVidal, Antônio Carlos Pires

134

Metástase em pericárdio de adenocarcinoma gástrico

Metastasis in pericardium of gastric adenocarcinoma

Levindo Tadeu Freitas de Figueiredo Dias, Caroline Santos Aguiar Monção, Isis Gabriella Antunes Lopes, Jennifer Araújo Ribeiro, Silvana Maria Braga Ferreira Figueiredo, Andy Kaline Oliveira Andrade

137

Relapsing *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses in a non-asian diabetic man

Abscessos hepáticos recidivantes provocados por Klebsiella pneumoniae num homem diabético não asiático

Zélia Neves, Úrsula Segura, André Valente, Maria Helena Pacheco, José Malhado

141

Vasculite sistêmica da síndrome de Cogan associada ao PR3-ANCA. Relato de caso

Systemic vasculitis of Cogan's syndrome associated with PR3-ANCA. Case report

Antônio Luiz Wiener Purezza Duarte, Aline Damé Vogt, Bruna Chesini

ARTIGOS DE REVISÃO

145

Polisserosite de Concato: uma doença rara ou pouco conhecida?

Concato's disease: a rare or a little known condition?

Antônio Luiz Wiener Purezza Duarte, Izabella Danezi Felin, Giovanni Baruffa, Gabriela Duarte, Gláucia Silveira, Felipe Danezi Felin

149

Depression and chronic diseases in the elderly

Depressão e doenças crônicas em idosos

Yaeko Ozaki, Andrea Plácido Borges Sposito, Denise Ribeiro Stort Bueno, Maria Elena Guariento

154

Destaques do VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Highlights of VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Pedro G. M. de Barros e Silva, Eric D. Peterson, Christian T. Ruff, Samuel Z. Goldhaber, Mark A. Crowther, Antonio C. Carvalho, Otavio Berwanger, Angelo Amato de Paola, Alexandre Abzaid, Edson Romano, Jose Francisco Kerr Saraiva, Roberto R. Giraldez, Gisele Sampaio, João Guerra, Antônio Carlos Bacelar, Eduardo Pesaro, Leopoldo Piegas, Luciana Armaganjian, Ricardo Pavanello, Kenneth W. Mahaffey, Roberto Kalil, Amanda de Souza, Antonio C. Lopes, David A. Garcia, Renato D. Lopes

Qualidade de vida e variáveis associadas ao envelhecimento patológico

Quality of life and variable to pathological aging

Dentre os vários artigos publicados no volume anterior da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, chamou-me a atenção o intitulado “*Qualidade de vida e variáveis associadas ao envelhecimento patológico*”, do serviço de Gerontologia e Geriatria da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, pela importância do assunto pouco abordado na nossa literatura.

O envelhecimento populacional, provocado pela transição demográfica, faz com que todas as especialidades médicas recebam para atendimento esse público diferenciado. Independentemente de ser atendido pelo clínico, pelo geriatra ou por outro especialista, esse grupo apresenta características que os médicos deveriam conhecer para que a consulta fosse mais abrangente e resolutiva.

O objetivo do trabalho é alcançado plenamente. A metodologia utilizada não é familiar ao médico, mas revelou dados inéditos na população brasileira. Os resultados encontrados são importantes e as conclusões estão muito bem fundamentadas. A comparação entre os grupos, idosos atendidos no Ambulatório de Geriatria da Faculdade de Ciências Médicas (Unicamp) e o grupo da Terceira Idade do Sesc Campinas, mostrou dados que ilustram o papel social que os envolvem e as diferenças encontradas entre eles com relação ao envelhecimento patológico.

Na visão de gerontólogo e geriatra eu gostaria de transpor para a prática clínica esses resultados de modo que o médico saiba que a saúde social, bem demonstrada no trabalho, tem uma interferência muito grande sobre a saúde mental e física. Isto porque quando atendemos esses pacientes no ambulatório de geriatria muitos os problemas físicos têm sua origem na saúde social que é revelada no estudo em questão: conflitos intergeracionais, diminuição da auto-estima, tendência ao isolamento social, aposentadoria, diminuição de rendimentos, entre outros.

José Eduardo Martinelli

Study of variables involved in hospital-acquired urinary tract infections at a university hospital

Estudo de variáveis envolvidas em infecção do trato urinário nosocomiais em um hospital universitário

Gustavo Ramalho Pessoa Negromote¹, José Soares do Nascimento¹, João Victor Costa Brígido¹, Albalucia Maria da Costa Carvalho¹, Regina Lucia Guedes Pereira de Farias¹

Recebido da Universidade Federal da Paraíba.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Analyze bacteria involved in urinary tract nosocomial infections (UTIs), their sensitivity profile, and other correlated clinical variables. **METHODS:** This was a retrospective study, based on the analysis of positive urine culture reports (from 100,000CFU/ml) for nosocomial infection covering the years 2009, 2010 and 2011, and on medical records. Statistical analysis was performed through SPSS 19.0 software, using chi-square tests with Yates correction and Pearson's correlation coefficient. $p < 0.05$ was considered statistically significant. **RESULTS:** The sample consisted of 74 positive urine cultures, 64.9% of which from females, and 58.1% of which from patients above 50 years of age. Medical conditions accounted for 87.8% of cases, and nervous and gastrointestinal problems were the most prevalent. Hospital stay ranged from 56.7±35.7 days; 51.4% of the patients used indwelling urinary catheter, 54% of whom over a 30 day period. *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* together accounted for 60.8% of cases. Amikacin, Gentamicin, Cefoxitin, Piperacillin-tazobactam, Imipem, Meropenem and Ertapenem showed ≥50% sensitivity. There were correlations between symptoms associated to UTI and antibiotic use after urine culture ($p=0.02$), and catheter use and duration of hospital stay ($p=0.04$). **CONCLUSIONS:** Female patients over 50 years of age with underlying clinical conditions originated in the nervous system or the gastrointestinal apparatus making use of indwelling urinary catheters for over 30 days and a hospital stay period of 56.7±35.7 days are more likely to develop nosocomial

UTIs. Amikacin, Gentamycin and Cefoxitin are feasible options for empirical antibiotic therapy against the two most prevalent bacteria.

Keywords: Cross Infection; Urinary tract infection/epidemiology; Urinary tract infection/quimioterapia; Cefoxitin/therapeutic use; Gentamicins/therapeutic use

RESUMO

OBJETIVO: Analisar as bactérias envolvidas nas infecções do trato urinário (ITUs) nosocomiais, perfil de sensibilidade, e outras variáveis clínicas correlacionadas. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, com base na análise dos laudos de urocultura positiva (a partir de 100 mil UFC/ml) para infecção nosocomial abrangendo os anos 2009, 2010 e 2011, em prontuários médicos. A análise estatística foi realizada no SPSS 19.0, utilizando os testes do qui-quadrado com correção de Yates e coeficiente de correlação de Pearson. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$. **RESULTADOS:** A amostra constituiu-se de 74 uroculturas positivas, sendo 64,9% do sexo feminino, com 58,1% acima de 50 anos. As patologias clínicas corresponderam a 87,8% dos casos, sendo sistema nervoso e gastrointestinal os de maiores prevalências. Tempo de permanência hospitalar foi de 56,7±35,7 dias, 51,4% fizeram uso de SVD, sendo 54% destes com uso acima de 30 dias. As bactérias *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* representaram juntas 60,8% dos casos. Os antibióticos Amicacina, Gentamicina, Cefoxitina, Piperaciclina-tazobactam, Imipem, Meropenem e Ertapenem apresentaram sensibilidade ≥50%. Houve correlação entre sintomas associados à ITU e uso de antibiótico após urocultura ($p=0,02$); tempo de uso de sonda e tempo de permanência hospitalar ($p=0,04$). **CONCLUSÕES:** Pacientes femininos com mais de 50 anos e doença de base clínica, de origem no sistema nervoso ou gastrointestinal, em uso de SVD por mais de 30 dias e tempo de permanência hospitalar de 56,7±35,7 dias, estão entre as mais propensas a desenvolverem ITU nosocomial. A Amicacina, Gentamicina e Cefoxitina apresentaram opções factíveis para a antibioticoterapia empírica as duas bactérias mais prevalentes.

Descritores: Infecção hospitalar; Infecções urinárias/epidemiologia; Infecções urinárias/drug therapy; Cefoxitina/uso terapêutico; Gentamicinas/uso terapêutico

1. University Hospital Lauro Wanderley. Department of Physiology and Pathology, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil.

Received on: 22/05/2015 – Accepted on: 25/05/2015

Conflict of interest: none.

Corresponding address:

Gustavo Ramalho Pessoa Negromote
Universidade Federal da Paraíba
Department of Physiology and Pathology
Zip Code: 58059-900 – João Pessoa, PB, Brazil
E-mail: gustavornegromonte@gmail.com

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are frequent pathologies, both in community and hospitalized patients, being one of the major causes of nosocomial infection. Nosocomial UTIs are estimated to have a three billion dollar annual cost in the USA alone⁽¹⁾. Infection risk factors include the use of indwelling urinary catheters (IUC) and their duration of use, underlying diseases, and duration of hospital stay. Of these, the major risk factor is IUC duration of use⁽²⁻⁵⁾.

Nosocomial UTIs caused by bacteria show sensitivity profiles that vary according to the hospital under analysis. According to Merle et al., *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* spp. were the main pathogens at the Charles Nicolle University Hospital in the city of Rouen, France⁽⁶⁾; Olowu et al.⁽⁷⁾ in turn, reported *Klebsiella* spp. and *Staphylococcus aureus* as being the most frequent agents in a study done at the Obafemi Awolowo University Hospital in Nigeria; Almeida et al.⁽⁸⁾ mentioned *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp as the most frequent bacterial agents at the Presidente Prudente University Hospital in the state of São Paulo, Brazil. Almeida et al.⁽⁸⁾ argue that each institution should have its own map of UTI etiologic agents, as well as their sensitivity profile to antimicrobials, for an improved therapeutic assistance.

UTIs can affect both the lower urinary tract, causing cystitis that may be associated with dysuria, urinary frequency, urinary urgency and suprapubic pain, as well as the upper urinary tract, causing pyelonephritis with high fever, chills, nausea, vomiting and kidney pain; they may also be asymptomatic^(4,9). In the face of a clinical suspicion, urine culture with antibiogram is the gold standard complementary exam for etiology and sensitivity diagnosis, guiding the choice of antibiotics. However, sensitive antibiotics are often not used, even after the urine culture results have been obtained⁽¹⁰⁾.

This study aims to analyze the bacteria involved in nosocomial UTIs and their sensitivity profile, in addition to other variables such as sex, age, symptoms, indwelling urinary catheter (IUC) duration of use, cause of hospitalization, use of sensitive antibiotics according to the antibiogram report, and duration of hospital stay.

METHODS

A retrospective study based on the analysis of positive urine culture reports (from 100,000CFU/mL) for nosocomial infection was performed, covering the years 2009-2011, which had been previously selected by the Hospital Infection Control Committee at Lauro Wanderley University Hospital in the city of João Pessoa, Paraíba State, Brazil. Nosocomial infection was defined as the onset of infection after 48 hours of hospitalization. Repeated urine cultures from the same patient with the same bacteria and sensitivity profiles were excluded. After patient selection, the study variables were obtained from medical records. The symptoms were defined according to the presence or absence of UTI-related symptoms. Reasons for hospitalization were grouped according to the ICD-10 of the International Classification of Symptoms. Ceftazidime, Cefepime Cefotaxime

were classified as broad-spectrum cephalosporins. Ciprofloxacin, levofloxacin and norfloxacin were classified as fluoroquinolones.

Statistical analysis was performed through the SPSS 19.0 software for Windows. The chi-square test with Yates correction was used to evaluate the relation between the variables symptoms associated to UTI and antibiotic use after urine culture. Pearson's correlation coefficient was used to assess the time of indwelling urinary catheter (IUC) use and duration of hospital stay, as well as age and duration of hospital stay. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

The sample included 74 patients with positive urine cultures, 64.9% of whom female and 35.1% male, with a mean of 51 ± 22 years; 58.1% of the patients were over 50 years of age. The reason for hospitalization which showed the highest hospital UTI frequency was either related to the nervous system or the gastrointestinal apparatus, each amounting to 23% (Table 1). Clinical pathologies (87.8%) prevailed over those of surgical nature (Table 2). The average hospital stay was 56.7 days. 51.4% of the patients used indwelling urinary catheters (IUC), averaging 31.6 ± 26.3 days of use, 54% of whom used them for over a 30 days period; 41.9% of patients were symptomatic and 52.7% of patients were prescribed antibiotics, according to the report. *K. pneumoniae* and *E. coli* represented, respectively, 32.4% and 28.4% of cases (Table 3). Amikacin, Gentamycin, Cefoxitin, piperacillin-tazobactam, Imipem, Meropenem and Ertapenem showed $\geq 50\%$ sensitivity (Table 4).

There was a correlation between UTI-associated symptoms and antibiotic use following urine culture ($p=0.02$), so that symptomatic patients were given antibiotics. There was a correlation between IUC period of use and duration of hospital

Table 1. Reasons for Hospitalization of patients with nosocomial UTI at the Lauro Wanderley University Hospital, João Pessoa, Paraíba State, Brazil

ICD-10	Percent (%)
Diseases of the Nervous System	23.0
Diseases of the Gastrointestinal Apparatus	23.0
Diseases of the Genitourinary Apparatus	16.2
Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases	12.2
Disease of the Musculoskeletal and Connective Tissue System	12.2
Diseases of the Circulatory System	9.5
Diseases of the Blood and Hematopoietic Organs	4.1

Table 2. Nosocomial UTI-related pathologies at the Lauro Wanderley University, Hospital, João Pessoa, Paraíba State, Brazil

Pathology	Percent (%)
Clinical	87.8
Surgical	12.2

stay ($p=0.04$), ($\rho=0.3$), inasmuch as ICU use prolonged hospital stay. There was no correlation between age and duration of hospital stay ($p=0.1$).

DISCUSSION

The epidemiological profile of patients with community-acquired UTIs is different from those of nosocomial origin, though there are some similarities. As to the former, it is known

Table 3. Bacteria associated to nosocomial UTIs at the Lauro Wanderley University Hospital, João Pessoa, Paraíba State, Brazil

Bacteria	Percent (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32.4
<i>Escherichia coli</i>	28.4
<i>K. oxytoca</i>	6.8
<i>Enterobacter</i> spp.	6.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5.4
<i>Acinetobacter</i> spp.	5.4
<i>Proteus mirabilis</i>	5.4
<i>Providencia</i> spp.	4.1
<i>Proteus vulgaris</i>	2.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.4
<i>Morganella morganii</i>	1.4

Table 4. *Klebsiella pneumoniae* (n=24) and *Escherichia coli* (n=21) sensitivity profile to antibiotics tested in the 2009-2011 period at the Lauro Wanderley University Hospital, João Pessoa, Paraíba State, Brazil

Antibiotic	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
Ampicillin	0/13	21.4/14
Amikacin	70/20	93/14
Gentamycin	50/16	50/10
Tobramycin	16.7/6	83.3/6
Aztreonam	33.3/18	58.3/12
Imipenem	93.3/15	100/19
Meropenem	95.5/22	100/21
Ertapenem	88.9/9	100/9
Cefazolin	25/4	50/4
Cefalotin	26.7/15	27/13
Cefoxitin	68.4/19	100/15
Ceftazidime	42.9/7	57.1/7
Cefotaxime	31.3/16	60/15
Cefepime	33.3/15	57.1/7
Nalidixic acid	18.2/11	22.2/9
Ciprofloxacin	41.7/12	26.7/15
Norfloxacin	52.6/19	40/20
Levofloxacin	58.8/17	44.4/9
Nitrofurantoin	22.2/18	80/15
Sulfamethoxazole- trimethoprim	18.8/16	44.4/9
Tetracyclin	16.7/6	45.5/11
Piperacillin-tazobactam	60/15	91/11
Chloramphenicol	50/2	26.7/15
Polymyxin-B	-	-

Percent/Total testing.

that women over 50 years of age bearing underlying clinical diseases are the main risk group for UTIs⁽¹¹⁾. However, hospital originated UTIs may be either more frequent in men^(5,6,8,12) or in women^(3,13), depending on the study, although these infections have a greater prevalence in patients over 50 years in both sexes, as well as in patients with clinical pathologies^(2,3,5,8). Despite the fact that the latter are more closely related to nosocomial UTIs than surgical pathologies, which was confirmed by this study and is also in agreement with Stamm's (1999) findings, no associations with the severity of the condition were found⁽²⁾. In the present study, most nosocomial UTI cases were related to females over 50 years of age and the occurrence of clinical underlying diseases.

IUC use and duration of use are the main risk factors for nosocomial UTIs (2). A single catheterization is associated with a risk of UTI development of up to 2%, and the cumulative risk is as much as 5% per day⁽⁵⁾. When a patient gets a UTI, daily costs can be as high as US \$ 558 per patient⁽¹⁴⁾. An alarming fact is that up to 38% of physicians may be unaware that their patients are being catheterized, which contributes for the catheter to be kept longer than necessary⁽⁵⁾. Therefore, hospitalized patients may be catheterized for an unnecessary period of time, with a greater risk of infection, increased hospital costs and mortality^(14,15).

Gram negative bacteria account for most UTIs. Of these, *E. coli* is most often connected with UTIs of varied origins^(2,3,11,16). However, *K. pneumoniae* is becoming more and more relevant as the main etiology of nosocomial UTIs^(7,8,16,17). The alternating etiologic pattern has practical implications, once the selection of empirical antibiotic coverage prior to the urine culture report should cover *K. pneumoniae* strains. Nevertheless, antibiotic selection should be carefully assessed, as a major concern over these bacteria lies in the selection of KPC-producing ones (carbapenemase-producing *K. pneumoniae*), which are associated with increased morbidity and mortality rates⁽¹⁸⁾.

In a study performed in Spain with community and hospital urine cultures, Piñero-Acin et al.,⁽¹⁹⁾ reported that 52.8% of positive urine cultures were from symptomatic patients, and that 51.3% of the patients had received suitable antibiotics according to the reports. Although the present study included only hospitalized patients, the data of the two studies are similar, inasmuch as in the present study 41.9% of the patients were symptomatic and 52.7% of the patients were administered antibiotics according to reports. Therefore, it becomes evident that the non-use of sensitive antibiotics, even after the results of the urine culture have been obtained, is common⁽¹⁰⁾.

In relation to broad-spectrum cephalosporins for *E. coli*, Leblebicioglu, Esen⁽²⁰⁾ from Turkey reported a 75.4% sensitivity; Almeida et al., from São Paulo, Brazil, 100%, and this study, 78.6%⁽⁸⁾. However, when antibiotics from the broad-spectrum cephalosporin group were evaluated isolatedly, Cefotaxime showed a 60% sensitivity in our study, as contrasted to a 92% sensitivity obtained in a study by Dias Neto et al.,⁽²¹⁾ from São Paulo, Brazil. Upon analyzing fluoroquinolones for *K. pneumoniae*, Leblebicioglu, Esen⁽²⁰⁾ reported 59.4 sensitivity, Almeida et al.,⁽⁸⁾ 14.4%, as compared to the 50% sensitivity found in this study. In the present study, Levofloxacin obtained the highest sensitivity within its group - 58.8% - as contrasted

to 60% reported in a study by Dias Neto et al.⁽²¹⁾. As it can be perceived, the sensitivity profile varies according to the hospital under analysis. Studies conducted in Brazil, however, point out that *E. coli* is quite sensitive to broad-spectrum cephalosporins, while fluoroquinolones show wide variance for *K. pneumoniae*, ranging from 14.4% to 60%.

As the selection of empiric antibiotic therapy for nosocomial UTIs should take into account the etiologic and sensitivity profile in each hospital, and as there are hospitals where this profile is not analyzed, and in view of the fact that *K. pneumoniae* has increased its prevalence in nosocomial UTIs, better therapeutic care is recommended while the urine culture result is being awaited. In community-acquired infections, there is the recommendation to use fluoroquinolones when *E. coli* strains - the most frequent pathogen in UTIs - show >22% resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole⁽²²⁾. Nevertheless, there is no recommendation for the nosocomial UTI cut-off point. The authors of this study have chosen to establish a $\geq 50\%$ sensitivity cut-off point to recommend empirical antibiotic therapy. Thus, the antibiotics which could cover both bacteria are Amikacin, Gentamycin, Cefoxitin, Piperacillin-tazobactam, Imipem, Meropenem and Ertapenem. Due to KPC concern, the use of Amikacin, Gentamycin, Piperacillin-tazobactam and Cefoxitin is recommended. Except for Piperacillin-tazobactam, which has only been tested in the present study, the other suggested antibiotics have also obtained $\geq 50\%$ sensitivity in a study by Dias Neto et al.,⁽²¹⁾ correspondence, ie, the same as that in this study.

CONCLUSION

Female patients over 50 years of age with clinical disease originated in the nervous system or the gastrointestinal apparatus using IUCs for over a 30 day period with an average duration of hospital stay of 56.7 days are more likely to develop nosocomial UTIs. Among the most frequent bacteria related to nosocomial UTIs at Lauro Wanderley University Hospital are *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. amikacin, gentamycin and cefoxitin are feasible and possible options for empirical antibiotic therapy the two most prevalent bacteria. Because patients who have symptoms will certainly be prescribed antibiotics, asymptomatic patients having such epidemiological characteristics should get more attention from the medical team.

REFERENCES

- Dall'Oglio M, Srougi M. Infecção urinária. In: Schor N, Dall'Oglio M, Srougi M, Ortiz V. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de urologia. São Paulo: Manole; 2005. p.3-17.
- Stamm AM, Coutinho MS. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. Rev Ass Med Bras. 1999;45(1):27-33.
- Pavanello RS, Frota Mendonça SH, Romero AC, Soares AS, Malacchia JL, Campos CA, Ferreira RE, De Almeida S. Principais fatores de risco para infecção do trato urinário (ITU) em pacientes hospitalizados: propostas de melhorias. Enferm Glob. 2009[citado 2014 Nov 21];15: 1-6. Disponível em: http://scielo.isciii.es/pdf/eg/n15/pt_clinica3.pdf
- Nguyen HT. Infecções bacterianas do trato geniturinário. In: Tanaghoe A, McAninch JW. Urologia geral de Smith. 17ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.193-218.
- Coterno LO, Lobo JÁ, Masson W. Uso excessivo de cateter vesical em pacientes internados em enfermarias de hospital universitário. Rev Esc Enferm USP. 2011;45(5):1087-93.
- Merle V, Germain JM, Bugel H, Nouvellon M, Lemeland JF, Czernichow P, Grise P. Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. Eur Urol. 2002;41(5):483-9.
- Olowu WA, Oyetunji TG. Nosocomial significant bacteriuria: prevalence and pattern of bacterial pathogens among children hospitalised for non-infective urinary tract disorders. West Afr J Med. 2003;22(1):72-5.
- Almeida MC, Simões MJ, Raddi MS. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2007; 28(2):215-9.
- Valente LM, Araújo AB, Hinrichsen SL. Infecção do trato urinário. In: Hinrichsen SL. Doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.599-606.
- Chambres HF. Princípios gerais de terapia antimicrobiana. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Porto Alegre: Mcgraw-hill Interamericana; 2010, p. 983-97.
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7(12):653-60.
- Souza Neto JL, Oliveira FV, Koback AK, Silva MN, Lima AR, Maciel LC. Infecção do trato urinário relacionada com a utilização do cateter vesical de demora: resultados da bacteriúria e da microbiotas estudadas. Rev Col Bras Cir. 2008;35(1):28-33.
- Wenzel RP, Osterman CA, Hunting KJ. Hospital-acquired infections. II. Infection rates by site, service and common procedures in a university hospital. Am J Epidemiol. 1976; 104(6):645-51.
- Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. N Engl J Med. 1982;307(11): 637-42.
- Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? N Engl J Med. 1984;311(9):560-54.
- Jorgetto GV, Pelá NT, Gir E. Occurrence of urinary tract infection in patients psychiatric of an institution of long permanence. Rev Electronica Enferm [Internet]. 2006 [citada 2015 Jan 2];7(2). Disponível em: https://www.fen.ufg.br/fen_revista/revista7_2/original_07.htm
- Bispo A, Fernandes M, Toscano C, Marques T, Machado D, Weigert A. Urinary tract infections in a cohort of kidney transplant recipients. Acta Med Port. 2014;27(3):364-71.
- Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. South Med J. 2011;104(1):40-5.
- Piñero Acín MJ, Martínez Matías MR, Córdoba Gutiérrez MJ, Sánchez Rojas T, López Juárez D, Rodríguez Alcalá FJ. [Do urocultures change our therapy approach?]. Aten Primaria. 2000;26(7):459-63. Spanish.
- Leblebicioglu H, Esen S; Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp Infect. 2003;53(3):207-10.
- Dias Neto JÁ, Silva LD, Martins AC, Tiraboschi RB, Domingos AL, Suaid HJ, et al. Prevalence and bacterial susceptibility of hospital acquired urinary tract infection. Acta Cir Bras. 2003;18(5):36-8.
- Le TP, Miller LG. Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: a decision and cost analysis. Clin Infect Dis. 2001;33(5):615-21.

Funcionalidade e fatores associados em adultos e idosos portadores da doença de Chagas

Functionality and related factors in adults and elders with Chagas disease

Maria Elena Guariento¹, Bruna Luísa Leite¹, Brunely da Silva Galvão¹, Raquel Prado Thomaz¹, Maria Clara Moretto¹, Eros Antonio de Almeida¹

Recebido da Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Em função das medidas empregadas logrou-se interromper a transmissão da doença de Chagas. A partir daí surgiu um novo desafio, que é o de prestar assistência adequada aos indivíduos que envelhecem na condição de portadores crônicos dessa doença infecciosa, que se soma às outras enfermidades crônicas mais prevalentes na velhice, e que podem comprometer a funcionalidade do idoso. Esse estudo buscou estimar a funcionalidade desses indivíduos. **MÉTODOS:** Procedeu-se à avaliação da capacidade funcional, da função cognitiva e do estado de humor, junto a um grupo de 95 chagásicos, adultos e idosos, assistidos no Ambulatório do Grupo de Estudos em Doenças de Chagas (GEDoCh) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. A funcionalidade foi confrontada com variáveis sociodemográficas (faixa etária, gênero, escolaridade e renda) e clínicas (forma clínica da doença de Chagas, número de comorbidades e fármacos utilizados, saúde e incapacidade funcional autorreferidas). **RESULTADOS:** Verificou-se déficit cognitivo em 37,34% da amostra, sintomas depressivos em 26,31%, comprometimento das atividades instrumentais em 34,73%, e de atividades básicas de vida diária em 26,31%. Constatou-se associação de déficit de funcionalidade com percepção de incapacidade funcional ($p=0,002$) e maior número de comorbidades ($p=0,038$). **CONCLUSÃO:** Adultos e idosos chagásicos apresentam importante comprometimento da funcionalidade, em diferentes domínios. O autorrelato de incapacidade funcional e o maior número de doenças associadas podem representar indicadores relevantes desse tipo de comprometimento.

Descritores: Doença de Chagas; Idoso; Pessoas com deficiência; Atividades cotidianas; Cognição; Comorbidade

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

Data de submissão: 13/11/2014 – Data de Aceite: 09/02/2015

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Maria Elena Guariento

Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

CEP: 13083-887 – Campinas, SP, Brasil.

Tel.: (19) 3521-7878 – E-mail: meguar@fcm.unicamp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The measures employed succeeded in interrupting the transmission of Chagas disease. From there emerged a new challenge, which is to provide appropriate assistance to individuals that are aging with this chronic infectious disease, whose effects added to the other chronic diseases more prevalent in old age, with the possibility of compromising their functionality. This study intended to estimate the functionality of these individuals. **METHODS:** It was evaluated the functional ability, as well as the cognitive function and mood status of a group of 95 infected persons, adults and seniors, assisted in the Ambulatory of Chagas Disease Study Group from the State University Hospital of Campinas (SP). The functionality was confronted with socio-demographic (age, gender, education and income) and clinical variables (clinical form of Chagas disease, number of comorbidities and medicines used, self-referred health and functional incapacity). **RESULTS:** It was found cognitive deficit in 37.34% of the sample, depressive symptoms in 26.31%, commitment of instrumental activities in 34.73%, and of basic activities of daily life in 26.31%. It was noted association of deficit functionality with perception of functional disability ($p=0.002$) and higher number of comorbidities ($p=0.038$). **CONCLUSION:** Adults and seniors with Chagas disease present important impairment of functionality in different domains. The self-report of functional incapacity and the greatest number of associated diseases may represent relevant indicators of this kind of commitment.

Keywords: Chagas Disease; Aged; Disabled persons; Activities of daily living; Cognition; Comorbidity

INTRODUÇÃO

Aumenta o número de portadores crônicos da doença de Chagas com idade igual ou superior a 60 anos, o que pode acarretar aumento da morbi-mortalidade neste segmento etário. Em estudo realizado em antiga área endêmica para essa tripanossomíase, verificou-se índice elevado de resultados positivos entre indivíduos acima de 60 anos⁽¹⁾. Tal fato aponta para uma maior sobrevida do portador de doença de Chagas que, na velhice, necessitará de cuidados em saúde adequados ao seu perfil socio-demográfico e clínico.

Nesse contexto, ganha importância a associação da doença de Chagas com as enfermidades crônicas não transmissíveis, mais

comuns em idosos, e que podem acarretar déficits funcionais, perda da autonomia e declínio na qualidade de vida.

A avaliação dos aspectos cognitivos e psicossociais vinculados à doença de Chagas associa essa enfermidade a inúmeras alterações. Estudos que avaliaram o desempenho psicossocial e a capacidade cognitiva dos portadores dessa doença constataram prejuízo nessas áreas⁽¹⁻⁶⁾. Um estudo populacional com idosos portadores da doença de Chagas⁽⁵⁾ evidenciou associação entre perda cognitiva e sorologia positiva para *T. cruzi*, independentemente da presença de alterações decorrentes da cardiopatia chagásica, ou do uso de digoxina.

Nos chagásicos em idade mais avançada, assim como nos que não apresentam infecção pelo *T. cruzi*, supõe-se que seja maior o risco de comprometimento cognitivo e do estado de humor, quando comparados a indivíduos mais jovens. Considerando a insuficiência de estudos relacionados a idosos portadores dessa infecção crônica, desenvolveu-se este trabalho para identificar a existência de déficit de funcionalidade associado a essa doença, e os fatores relacionados, o que possibilitará o desenvolvimento de estratégias de prevenção ou atenuação dos efeitos dessas condições mórbidas nos infectados pelo *T. cruzi*.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal e descritivo realizado no Ambulatório do Grupo de Estudos em Doença de Chagas (GEDoCh) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (SP). Este é um serviço de referência para a rede básica de saúde e outros ambulatórios do hospital. São atendidos, em média, 250 pacientes ao ano, dos quais 30% a 40% têm 60 anos ou mais.

As informações deste estudo foram retiradas dos prontuários dos pacientes, sendo que faz parte da avaliação daqueles com 50 anos ou mais, o registro de dados sociodemográficos, a classificação da forma clínica da doença de Chagas, o registro das comorbidades e fármacos regularmente utilizados, a aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), da Escala Geriátrica de Depressão (EGD), das Escalas de Atividades Básicas (ABVD) e Instrumentais de Vida Diária (AIVD), e o registro de autopercepção de saúde e de capacidade funcional.

A coleta dos dados ocorreu no mesmo dia em que os pacientes passavam por consulta médica. Foram avaliados os registros de 95 portadores de doença de Chagas, com diagnóstico confirmado por duas sorologias. Não foram incluídos os dados de prontuários com registro incompleto. A amostra foi composta aleatoriamente, com as informações de todos os pacientes que atenderam à consulta agendada ao longo do ano de 2012.

Os dados sociodemográficos considerados foram sexo, idade, renda mensal (até dois salários-mínimos, acima de dois salários-mínimos) e escolaridade (analfabeto, 1 a 4 anos, 5 ou mais anos). A doença de Chagas foi classificada em: indeterminada, cardíaca, digestiva e mista (associação de acometimento cardíaco e digestivo)⁽²⁾. Também se considerou o número de comorbidades (0, 1 a 2, 3 a 4, 5 ou mais) e fármacos (0, 1 a 2, 3 a 4, 5 ou mais) na data da consulta.

Foram registrados os dados do MEEM, considerando-se como limite para os analfabetos a pontuação inferior a 19, e inferior a

24 para aqueles com um ou mais anos de escolaridade. A EGD teve como nota de corte a pontuação 6 ou mais, colocando o indivíduo na categoria de portador de sintomas depressivos.

No que diz respeito à capacidade funcional, utilizou-se a escala de Katz⁽⁷⁾ para avaliar as Atividades de Vida Diária (AVD) e a escala de Lawton e Brody para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD)⁽⁸⁾. Avaliou-se a autopercepção de saúde e de capacidade funcional através das perguntas “Como você percebe sua saúde?” e “Você consegue cuidar de si mesmo e das atividades domésticas?”. Para a primeira questão as respostas foram: muito boa, boa, razoável, ruim, muito ruim. Para a segunda, as respostas possíveis são: sim, não.

Para avaliar a funcionalidade dos pacientes, considerou-se que a mesma era o produto do desempenho do indivíduo nas áreas da cognição e estado de humor, mobilidade e comunicação⁽⁹⁾. Utilizou-se a seguinte classificação: 1 - apenas déficit de mobilidade ou comunicação; 2 - apenas déficit cognitivo; 3 - apenas transtorno de humor; 4 - associação de dois ou mais déficits; 0 - ausência de déficit. Ao comparar as variáveis estudadas com funcionalidade, essa última foi dividida em duas categorias: ausência de qualquer déficit; presença de um ou mais déficits.

Para a descrição do perfil da amostra, foram realizadas análises de frequência com os dados categóricos, e estabelecidos valores de média e desvio-padrão para variáveis numéricas. Para a comparação das duas categorias de funcionalidade com as demais variáveis foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fischer (para valores esperados menores do que 5). O nível de significância adotado nos testes foi de 5% ($p < 0,05$). Este foi um subprojeto do Projeto Temático “Autopercepção da saúde, comorbidades e uso de medicamentos em idosos chagásicos acompanhados no Grupo de Estudos em Doença de Chagas (Unicamp)”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Folha de Rosto no CONEP 124599).

RESULTADOS

Foram avaliados 95 pacientes, registrando-se predomínio do sexo masculino (52,6%); média de idade de 63,24±6,83 anos (74,7% entre 60-99 anos); predomínio dos que tinham entre um a quatro anos de escolaridade (63,2%), seguidos pelos analfabetos (25,3%).

Na amostra estudada 14,7% dos pacientes estavam na forma indeterminada da doença de Chagas, 42,1% tinham cardiopatia, 29,5% tinham a forma digestiva e 13,7% a forma mista. O registro de comorbidades foi de 2,49±1,48, sendo que 67,4% tinham entre uma a três comorbidades e 23,2% apresentavam quatro ou mais. Para os fármacos de uso regular, a média foi de 3,40±2,57, verificando-se que 46,31% dos pacientes utilizavam quatro ou mais medicamentos.

Registrou-se 37,34% de casos de déficit cognitivo, 26,31% de presença de sintomas depressivos, 34,73% de comprometimento das AIVD e de 26,31% de comprometimento das ABVD. Pouco mais da metade dos pacientes (52,6%) avaliou a própria saúde como “razoável”, enquanto 37,9% avaliaram-na como “boa ou muito boa”. Em relação à percepção de incapacidade funcional, 26,31% responderam positivamente.

A pontuação média no MEEM foi de 22,57±4,09, e na EDG foi de 3,70±3,29.

Considerando-se a classificação de funcionalidade, verificou-se que 33,44% dos pacientes não apresentavam nenhum déficit, 29,47% apresentavam dois ou mais déficits, 22,10% apresentavam apenas comprometimento de mobilidade e/ou comunicação, 11,57% evidenciaram apenas perda cognitiva, e 3,15% apresentaram somente sintomas depressivos.

Comparando as variáveis estudadas com a funcionalidade, não houve associação significativa entre funcionalidade e idade ($p=0,588$), gênero ($p=0,170$), renda ($p=0,198$), escolaridade ($p=0,069$), forma clínica da doença de Chagas ($p=0,429$), número de fármacos de uso regular ($p=0,328$) e saúde referida ($p=0,091$). Porém, observou-se associação entre funcionalidade e incapacidade referida ($p=0,002$), e número de comorbidades ($p=0,034$).

DISCUSSÃO

A saúde para a população idosa encontra-se relacionada à funcionalidade, que compreende a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo⁽⁹⁾. O presente estudo adquire particular importância ao avaliar a funcionalidade de idosos portadores crônicos da enfermidade de Chagas.

Verificou-se déficit cognitivo em 37,34% da amostra. A prevalência da síndrome demencial tende a aumentar com a idade, sendo de 1 a 5% aos 65 anos, e de 45% em indivíduos acima de 80 anos⁽¹⁰⁾. Embora a média etária não fosse elevada, outros fatores podem ter contribuído para esse registro expressivo de déficit cognitivo, entre os quais está o baixo nível de escolaridade. Vários autores vincularam a baixa escolaridade a um pior desempenho nos testes psicométricos, mesmo em idosos saudáveis^(11,12).

Por outro lado, a própria enfermidade de Chagas já foi associada ao comprometimento da função cognitiva, embora esses achados ainda mereçam maior esclarecimento. Smid et al.⁽¹³⁾ associaram a infecção pelo *T. cruzi* a 8% de casos de idosos com demência vascular, e, mais recentemente, Lima-Costa et al.⁽⁵⁾ evidenciaram associação entre doença de Chagas e disfunção cognitiva.

Quanto ao registro de pacientes com sintomas depressivos, esse ocorreu em 26,31% do total. Uma característica da depressão em idosos é que, freqüentemente, ela surge em um contexto de associação com outras doenças crônicas e com o uso de múltiplos fármacos⁽¹⁴⁾, o que também se registra neste estudo. Destaca-se que 67,4% dos pacientes tinham de uma a três doenças crônicas associadas à enfermidade de Chagas, e que 46,31% utilizavam quatro ou mais medicamentos, o que já se relacionou à pior condição de saúde⁽¹⁵⁾.

Também se observou maior déficit nas AIVD (34,73%), seguido pelo déficit nas ABVD (26,31%). A idade avançada aumenta a probabilidade de maior dependência funcional⁽¹⁶⁾. Entretanto, neste estudo a média etária não era elevada, o que possibilita pensar em outros fatores associados a esse achado, considerando que a execução das tarefas instrumentais também requer mais elevado nível de desempenho cognitivo⁽¹⁷⁾, usualmente associado à melhor nível de escolaridade⁽¹²⁾.

Em relação à saúde percebida, já se avaliou autopercepção da saúde em idosos com e sem doença de Chagas, verificando que

a mesma foi considerada razoável por 49,2%⁽¹⁸⁾. Neste estudo, 52,6% dos indivíduos avaliaram a saúde como razoável e 37,9% como boa ou muito boa. Pode-se supor que esse achado se deva, ao menos em parte, a uma percepção mais positiva de suporte social por parte dos portadores da doença de Chagas assistidos em um serviço de referência, o que poderia assegurar melhor cuidado em caso de necessidade⁽¹⁹⁾.

Também se pode considerar que a maior vulnerabilidade dos indivíduos avaliados neste trabalho se expressa no número médio de comorbidades (2,49±1,48) e de fármacos de uso regular (3,40±2,57). Já se observou que, entre as maiores consequências do envelhecimento com múltiplas comorbidades, estão a perda da funcionalidade, pior qualidade de vida e maior utilização e gastos com serviços de saúde⁽²⁰⁾.

Ainda em relação ao uso de fármacos, em pesquisas realizadas no Rio de Janeiro (RJ)⁽²¹⁾ e Belo Horizonte⁽²²⁾, constatou-se número médio de medicamentos consumidos de 3,7 e 2,18 respectivamente, sendo que o primeiro está bastante próximo ao que foi encontrado neste estudo. Também já se identificou que idosos com piores condições socioeconômicas estão mais propensos a esquemas terapêuticos mais complexos⁽²³⁾, o que pode ser cogitado em relação à amostra estudada.

Finalmente, verificou-se que referência à incapacidade, bem como maior número de comorbidades associaram-se à perda da funcionalidade. A primeira associação sugere que a autorreferência à incapacidade pode se constituir em um instrumento simples e de fácil utilização para se avaliar a funcionalidade na população idosa. Também é preciso considerar que a proporção dos que referiram incapacidade funcional foi igual à observada na mensuração das ABVD, o que sugere que a questão utilizada detecta os déficits em nível das atividades de autocuidado, mas não as instrumentais.

Por sua vez, a relação entre maior número de doenças associadas e comprometimento da funcionalidade está em consonância com o que já foi demonstrado na literatura⁽²⁴⁾.

CONCLUSÕES

No presente estudo destaca-se o registro de um expressivo contingente de portadores de doença de Chagas com evidências de déficit cognitivo, o que pode estar associado ao baixo nível de escolaridade dessa amostra.

Há que se considerar, também, a doença de Chagas como fator predisponente ao quadro de déficit cognitivo^(5,13). Porém, é preciso levar em conta a precariedade socioeconômica daqueles que envelhecem como portadores dessa enfermidade, que se reflete na baixa escolaridade e renda, além da associação com enfermidades crônicas não transmissíveis.

Não foi observada associação do comprometimento da funcionalidade com a forma clínica da doença de Chagas, mas sim com maior número de comorbidades, cujos efeitos deletérios se somam à infecção crônica pelo *T. cruzi*⁽⁴⁾. Entretanto, a relação entre comprometimento de funcionalidade com incapacidade referida, sugere que esse parâmetro possa representar um indicador desse tipo de acometimento.

Considera-se, pois, que envelhecer tendo um passado de exposição a uma doença infecciosa crônica que é negligenciada,

torna o idoso particularmente vulnerável e o predis põe à perda da funcionalidade.

REFERÊNCIAS

1. Lima-Costa MF, Barreto SM, Guerra HL, Firmo JO, Uchoa E, vidigal PG. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambuí Health and Ageing Study (BHAS). *Int J Epidemiol.* 2001;30(4):887-93. Comment in: *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):894-5. *Int J Epidemiol.* 2002;31(3):688-9. *Int J Epidemiol.* 2002;31(3):689-90.
2. Almeida EA, Barbosa Neto RM, Guariento ME, Wanderley J da S, de Souza ML. Apresentação clínica da doença de Chagas crônica em indivíduos idosos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(3):311-5.
3. Ritz LG, Alberti JS, Almeida EA, Guariento ME. Abordagem psicossocial na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2008; 6(1):84-9.
4. Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley JS, Guariento ME. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(6):622-8.
5. Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Uchôa E, Firmo J, Ribeiro AL, Ferri CP, et al. A population-based study of the association between *Trypanosoma cruzi* infection and cognitive impairment in old age (The Bambuí Study). *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):122-8.
6. Ozaki Y, Guariento ME, Almeida EA. Quality of life and depressive symptoms in Chagas' disease patients. *Qual Life Res.* 2011;20(1):133-8.
7. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of Adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
8. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
9. Moraes EN. Atenção à saúde do idoso: aspectos conceituais. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012; p. 102.
10. Damasceno BP. Demências. In: Guariento ME, Neri AL, editores. Assistência ambulatorial ao idoso. Campinas: Alínea; 2010. p. 243-54.
11. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81.
12. Moreira IF, Lourenço RA, Soares C, Engelhardt E, Laks J. Cambridge Cognitive Examination: performance of healthy elderly Brazilians with low education levels. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(8):1774-80.
13. Smid J, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. Caracterização clínica da demência vascular. Avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(2B):390-3.
14. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clín.* 2005;32(3):149-59.
15. Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF. Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(2):545-53.
16. Alvarenga MR, Oliveira MA, Faccenda O, Souza RA. Perfil social e funcional de idosos atendidos pela estratégia de saúde da família. *Cogitare Enferm.* 2011;16(3):478-85.
17. Louvison MC, Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Malik AM, Almeida ES. Desigualdades no uso e acesso aos serviços de saúde entre idosos do município de Sao Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42(4):733-40.
18. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchôa E. A estrutura da auto-avaliação da saúde entre idosos: Projeto Bambuí. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38(6):827-34.
19. Dias EL. Qualidade de vida de adultos e idosos portadores de doença de Chagas. [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2009. 74 p.
20. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430-9.
21. Loyola Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(12):2657-67.
22. Rozenfeld S, Fonseca JM, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Pub.* 2008;23(1):34-43.
23. Acurcio FA, Silva AL, Ribeiro AQ, Rocha NP, Silveira MR, Klein CH, et al. Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(4):468-74.
24. Alves LC, Quinet Leimann BC, López Vasconcelos ME, Sá Carvalho MS, Godoi Vasconcelos AG, Oliveira da Fonseca TC, et al. The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(8):1924-30.

Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial

New oral anticoagulants (NOACs) in prevention of stroke brain and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

Ana Luiza Campos Fernandes¹, Alcina Marta de Souza Andrade¹, Constança Margarida Sampaio Cruz^{1,2}, Eloina Nunes de Oliveira¹

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Pacientes com fibrilação atrial (FA) estão mais propensos à ocorrência de eventos vasculares, como acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos, sendo necessária anticoagulação oral. A varfarina, o anticoagulante mais utilizado, tem uma série de limitações referentes ao seu uso. Nesse contexto, foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais (NOACs): inibidores da trombina (dabigatran) e do fator Xa (rivaroxabana e apixabana). Essa revisão sistemática procurou elencar os principais resultados de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) abordando o tema NOACs em pacientes com fibrilação atrial para a prevenção de acidente vascular encefálico e/ou fenômenos tromboembólicos. **CONTEÚDO:** Foram pesquisados Ensaios Clínicos Randomizados, cegos ou abertos, em indivíduos adultos, nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS e Cochrane CENTRAL. A avaliação da qualidade dos estudos foi feita utilizando a escala Downs & Black. Foram selecionados cinco Ensaios Clínicos Randomizados e descritos os seus resultados. A rivaroxabana se mostrou não inferior a varfarina no que diz respeito ao desfecho combinado embolismo sistêmico e acidente vascular encefálico, enquanto que a apixabana e a dabigatran 150mg mostraram-se superiores. Todos os três medicamentos estiveram associados a menor incidência de hemorragia intracraniana quando comparado a varfarina. A apixabana mostrou perfil mais favorável em relação à ocorrência de qualquer sangramento. **CONCLUSÕES:** os Ensaios

Clínicos Randomizados selecionados demonstraram a eficácia dos NOACs na prevenção de acidente vascular encefálico e/ou embolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial. Contudo, são necessários mais estudos para preencher as lacunas do conhecimento quanto à eficácia e segurança desta nova classe de anticoagulantes orais.

Descritores: Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Embolia/prevenção & controle; Anticoagulantes/efeitos adversos; Pirazóis/uso terapêutico; Piridonas/uso terapêutico; Benzimidazóis/uso terapêutico; Beta-alanina/uso terapêutico; Morfolinas/uso terapêutico

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Patients with atrial fibrillation (AF) are more likely to the occurrence of vascular events including stroke and thromboembolism systemic. Thus anticoagulation is necessary to prevent these events. Warfarin is the current gold standard but has a number of limitations regarding your use. In this context, new oral anticoagulants (NOACs) were developed: thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). The aim of this systematic review was to analyze the results of the main randomized clinical trials (RCTs) involving NOACs in patients with atrial fibrillation for the prevention of stroke and/or thromboembolic events. **CONTENTS:** Double blinded or open label randomized clinical trials involving patients with FA testing these drugs were researched in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS and Cochrane CENTRAL. The quality assessment of studies used the Downs & Black Scale. Five randomized clinical trials were selected, involving 57.457 patients. Dabigatran, apixaban and rivaroxaban were at least non inferior to the warfarin in the outcome of stroke and systemic embolism. Apixaban and dabigatran 150mg were also superior than warfarin in efficacy. All three drugs were associated with a lower incidence of intracranial hemorrhage. Apixaban was related to lower risk of total bleeding. **CONCLUSIONS:** NOACs have efficacy to prevent AVE and systemic thromboembolism in patients with FA. However further studies are needed to resolve the issues that remain open and to provide more security to the use of these drugs in clinical practice.

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

Data de submissão: 24/11/2014 – Data de aceite: 18/01/2015
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz
Avenida Dom João VI, 295 – Brotas
CEP: 40285-000 – Salvador, BA, Brasil
Tel.: (071) 3276-8265 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

Keywords: Atrial fibrillation; Stroke; Embolism/prevention & control; Anticoagulants/adverse effects; Pyrazoles/therapeutic use; Pyridones/therapeutic use; Benzimidazoles/therapeutic use; Beta-alanine/therapeutic use; Morpholines/therapeutic use

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem à quinta causa de morte no mundo. No Brasil, são responsáveis por aproximadamente 300.000 mortes/ano.⁽¹⁻²⁾ Dentre as DCVs, encontra-se a fibrilação atrial (FA), que afeta mais de 1% da população em geral.⁽³⁾ Existem cerca de 1,5 milhões de pacientes com FA no Brasil.⁽⁴⁾

FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada pela incoordenação das atividades elétrica e mecânica do átrio, causando deterioração da sua função e propiciando estase sanguínea.⁽⁵⁻⁶⁾ Estase, defeitos estruturais e alteração do equilíbrio trombose-antitrombose podem resultar na formação de trombos, que podem embolizar sistemicamente e atingir o encéfalo, causando acidente vascular encefálico (AVE) cardioembólico.⁽⁵⁾ Estudos mostram que pacientes com FA apresentam risco aumentado de AVE (cinco vezes maior), notadamente o isquêmico. Os AVEs isquêmicos (AVEi) decorrentes de FA associam-se a elevada mortalidade e incapacidades funcionais.⁽⁶⁻⁸⁾

Recomenda-se anticoagulação para prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA, sendo a varfarina o anticoagulante oral mais utilizado. Todavia, esse medicamento apresenta um padrão de resposta variável, pois polimorfismos genéticos, alimentação, medicamentos, idade e comorbidades influenciam sua farmacocinética.⁽⁹⁾

Pesquisas com Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) foram desenvolvidas recentemente e três medicamentos vêm ganhando espaço na prática clínica: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana (Tabela 1).

Os NOACs foram aprovados em vários países e constituem estratégias promissoras, com, possivelmente, grande eficácia e segurança. Contudo, seu uso é recente e seus impactos futuros são desconhecidos. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática consistiu em elencar os principais resultados de Ensaios

Clínicos Randomizados (ECRs) abordando o tema NOACs (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) em pacientes com FA para a prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos.

MÉTODOS

O método utilizado foi o de revisão sistemática da literatura. Foram selecionados ensaios clínicos controlados, randomizados, cegos ou abertos, conduzidos em indivíduos adultos, de ambos os sexos, com fibrilação atrial. As intervenções de interesse consistiram na utilização de NOACs (rivaroxabana, apixabana e dabigatrana) em comparação com outros anticoagulantes orais e/ou antiagregantes plaquetários. Os desfechos avaliados foram ocorrência de eventos tromboembólicos e/ou AVE. Como o desenvolvimento desses novos anticoagulantes é bem recente, não houve restrições quanto ao período de publicação dos artigos. Foram incluídos artigos nos idiomas português, espanhol e inglês.

A busca de artigos científicos foi feita nas bases: PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), SciELO, LILACS e Cochrane CENTRAL. A estratégia de busca incluiu operadores booleanos (AND e OR), palavras-chave definidas pelo MeSH (Medical Subject Headings Terms) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) – “atrial fibrillation”, “stroke”, “thromboembolism” e “clinical trial” – e palavras escolhidas pelos próprios autores: “rivaroxaban”, “dabigatran”, “apixaban” e “thromboembolic events”. A estratégia de busca consistiu em: (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) AND atrial fibrillation AND (stroke OR thromboembolism OR thromboembolic events) AND clinical trial. Os autores também estabeleceram que, caso a estratégia de busca pré-definida não gerasse resultados nas bases pesquisadas, seria utilizada uma estratégia mais ampla: (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) AND atrial fibrillation. A busca em todas as bases foi feita de modo independente por dois pesquisadores, assegurando, assim, a reprodutibilidade ao estudo.

A avaliação da qualidade dos estudos foi feita utilizando o método proposto por Downs & Black. Esta escala foi validada para avaliação da qualidade tanto de ensaios clínicos randomizados quanto de estudos não randomizados. É composta por quatro seções, que contém 27 perguntas no total. A pontuação

Tabela 1. Características dos NOACs

NOAC	Dabigatrana (etexilato) ^(3,10-12)	Rivaroxabana ^(9,11,13)	Apixabana ^(6,9,11)
Mecanismo de ação	Inibição direta da trombina	Inibição direta do fator X ativado (FXa)	Inibição direta do FXa
Uso	2 vezes/dia	1 vez/dia	2 vezes/dia
Biodisponibilidade	6,5%	Aproximadamente 80%	>50%
Meia vida (horas)	12-17	7-11	8-15
Concentração plasmática máxima (horas)	2	2,5-4	3
Metabolismo/excreção	Pró-droga convertida por esterases plasmáticas e carboxilesterases microssomais em dabigatrana. Excreção renal (80%).	1/3 excretado inalterado via renal. 2/3 sofre metabolismo hepático e eliminação na bile.	Metabolismo hepático. Eliminação fecal (75%) e renal (25%).

Fonte: autores.

máxima consiste em 32 pontos.⁽¹⁴⁾ Neste trabalho, os autores estabeleceram que, dentre os estudos encontrados, apenas os que tivessem pontuação igual ou superior a 60% do valor máximo na escala Downs & Black (19/32) seriam avaliados nos resultados.

RESULTADOS

As buscas foram conduzidas em setembro de 2013. Foram encontrados um total de 761 artigos nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. Nas bases LILACS, SciELO e Cochrane CENTRAL, não foram encontrados artigos utilizando a estratégia de busca inicial. Diante disso, os autores resolveram utilizar a estratégia de busca modificada nessas bases, encontrando, assim, 47 artigos (Tabela 2).

Foram selecionados sete estudos, como mostra a figura 1.

Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliar a qualidade dos estudos, aplicaram-se aos mesmos os critérios da Escala Downs & Black⁽¹⁴⁾ (Tabela 3). Os quatro estudos mais bem pontuados foram ensaios clínicos multicêntricos, de fase 3, com grande tamanho amostral⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Diante da análise da pontuação dos estudos, os estudos de Ezekowitz et al.,⁽²⁰⁾ e de Ogawa et al.,⁽²¹⁾ foram excluídos, pois não alcançaram pontuação ≥ 19 na Escala Downs & Black.

Resultados dos ECRs selecionados quanto à eficácia dos NOACs

Os resultados da avaliação da eficácia dos NOACs nos diversos estudos encontram-se descritos na tabela 4. O estudo AVERROES, conduzido por Connolly et al., consistiu em um ensaio clínico randomizado (ECR), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x ácido acetilsalicílico (AAS, doses de 81 a 324mg/dia) para o tratamento de pacientes com FA nos quais o uso de antagonistas da vitamina K era considerado inapropriado. Foram selecionados 5.599 pacientes com FA e fatores de risco para AVE. A apixabana reduziu o risco de AVE e embolismo sistêmico em mais de 50%: houve 51 eventos entre os pacientes do grupo apixabana versus 113 no grupo do AAS ($p < 0,001$).⁽¹⁵⁾

Patel et al., realizaram o estudo ROCKET AF, um ECR que teve como objetivo comparar a rivaroxabana (20mg/dia) com a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvular com risco moderado a alto para AVE. Foram incluídos 14.264 pacientes e o estudo mostrou que na análise per protocol, o desfecho ocorreu em 188 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 241 pacientes no grupo da varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade). Na análise por intenção de tratar, o desfecho ocorreu em 269 pacientes no grupo da rivaroxabana e em 306 pacientes no grupo da varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade).⁽¹⁶⁾

Granger et al., realizaram o ECR ARISTOTLE com o intuito de comparar apixabana 5mg (duas vezes ao dia) com varfarina 2mg na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em 18.201 pacientes com FA com pelo menos um fator de risco adicional para AVE. Os resultados revelaram que o desfecho ocorreu em 212 pacientes no grupo do apixabana comparado com 265 pacientes no grupo da varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,01$ para superioridade).⁽¹⁷⁾

RE-LY foi um ECR conduzido por Connolly et al., em 181.113 pacientes com FA com risco aumentado para AVE com o intuito de comparar a eficácia de duas doses de dabigatran (110mg e 150mg, administradas duas vezes ao dia) versus a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico. O desfecho ocorreu em 182 pacientes recebendo 110mg de dabigatran, 134 pacientes recebendo 150mg de dabigatran e 199 pacientes recebendo varfarina. Ambas as doses de dabigatran foram não inferiores a varfarina em termos de eficácia ($p < 0,001$). Apenas a dose de 150mg foi superior ($p < 0,001$).⁽¹⁸⁾

O estudo J-ROCKET AF foi um ECR realizado por Hori et al., inteiramente no Japão que contemplou 1.280 pacientes com FA e risco para AVE. Teve como objetivo avaliar a eficácia da rivaroxabana (dose de 15mg), em comparação com a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico. Nos resultados, verificou-se que na análise per protocol, o desfecho ocorreu em 11 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 22 no grupo da varfarina ($p = 0,05$). Na análise por intenção de tratar, a taxa do desfecho foi maior no grupo da varfarina, mas sem significância estatística.⁽¹⁹⁾

Tabela 2. Número de artigos encontrados segundo bases de dados. Setembro, 2013

Base de dados	Estratégia de busca inicial*		Estratégia de busca modificada†	
	Base de dados	Total de artigos	Base de dados	Total de artigos
PubMed		264	LILACS	5
Scopus		181	SciELO	4
Web of Science		316	Cochrane CENTRAL	38
LILACS		0		
SciELO		0		
Cochrane CENTRAL		0		

(*) (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) and atrial fibrillation and (stroke OR thromboembolism OR thromboembolic events) and clinical trial; (†) (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) and atrial fibrillation.

Fonte: autores.

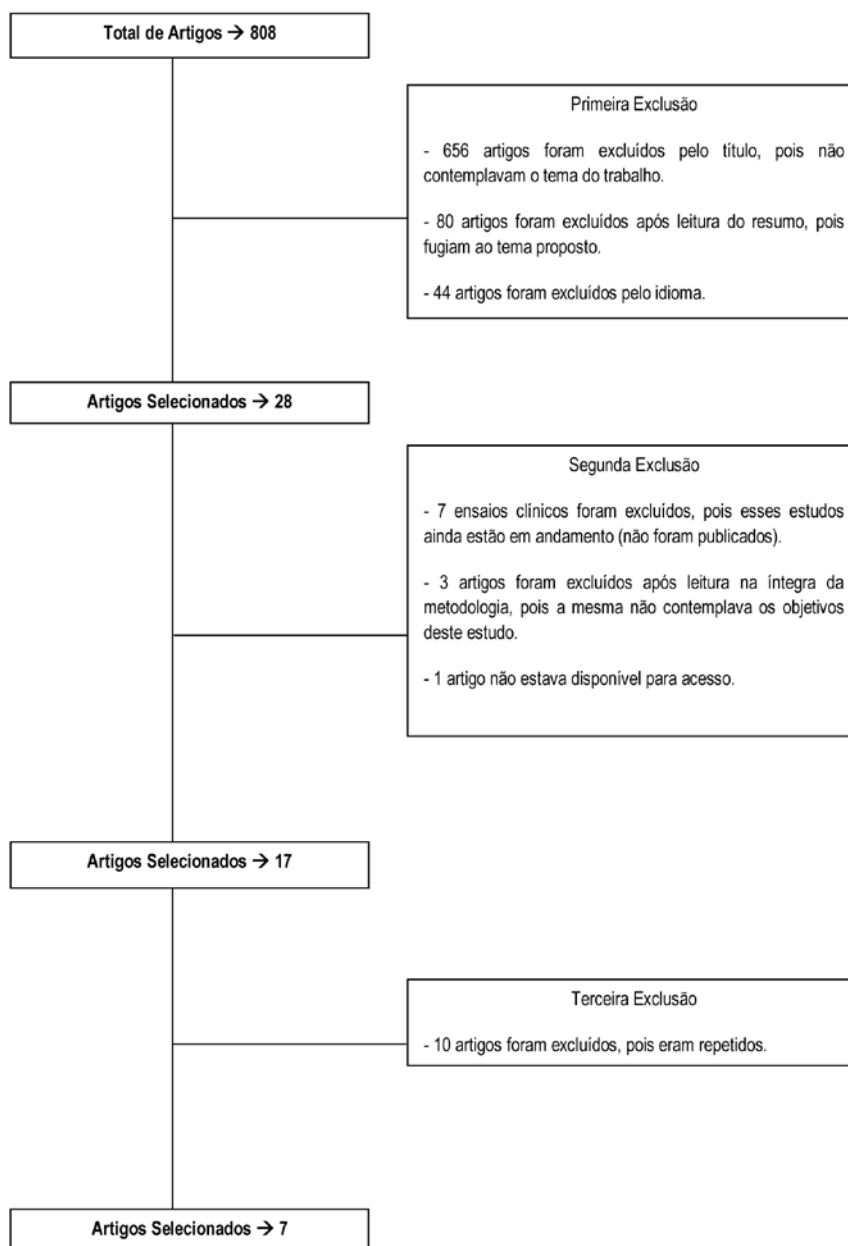


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Fonte: autores.

Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala Downs & Black⁽¹⁸⁾)

Estudo	Informação (Máximo: 11 pontos)	Validade externa (Máximo: 3 pontos)	Validade interna (Máximo: 13 pontos)	Poder estatístico (Máximo: 5 pontos)	Total de pontos (Máximo: 32 pontos)
Connolly et al. ⁽¹⁵⁾	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Patel et al. ⁽¹⁶⁾	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Granger et al. ⁽¹⁷⁾	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Connolly et al. ⁽¹⁸⁾	8/11	2/3	10/13	5/5	25
Hori et al. ⁽¹⁹⁾	8/11	2/3	11/13	0/5	21
Ezekowitz et al. ⁽²⁰⁾	7/11	2/3	7/13	0/5	16
Ogawa et al. ⁽²¹⁾	6/11	2/3	7/13	0/5	15

Fonte: autores.

Tabela 4. Características dos estudos selecionados para a revisão sistemática

Estudo	Ano	Local	Desenho do Estudo	Nível de significância adotado	Amostra	Intervenção	Desfecho (AVE e embolismo sistêmico)
AVERROES ⁽¹⁵⁾	Setembro de 2007 a dezembro de 2009 (publicado em 2011)	522 centros de pesquisa em 36 países	ECR multicêntrico, duplo cego e duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	5.599 pacientes	Apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x Ácido Acetilsalicílico (AAS, dose de 81 a 324mg por dia)	Apixabana (51 eventos) x AAS (113 eventos) – HR: 0,45; IC 95%: 0,32-0,62; p<0,001.
ROCKET AF ⁽¹⁶⁾	Dezembro de 2006 a maio de 2010 (publicado em 2011)	1.178 centros em 45 países	ECR multicêntrico, duplo cego, duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	14.264 pacientes	Rivaroxabana 20mg x Varfarina (dose ajustada para INR de 2-3)	Análise per protocolo: rivaroxabana (188 eventos) x varfarina (241 eventos) – HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,96; p<0,001 para não inferioridade. Análise por intenção de tratar: rivaroxabana (269 eventos) x varfarina (306 eventos) – HR: 0,88; IC 95%: 0,74-1,03; p<0,001 para não inferioridade.
ARISTOTLE ⁽¹⁷⁾	Dezembro de 2006 a abril de 2010 (publicado em 2011)	1.034 centros em 39 países	ECR multicêntrico, duplo cego, duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	18.201 pacientes	Apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x Varfarina 2mg (dose ajustada para INR de 2-3)	Apixabana (212 eventos, 1,27%/ano) x Varfarina (265 pacientes, 1,6%/ano) – HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; p<0,001 para não inferioridade e p=0,01 para superioridade.
RE-LY ⁽¹⁸⁾	Dezembro de 2005 a março de 2009 (publicado em 2009)	951 centros em 44 países	ECR multicêntrico, parcialmente cego, fase 3	$\alpha=0,05$	18.113 pacientes	Dabigatrana em doses de 110mg e 150mg (administradas duas vezes ao dia) x Varfarina (1mg, 3mg ou 5mg, com dose ajustada para INR de 2-3)	Dabigatrana 110mg (182 eventos, 1,53%/ano) x Varfarina (199 pacientes, 1,66%/ano) – RR: 0,91; IC 95%: 0,74-1,11; p=0,34 para superioridade e p<0,001 para não inferioridade. Dabigatrana 150mg (134 eventos, 1,11%/ano) x Varfarina (199 pacientes, 1,66%/ano) – RR: 0,66; IC 95%: 0,53-0,83; p<0,001 para superioridade e para não inferioridade. Dabigatrana 150mg (134 eventos) x Dabigatrana 110mg (182 eventos) – RR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,91; p=0,005.
J-ROCKET AF ⁽¹⁹⁾	Junho 2007 a janeiro de 2010 (publicado em 2012)	167 centros no Japão	ECR duplo cego, duplo mascarado e multicêntrico	$\alpha=0,05$	1.280 pacientes	Rivaroxabana 15mg (uma vez ao dia) x Varfarina (dose ajustada para INR de 2-3 (<70 anos) ou de 1,6-2,6 (≥70 anos))	Análise per protocolo: rivaroxabana (11 eventos, 1,26%/ano) x varfarina (22 eventos, 2,61%/ano) – HR: 0,49; IC 95%: 0,24-1; p=0,05. Análise por intenção de tratar: taxa do desfecho maior no grupo da varfarina, mas sem significância estatística.

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; INR: índice de normatização internacional; RR: risco relativo.

Fonte: autores.

Resultados dos ECRs selecionados quanto a ocorrência de AVEi

Comparando-se os resultados de eficácia dos NOACs na prevenção de AVEi, verificou-se que a apixabana, no estudo AVERROES, mostrou-se associada a menos eventos quando comparada ao AAS (35 x 93 eventos, respectivamente, p<0,001).⁽¹⁵⁾ No

estudo ARISTOTLE, os autores avaliaram o AVEi juntamente com outros tipos de AVE, exceto AVE hemorrágico (AVEh). No grupo da apixabana, houve 162 casos de AVEi, enquanto que no da varfarina ocorreram 175 casos. A análise estatística deste resultado, contudo, não revelou significância (p=0,42).⁽¹⁷⁾ Com relação à rivaroxabana, no estudo ROCKET AF, este medicamen-

to esteve associado a menos AVEi em comparação a varfarina (149 x 161 eventos, respectivamente, $p=0,581$).⁽¹⁶⁾ Já no estudo J-ROCKET AF, houve menos AVEi no grupo da rivaroxabana (7) em comparação com o da varfarina (17) (Hazard Ratio: 0,4 (0,17-0,96)).⁽¹⁹⁾ Dabigatrana 150mg, no estudo RE-LY, esteve associada a menor incidência do desfecho combinado AVEi e AVE inespecífico (exceto AVEh) em comparação com a varfarina (111 x 142 eventos, $p=0,03$).⁽¹⁸⁾

Resultados dos ECRs selecionados quanto aos efeitos adversos dos NOACs

Verificou-se que no estudo AVERROES houve uma maior taxa de sangramento severo entre os pacientes que utilizaram apixabana (44 eventos) versus AAS (39) ($p=0,57$). Com relação aos sangramentos menores, houve maior ocorrência deles no grupo do apixaban ($p=0,05$).⁽¹⁵⁾ Já no estudo ARISTOTLE, as hemorragias graves ocorreram em 327 pacientes no grupo da apixabana comparados com 462 no grupo da varfarina ($p<0,001$). A taxa de hemorragia intracraniana foi 0,33%/ano no grupo do apixabana e 0,8%/ano no grupo da varfarina ($p<0,001$).⁽¹⁷⁾ A apixabana foi associada com menos efeitos adversos sérios (22% versus 27% no grupo do AAS, $p<0,001$) no estudo AVERROES.⁽¹⁵⁾ Já Granger et al mostraram que os eventos adversos ocorreram em frequência semelhante nos dois grupos (apixabana e varfarina), embora a apixabana tenha apresentado um perfil de efeitos adversos aceitável.⁽¹⁷⁾

Com relação à rivaroxabana, no estudo ROCKET AF, hemorragias graves e sangramentos pequenos e relevantes clinicamente ocorreram em 1.475 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 1.449 pacientes no da varfarina ($p=0,44$). Hemorragia intracraniana foi significativamente menos frequente no grupo da rivaroxabana ($p=0,02$). Verificou-se também que hemorragia grave oriunda do trato gastrointestinal (TGI) foi mais comum no grupo da rivaroxabana, com 224 eventos, comparado a 154 no grupo da varfarina ($p<0,001$).⁽¹⁶⁾ Já o estudo J-ROCKET AF mostrou que houve menos hemorragias intracranianas fatais no grupo da rivaroxabana. A incidência de efeitos adversos, nesse estudo, foi semelhante nos dois grupos.⁽¹⁹⁾

Connolly et al., mostraram no estudo RE-LY que as taxas de hemorragias fatal e intracraniana e de pequenos sangramentos foram maiores no grupo da varfarina do que nos grupos da dabigatrana ($p<0,05$). Contudo, houve uma maior taxa de hemorragia gastrointestinal grave com dabigatrana 150mg comparado com a varfarina ($p<0,05$). No que concerne aos efeitos adversos, Connolly et al., verificaram que o efeito adverso significativamente mais comum com a dabigatrana foi a dispepsia. Este sintoma ocorreu em 348 pacientes no grupo da varfarina (5,8%), em 707 no grupo da dabigatrana 110mg (11,8%) e em 688 no grupo dabigatrana 150mg (11,3%) ($p<0,001$ para ambas as comparações).⁽¹⁸⁾

DISCUSSÃO

Os estudos avaliados mostraram que os novos anticoagulantes orais são eficazes na prevenção de AVE e de fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA. Connolly et al., e Granger et

al., revelaram que a apixabana foi superior ao AAS e a varfarina, respectivamente, na prevenção desse desfecho.^(15,17) Contudo, o estudo AVERROES apresenta limitação por ter sido interrompido precocemente, uma vez que, segundo os autores, houve excesso de benefício da apixabana.¹⁵ Estudos interrompidos antes do término estabelecido podem superestimar o benefício do tratamento em questão. Vieses podem ocorrer em decorrência de flutuações na estimativa do efeito do tratamento, principalmente em fase precoce do estudo.⁽²²⁾

Conforme mostram outros estudos, o AAS tem eficácia limitada na prevenção de AVE em pacientes com FA.⁽¹¹⁾ O AAS sozinho ou usado junto com o clopidogrel é menos efetivo do que a varfarina e tem sido recomendado quando o risco de AVE é baixo ou quando os pacientes com FA não podem fazer uso de varfarina.⁽⁶⁾ Dogliotti et al., em uma meta-análise, mostraram que o AAS foi a segunda pior alternativa do “*ranking*” de drogas usadas em prevenção de AVE e tromboembolismo, atrás apenas do grupo controle (sem medicamento)⁽²³⁾.

A dabigatrana (150mg) mostrou-se superior a varfarina na prevenção de AVE e fenômenos tromboembólicos no estudo RE-LY. Este ensaio clínico, contudo, foi aberto no grupo da varfarina⁽¹⁸⁾. A falta de mascaramento pode acarretar em vieses de aferição e avaliação dos resultados.

Patel et al mostraram que a rivaroxabana é não inferior a varfarina na prevenção de AVE e de tromboembolismo sistêmico.⁽¹⁶⁾ Hori et al., mostraram que esse mesmo desfecho ocorreu em menor frequência no grupo da rivaroxabana, mas este resultado apresentou p-valor limítrofe ($p=0,05$). Este último estudo teve, no entanto, uma pequena amostra, o que limita o poder do estudo.⁽¹⁹⁾

Outras revisões sistemáticas mostraram resultados semelhantes. Miller et al, em uma metanálise, mostraram que os NOACs foram no mínimo não inferiores a varfarina em relação ao desfecho combinado AVE e embolismo sistêmico. Nesse estudo, destacou-se que apixabana e dabigatrana 150mg também se mostraram superiores a varfarina, para o mesmo desfecho. Quando os dados dos ensaios clínicos foram avaliados em conjunto, os pacientes randomizados para o grupo dos novos anticoagulantes tiveram uma redução relativa do risco de 22% para o mesmo desfecho. Os NOACs também foram associados a menor risco para desfechos secundários, como AVEi e AVE não identificado, AVEh e mortalidade vascular, em comparação com a varfarina.⁽²⁴⁾ Schneeweiss et al., compararam a eficácia da rivaroxabana, dabigatrana e apixabana com a da varfarina usando o método de comparação indireta ajustada. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre as drogas no que concerne à eficácia da prevenção de AVE e tromboembolismo sistêmico, embora a apixabana e a dabigatrana tenham sido numericamente superiores a rivaroxabana.⁽²⁵⁾

Considerando os valores numéricos do evento AVEi em cada estudo, todos os NOACs estiveram associados a menos eventos em relação aos grupos controle. Contudo, nem todos os estudos apresentaram significância estatística no que concerne a estes achados, o que pode suscitar dúvidas com relação à eficácia deles na prevenção de AVEi, que é um dos principais objetivos da terapia com anticoagulantes orais em FA.

Com relação à ocorrência de sangramentos, houve variações entre os estudos. No estudo ARISTOTLE, a apixabana esteve associada a uma menor taxa de sangramento em comparação com a varfarina, com significância estatística.⁽¹⁷⁾ Já no estudo RELY, apenas a dose de 110mg de dabigatrana foi associada com significância estatística à menor ocorrência de sangramento severo em comparação com a varfarina. Convém destacar que neste ensaio clínico a taxa de sangramento do TGI foi significativamente maior com dabigatrana 150mg.⁽¹⁸⁾ A dispepsia foi o efeito adverso da dabigatrana que ocorreu com maior frequência, podendo ser em parte explicada pela formulação da dabigatrana, que contém ácido tartárico, o qual cria um ambiente ácido com o intuito de aumentar a absorção do fármaco, independentemente do pH gástrico.⁽¹⁵⁾ O uso concomitante de dabigatrana com inibidores de bombas de prótons reduz a biodisponibilidade dela em 20%, o que não é considerado clinicamente significativo nem requer ajuste de dosagem.⁽¹¹⁾

Com relação à rivaroxabana, ocorreu uma variação nos estudos ROCKET AF e J-ROCKET AF em relação ao sangramento gastrointestinal. Ele foi maior e significativo com a rivaroxabana no estudo ROCKET AF enquanto que em J-ROCKET AF ele tendeu a ser maior com a varfarina. Contudo, J-ROCKET AF envolveu uma amostra populacional menor que no ROCKET AF, o que representa uma limitação à extrapolação dos resultados encontrados.^(16,19) Além disso, J-ROCKET AF estudou apenas a população japonesa, o que possibilita a inferência de que diferenças étnicas podem ter contribuído para a divergência dos resultados.⁽¹⁹⁾

Um fator que contribui para o aumento da incidência de hemorragia gastrointestinal com NOACs consiste no fato de que enquanto a varfarina requer biotransformação no fígado para se tornar ativa, os novos agentes estão presentes nas fezes como formas ativas. Dessa forma, é necessário muito cuidado ao usar esses agentes em pacientes com história e/ou alto risco de hemorragia gastrointestinal.⁽²⁶⁾

As atuais evidências apontam para reduções significativas nos sangramentos intracranianos com o uso dos NOACs. O mecanismo desse efeito de redução da incidência de hemorragia intracraniana com os NOACs parece envolver moléculas transportadoras de membrana, como glicoproteína-P (P-gp) na barreira hematoencefálica, mas ainda precisa ser melhor elucidado.⁽¹¹⁾

Nos estudos apresentados, verificou-se que o uso dos NOACs não se estende a todos os pacientes com FA, mas somente aqueles com FA não valvular. Quanto à definição da população não valvular, não houve homogeneidade entre os estudos. Os critérios de exclusão de doença valvar diferiram entre eles. Nos estudos ROCKET AF, J-ROCKET AF e ARISTOTLE, pacientes com estenose mitral com repercussão hemodinâmica e prótese valvar foram excluídos.^(16-17,19) No estudo ROCKET AF, contudo, foram incluídos pacientes com anuloplastia com ou sem anel próstético, comissurotomia e/ou valvuloplastia.⁽¹⁶⁾ No estudo RE-LY, foram excluídos pacientes com história de qualquer doença valvular.⁽¹⁸⁾ No estudo AVERROES, foram excluídos pacientes com doença valvular que necessitava de cirurgia.⁽¹⁵⁾ Dessa forma, verifica-se que não foram excluídos nestes estudos pacientes com valvulopatias sem repercussão hemodinâmica

(leves), com exceção de estenose mitral e cirurgia valvar, sendo os NOACs, portanto, possivelmente uma alternativa na anticoagulação desses pacientes.

Os NOACs apresentam vantagens em relação aos antagonistas da vitamina K (VKA), pois são menos susceptíveis a interações com alimentos e são utilizados em doses fixas. Em decorrência da sua alta biodisponibilidade e farmacocinética previsível, uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não é necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente.^(6,10) Além disso, eles atingem o efeito anticoagulante rapidamente, eliminando a necessidade de heparina parenteral no início do tratamento.⁽¹²⁾

Estudos também mostram que há benefícios com o uso de inibidores diretos da trombina na redução da inflamação na placa aterosclerótica. FA é comumente encontrada em pacientes que apresentam aterosclerose. Células inflamatórias contribuem para a instabilidade das placas. O receptor de trombina PAR1 (receptor ativado por protease) é essencial para o recrutamento de leucócitos e inflamação e seu recrutamento de células nas placas ateroscleróticas pode ser inibido por antagonistas da trombina.⁽³⁾

Os NOACs, todavia, não constituem estratégias anticoagulantes ideais, pois apresentam limitações. A falta de monitorização regular do efeito anticoagulante impossibilita avaliar se os níveis do medicamento estão subterapêuticos ou supratherapêuticos, impedindo, assim, a obtenção de dados que revelem à propensão de hemorragia ou de trombose no paciente.^(3,23) Outro problema é a ausência de antídotos específicos, o que compromete o seu uso, especialmente em pacientes com alto risco de hemorragia ou em casos de trauma ou cirurgia de emergência.^(23,27)

Alguns dos NOACs requerem duas tomadas diárias (apixabana e dabigatrana) o que prejudica a eficácia do tratamento se o paciente utilizar o medicamento arbitrariamente.⁽³⁾ Além disso, as meias vidas desses medicamentos tornam-se mais prolongadas na insuficiência renal. Na literatura, há relatos de sangramento excessivo em pacientes idosos com disfunção renal, o que levanta dúvidas se o perfil de segurança desse medicamento avaliado experimentalmente se confirma na prática clínica.⁽²³⁾ Há também variação na interação do CYP450 e P-gp com essas drogas, o que pode acarretar em interações medicamentosas com o uso de substâncias inibidoras ou indutoras dessas proteínas.^(5,11) O custo dos NOACs também é um fator limitante ao seu uso. Provavelmente, muitos pacientes serão relutantes por não terem condições financeiras de adquirir estes medicamentos.⁽²⁷⁻²⁸⁾

Esta revisão sistemática apresentou limitações diante da escassez de estudos envolvendo os NOACs. Além disso, os estudos avaliados foram heterogêneos entre si, não permitindo a realização de uma metanálise. Eles avaliaram medicamentos distintos e algumas divergências encontradas podem ser decorrentes justamente deste fato. Houve diferenças também com relação ao desenho de estudo e a amostra populacional envolvida. Estudos abertos foram incluídos, o que pode acarretar em viés e superestimativa de benefício. Outra limitação diz respeito ao desfecho avaliado, que foi um desfecho combinado (AVE e embolismo sistêmico), o qual pode apresentar resultados favoráveis em decorrência de apenas um dos componentes. A falta de estudos que comparem os NOACs entre si também constituiu um fator

limitante à análise da eficácia desses medicamentos, razão pela qual este estudo restringiu-se a descrever os resultados dos ECRs selecionados.

CONCLUSÕES

Os ECRs selecionados mostraram que a rivaroxabana foi não inferior à varfarina quanto à prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos em portadores de FA, enquanto que a apixabana e a dabigatran 150mg mostraram-se superiores em relação à mesma. Quanto à ocorrência de sangramentos, houve menor incidência de hemorragia intracraniana com os NOACs quando comparados à varfarina. A apixabana esteve associada a menor taxa de qualquer sangramento em comparação à varfarina. Já rivaroxabana e dabigatran apresentaram maior tendência a sangramento do TGI do que a varfarina. Pacientes com estenose mitral, prótese valvar ou cirurgia valvar foram excluídos dos estudos avaliados, não havendo, portanto, embasamento científico para a indicação do uso de NOACs nestas condições clínicas.

São necessários mais estudos, com maior tempo de acompanhamento, para preencher as lacunas do conhecimento quanto à eficácia e segurança desta nova classe promissora de anticoagulantes orais para a prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos em portadores de FA.

REFERÊNCIAS

1. Eyken EB, Moraes CL. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(1):111-23.
2. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the brazilian state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):484-90.
3. Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56 (25):2067-76.
4. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 Suppl 1): 1-42.
5. Ganjehei L, Wilson JM. Anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: new agents and an updated understanding. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(4):517-25.
6. Norgard NB, DiNicolantonio JJ, Topping TJ, Wee B. Novel anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(3):123-36.
7. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3455-71.
8. Sobieraj-Teague M, O'Donnell MB, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(5):515-24.
9. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 Suppl 1:12-9.
10. Graf L, Tsakiris DA. Anticoagulant treatment: the end of the old agents? *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13684.
11. Ru San T, Chan MY, Wee Siang T, Kok Foo T, Kheng Siang N, Lee SH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixabana. *Thrombosis*. 2012; 2012:108983.
12. Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with Factor Xa and thrombin inhibitors: Is there an alternative to warfarin? *Discov Med*. 2009;8(43):196-203.
13. Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(1-2): 45-53.
14. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. Comment in: *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9; *Ann Intern Med*. 2011;154(8):JC4-3; *Evid Based Med*. 2011;16(6):187-8; *N Engl J Med*. 2011;364(24):2362-3; author reply 2363-4; *N Engl J Med*. 2011;364(24):2363; author reply 2363-4.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. Comment in: *Kardiol Pol*. 2012;70(1):102-3; *Evid Based Med*. 2012;17(5):148-9; *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(1):e46-8; *Internist (Berl)*. 2012; 53(7):893-6; *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(4):196; *Ann Intern Med*. 2012;156(2):JC1-2, JC1-3; *N Engl J Med*. 2011;365(24):2334-5; author reply 2335; *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(11):608; *N Engl J Med*. 2011;365(10):952-3; *Praxis (Bern 1994)*. 2011;100(24):1501-2; *Am Fam Physician*. 2012;85(6):577-86.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. Comment in: *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(1):e46-8; *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(11):607; *N Engl J Med*. 2012;366(1):88; author reply 89; *J Neurol*. 2011;258(11):2107-9; See comment in PubMed Commons below *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9; *Rev Clin Esp*. 2012;212(4):208; *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Internist (Berl)*. 2012;53(7):893-6; See comment in PubMed Commons below *Kardiol Pol*. 2012; 70(2):196-8; *Ann Intern Med*. 2012;156(2):JC1-2, JC1-3.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877. Comment in: *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(5):

- 357-60; *N Engl J Med.* 2011;365(10):952-3; *N Engl J Med.* 2009; 361(27):2672; author reply 2674-5; *Ann Intern Med.* 2010; 152(2):JC1-2.; *N Engl J Med.* 2009;361(27):2671; author reply 2674-5; *Postgrad Med.* 2010;122(4):230-1; *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1875-6; *Internist (Berl).* 2011;52(4):462-3, 465.
19. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11. Comment in: *Circ J.* 2013;77(10):2637; *Circ J.* 2012;76(9):2086-7; *Circ J.* 2013;77(10):2636.
 20. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26.
 21. Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation – the ARISTOTLE-J study. *Circ J.* 2011;75(8):1852-9. Comment in: *Circ J.* 2011;75(8):1819-20.
 22. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, Heels-Ansdell D, Walter SD, Guyatt GH; STOPIT-2 Study Group, Flynn DN, Elamin MB, Murad MH, Abu Elnour NO, Lampropulos JF, Sood A, Mullan RJ, Erwin PJ, Bankhead CR, Perera R, Ruiz Culebro C, You JJ, Mulla SM, Kaur J, Nerenberg KA, Schünemann H, Cook DJ, Lutz K, Ribic CM, Vale N, Malaga G, Akl EA, Ferreira-Gonzalez I, Alonso-Coello P, Urrutia G, Kunz R, Bucher HC, Nordmann AJ, Raatz H, da Silva SA, Tuche F, Strahm B, Djulbegovic B, Adhikari NK, Mills EJ, Gwadry-Sridhar F, Kirpalani H, Soares HP, Karanicolas PJ, Burns KE, Vandvik PO, Coto-Yglesias F, Chrispim PP, Ramsay T. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA.* 2010;303(12):1180-7. Comment in: *JAMA.* 2010;304(2):158; author reply 158-9; *JAMA.* 2010;304(2):157-8; author reply 158-9.
 23. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart.* 2014;100(5):396-405. Comment in: *Ann Intern Med.* 2014;160(4):JC3.
 24. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):453-60. Comment in: *Ann Intern Med.* 2012;157(6):JC3-2.
 25. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):480-6.
 26. Connolly G, Spyropoulos AC. Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36(2):212-22.
 27. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* 2011;32 (16):1968-76.
 28. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2013;35(7):967-84.

Ferriman-Gallwey Score correlates with obesity and insulin levels in Polycystic Ovary Syndrome – an observational study

Correlação da escala de Ferriman-Gallwey com a obesidade e níveis de insulina na Síndrome dos Ovários Policísticos – um estudo observacional

Mariana Ferreira Sales^{1,2}, Mirelle Oliveira Sóter¹, Ana Lúcia Cândido³, Fernando Marcos dos Reis³, Marinez Oliveira Sousa¹, Ana Paula Fernandes¹, Cláudia Natália Ferreira⁴, Karina Braga Gomes^{1,2}

Recebido da Universidade Federal de Minas Gerais.

ABSTRACT

BACKGROUND: The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy and one of the main causes of infertility in women. **OBJECTIVES:** This study aimed to evaluate the correlation between clinical hyperandrogenism assessed by modified Ferriman-Gallwey (F-G) score and metabolic parameters in Polycystic Ovary Syndrome women. **METHODS:** This observational study included fifty Polycystic Ovary Syndrome subjects. Detailed information about body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC) were obtained from each subject. F-G score was applied to assess hirsutism through visual method. Serum levels of insulin, glucose and testosterone were measured. **RESULTS:** A positive correlation was observed between F-G score with body mass index, abdominal circumference and insulin. **CONCLUSIONS:** Obesity, mainly abdominal adipose tissue, and insulin levels correlate with hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome women, analyzed by F-G score. F-G score could be a marker to evaluate metabolic disorders in Polycystic Ovary Syndrome women.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Obesity; Insulin resistance; Hirsutism; Body mass index; Infertility, male; Linear models

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
2. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
4. COLTEC, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Data de submissão: 23/12/2014 – Data de Aceite: 19/05/2015
Conflitos de interesse: não há.

Corresponding address:

Karina Braga Gomes
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha
Zip code: 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brazil
Tel./Fax: 55 31 3409-6895/55 31 3409-6885 – E-mail: karina@coltec.ufmg.br

Número aprovação Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG: CAAE 0379.0.2003.000-11

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RESUMO

JUSTIFICATIVA: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum e uma das principais causas de infertilidade em mulheres. **OBJETIVOS:** O presente estudo teve como objetivo avaliar a correlação entre hiperandrogenismo clínico, avaliado pela escala de Ferriman-Gallwey (FG) modificada e parâmetros metabólicos em mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos. **MÉTODOS:** Este estudo observacional incluiu cinquenta mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. Informações detalhadas sobre o índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) foram obtidas de cada participante. A escala FG foi aplicada para avaliar o hirsutismo através do método visual. Níveis séricos de insulina, glicose e testosterona foram também avaliados. **RESULTADOS:** Observou-se uma correlação positiva entre a escala FG e o índice de massa corporal, circunferência abdominal e insulina. **CONCLUSÕES:** A obesidade, principalmente o tecido adiposo abdominal, e os níveis de insulina se correlacionam com hiperandrogenismo em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos, analisados por meio da escala FG. Desta forma, esta escala poderia ser um marcador para avaliar distúrbios metabólicos em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos.

Descritores: Síndrome do ovário policístico; Obesidade; Resistência à insulina; Hirsutismo; Índice de massa corporal; Infertilidade feminina; Modelos lineares

INTRODUCTION

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a heterogenic condition that affects four to eight percent of women in their reproductive age. It is the most common endocrinopathy and one of the main causes of infertility in this group⁽¹⁾. PCOS is characterized by the presence of chronic oligo or anovulation and polycystic ovary morphology. Besides infertility, the disease is also associated with other obstetric manifestations and hyperandrogenism⁽²⁾.

Hyperandrogenism in women leads to clinical features of varied intensity, including early puberty, acne, alopecia, seborrhea, menstrual dysfunction, metabolic syndrome, psychological disorders, virilization and hirsutism⁽³⁾. Simple laboratory measurements of total and free testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate, and androstenedione identifies about half of the patients with hyperandrogenism⁽⁴⁾.

Hirsutism represents a primary clinical indicator of hyperandrogenism⁽⁵⁾ and is defined as the presence of excess body or facial terminal hair growth in females in a male-like pattern, as a result of androgen excess or increased sensitivity of hair follicle to normal levels of androgen⁽⁶⁾. The modified Ferriman-Gallwey (F-G) score is used to determine the severity of hirsutism by assessing the extent of hair growth in nine key anatomical sites⁽⁷⁾.

The intensity and extension of these clinical manifestations depend on several factors and there is no strict correlation between the intensity of clinical conditions and biochemical alterations⁽⁹⁾. Thus, clinical evaluation of hyperandrogenism is recommended to identify the hyperandrogenic women with no alterations in androgen levels detected by current laboratory assays.

Metabolic disorders are found in patients with PCOS, mainly insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, increased risk for glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus (DM2), metabolic syndrome, and development of cardiovascular diseases⁽⁸⁾. Furthermore, obesity is a common feature of PCOS women of whom 38 to 88% present overweight or obesity^(9,10). There is a close correlation between adiposity and clinical severity in PCOS women, and even the smallest reductions in weight generally leads to significant improvements in menstrual regularity, fertility and hyperandrogenic features⁽⁹⁾. Therefore, adipose tissue plays an important role in the development and maintenance of PCOS and influences the severity of both its clinical and endocrine features⁽¹¹⁾.

In this study, we aimed to correlate clinical defined hyperandrogenism assessed by modified F-G score and metabolic variables in PCOS women.

METHODS

Ethics

The study was approved by our local Ethical Committee – *Comitê de Ética em Pesquisa* (COEP) from *Universidade Federal de Minas Gerais*. Informed consent was obtained from all participants after a full explanation of the study.

Subjects

This study included 50 PCOS subjects who were recruited at *Hospital Borges da Costa* at *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil.

The criteria for PCOS were established according to the Rotterdam American Society for Reproductive Medicine and The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE/ASRM) - sponsored PCOS consensus⁽¹²⁾. Exclusion criteria included diabetes mellitus 1 or 2, hypo-thyroidism, auto-immune diseases, nephrotic syndrome, chronic renal failure, kidney disease, cancer, acute inflammatory disease, congenital adrenal hyperplasia, Cushing syndrome, androgen secretor tumors, thyroid pathologies, hyperprolactinemic diseases, hypo or hypergonadotrophic hypogonadism and pregnant subjects. Subjects under treatment with the following medicines were also excluded: steroids, isotretinoin, cyclosporine, antiretroviral,

insulin, metformin, as well as anti-inflammatory, oral contraceptive and anti-androgen drugs. If these medicines were finished 3 months before the sample collection, no consumption was considered.

Detailed information about body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC), measured at the top of the hip bone) were obtained from each subject at the moment of the sample collection. Classification of hypertension was considered in participants who had systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg at the time of the interview or in women who were in regular use of antihypertensive medication. In order to assess hirsutism, modified F-G score⁽⁷⁾ was applied through visual method. The density of terminal hairs at upper lip, chin, chest, upper back, lower back, upper abdomen, lower abdomen, upper arms and thighs was visually scored on a scale of zero to four where zero indicates no terminal hair growth and four indicating full male-pattern hair growth. Total score was calculated. A single examiner scored all subjects to avoid bias in the classification.

Sample collection and laboratory determinations

A serum sample was collected from all subjects which was then centrifuged at 2.500 rpm for 20 min for separation. Insulin was measured in *Abbott ARCHITECT*[®] in a chemiluminescent assay. Glucose and testosterone were measured using Vitros, by Johnson and Johnson[®] (New Brunswick/USA), and insulin using *Abbott ARCHITECT*[®] (Chigaco/USA), according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed in SPSS 13.0 software. In order to evaluate normal distribution, Shapiro-Wilk test was conducted. Spearman correlation was tested in non parametric variables and Pearson's correlation in parametric variables. A 0.05 p value was considered significant.

RESULTS

We evaluated a total of 50 PCOS patients with mean age of 31 (± 5) years old. The majority of the patients were overweight (19/50 – 38%) or obese (19/50 – 38%), considering BMI 25 to 29kg/m² and >30kg/m², respectively. Only 12 women (12/50 – 24%) presented BMI <25kg/m². Regarding the AC, 12 patients had AC <88cm (24%) and 38 showed AC >88cm (76%). The range of F-G score was 0 to 30. Hypertension was observed in only 2 patients. The mean/median of lipid profile did not show association to dyslipidemia, as recommended in the III Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Atherosclerosis Prevention (total cholesterol >240mg/dL, LDL-cholesterol >160mg/dL, HDL-cholesterol >40mg/dL and triglycerides >201mg/dL)⁽¹³⁾. The biochemical variables evaluated are presented in table 1.

F-G score was correlated with each anthropometric and biochemical variables in PCOS women. A positive correlation was observed with BMI (p=0.035; r=0.302), AC (p=0.009, r=0.367) and insulin (p=0.010, r=0.477) (Figure 1). No correlation

between fasting glucose ($p=0.654$, $r=0.084$), testosterone ($p=0.218$, $r=0.194$) and F-G score was found (Table 2).

DISCUSSION

Many studies have been performed in order to characterize variables linked to hirsutism in women. Although testosterone is the most commonly evaluated hormone in this condition, some PCOS hirsute women do not present elevated testosterone levels as measured by routine laboratory methods⁽⁶⁾. Indeed, we did not observe a correlation between testosterone levels and F-G score, indicating that testosterone levels may not be as sensitive as clinical evaluations to estimate hyperandrogenism.

In contrast, a positive correlation between F-G score versus BMI and F-G score versus AC was observed, suggesting that obesity and abdominal adiposity correlate with a higher hirsutism grade in PCOS women. In fact, obesity *per se* represents a condition of sex hormone imbalance in women. Levels of the sex

hormone-binding globulin (SHBG) tend to linearly decrease as body fat increases, and this may lead to an increased fraction of free androgens delivered to target sensitive tissues⁽¹³⁾. This may particularly occur in the presence of the abdominal phenotype of obesity in which fat abdominal tissue is characterized by specific hormonal and metabolic activities. On the other hand, this type of adipose tissue might increase metabolic syndrome development risk⁽¹⁴⁾.

Women with central fat tissue distribution generally have lower SHBG levels when compared with age- and weight-matched controls with peripheral obesity. Furthermore, women with abdominal obesity have higher testosterone and dihydrotestosterone levels than those with peripheral obesity, which may exceed their metabolic clearance rates⁽¹⁵⁾. Increased production rate is also observed even for androgens not bound to SHBG, such as androstenedione and DHEA⁽¹⁶⁾. Therefore, the abdominal phenotype of obesity can be defined as a condition of relative functional hyperandrogenic state.

Fasting glucose did not show a correlation with F-G score, as expected, since diabetic women were excluded from this study. However, insulin levels showed a significant and positive correlation with F-G score. This finding suggests that increases in insulin levels due to insulin resistance are associated to PCOS women with hirsutism. It is known that insulin increases synergistically with androgen production and that clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenic state in PCOS results from increased synthesis and release of ovarian androgens. Moreover, insulin resistance reduces SHBG and raises free circulating testosterone⁽¹⁷⁾. In addition, hyperinsulemia increases the production of insulin growth factors I (IGF-I) and II in the liver⁽¹⁸⁾. The direct effect of insulin and IGF-I is the increase of 17-hydroxylase activity in ovaries leading to androgen hyperproduction, mainly androstenedione, testosterone and 17-hydroxyprogesterone (testosterone precursor)⁽¹⁹⁾. Besides, IGF-I inhibits aromatase which prevents the conversion of testosterone into estrogen. Moreover, insulin seems to increase LH action in ovaries⁽²⁰⁾. Hyperinsulinemia also decreases the liver production of SHBG and insulin growth factor binding protein – I (IGFBP-I) (the latter, the protein which transports IGF-1), contributing to an increased activity of free testosterone and IGF-1, respectively, in target cells⁽²¹⁾.

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of PCOS women

Variable	N/mean or median
Age (range)	31±5 (14-42)
BMI (range)	28.9±5.3 (18.3-40.0)
AC (range)	96.0±13.5 (65.0-142.0)
F-G score (range)	11±7 (0-30)
Fasting glucose	87.1±9.7
Insulin	11.7; 8.6*
Testosterone	58.0±37.1
Hypertension (yes)	2
TC	189.7±31.8
LDL	116,6±30.9
HDL	46.7±13.1
VLDL	19.0; 20.0*
Triglycerides	95.0; 102.0*

Values represented as mean + standard deviation (parametric variables). *Median and interquartile range (non parametric variables). BMI: body mass index; AC: abdominal circumference, F-G (Ferriman-Gallwey); TC: total cholesterol.

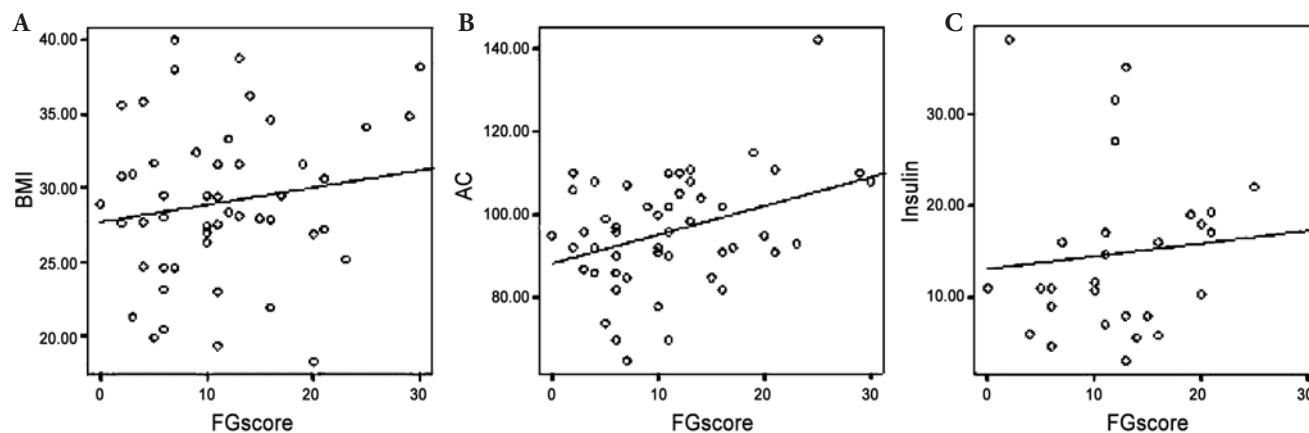


Figure 1. Scatterplot showing correlation between Ferriman-Gallwey modified score (x axis) and BMI (A), AC (B) and Insulin (C) (y axis). BMI (body mass index), AC (abdominal circumference).

Table 2. Correlation between F-G score and anthropometric and biochemical variables in PCOS women

Variable	r	p-value
BMI	0.302	0.035*
AC	0.367	0.009*
Insulin	0.477	0.010*
Fasting glucose	0.084	0.654
Testosterone	0.194	0.218

*Significant $p < 0.05$. F-G (Ferriman-Gallwey); BMI: body mass index; AC: abdominal circumference.

This study analyzed, for the first time, the correlation of F-G score and metabolic features of PCOS associated with insulin resistance and cardiovascular risk. A limitation of this study is the small sample group. However, our results open new perspectives to continuous this investigation in other populations with larger sample group.

Taken together, our results suggest that F-G score may be a good parameter to evaluate the association between hyperandrogenism and cardiovascular risk in PCOS women. Furthermore, weight loss and insulin levels control may impact hyperandrogenism status in PCOS women, contributing to better quality of life and preventing further possible complications of this disease. Nevertheless, further studies with a larger subject sample providing a comparison of hyperandrogenism assessed by current laboratory tests versus hyperandrogenism assessed by F-G score would be enlightening to better understand the sensibility of this tool in evaluating this condition.

ACKNOWLEDGEMENTS

CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) and FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) for the financial support. FMR, APE, MOS and KBG are grateful to CNPq Research Fellowship (PQ). Simone Martins Gonçalves and Dalva Maria de Resende for technical support.

REFERENCES

- Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;40(2):433-49.
- Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and Tomorrow. *Clin Endocrinol.* 2011;74(4):424-33.
- Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S95-104.
- Sharma NL, Mahajan VK, Jindal R, Gupta M, Lath A. Hirsutism: clinico-investigative profile of 50 indian patients. *Indian J Dermatol.* 2008;53(3):111-114.
- Kopera D, Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Endocrinology of Hirsutism. *Int J Trichology.* 2010;2(1):30-5.
- Hertweck SP, Yoost JL, McClure ME, Siow Y, Brock GN, Wintergerst KA, et al. Ferriman-gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(5):300-4.
- Goodman N, Bledsoe M, Cobin R, Futterweit W, Goldzieher J, Petak S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract.* 2001;7(2): 120-134.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1357-63.
- Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2006;65(2): 137-45.
- Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:317241.
- Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1):141-7.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto A. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2006;113(10):1148-59.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic Syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6): 697-738.
- Ivandić A, Prpić-Krizevac I, Bozić D, Barbir A, Peljhan V, Balog Z, et al. Insulin resistance and androgens in healthy women with different body fat distributions. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(8-9):321-6
- Kurtz BR, Givens JR, Koimindr S, Stevens MD, Karas JG, Bittle JB, et al. Maintenance of normal circulating levels of delta 4-androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rate: evidence for a servo-control mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1261-7.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(2):265-93.
- Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2854-64.
- Cataldo NA. Insulin-like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15(2):123-36.
- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1): 1-17.

Aplicabilidade clínica da hemoglobina glicada na evolução do paciente com hiperglicemia hospitalar

Clinical applicability of glycated hemoglobin in the evolution of patients with hospital hyperglycemia

Beatriz Dal Santo Francisco Bonamichi^{1,2}, João Eduardo Nunes Salles¹, Carolina Ferraz¹, Adriano Namó Cury¹, Rubens Sargaço²

Recebido do Hospital Samaritano.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Diabetes Mellitus (DM) consiste em uma doença crônica ocasionada pela hiperglicemia. Sabe-se que essa patologia esta presente em aproximadamente 10% das internações hospitalares, e que uma porcentagem significativa dos pacientes com Diabetes Mellitus apresenta-se sem diagnóstico prévio no momento da internação. A hiperglicemia pode provocar efeitos deletérios no organismo como processo inflamatório.

OBJETIVO: Avaliar a HbA1c como ferramenta diagnóstica e preditiva da evolução clínica de pacientes com e sem diagnóstico de Diabetes Mellitus, avaliada durante período de internação hospitalar e sua relação com as complicações hospitalares.

MÉTODOS: Foram avaliados 100 paciente no período de um ano e verificado através do protocolo Institucional NUMAD (Núcleo de assistência ao Pacientes Diabético) os valores de hemoglobina glicada HbA1c em pacientes com hiperglicemia.

RESULTADOS: Os pacientes sem diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus apresentaram HbA1c entre 5,8% e 7,5%, com a mediana do tempo de internação de 9 dias, sem complicações. Os pacientes com Diabetes Mellitus que evoluíram com complicações, apresentaram HbA1c entre 7,3% e 12,4% e correspondiam a 20% do estudo, com tempo de internação de 34,5 dias.

DISCUSSÃO: Estudos descrevem a prevalência de hiperglicemia relacionada a mortalidade e período de internação hospitalar, e principalmente em relação a hemoglobina glicada como marcador de gravidade independente da patologia. Nosso estudo demonstrou a importância dessa ferramenta como um aliado ao tratamento hospitalar. **CONCLUSÃO:** A HbA1c demonstrou em nosso estudo ser um marcador prognóstico e preditivo importante em pacientes com hiperglicemia hospitalar.

Descritores: Diabetes Mellitus; Hiperglicemia; Hemoglobina A glicosilada/uso diagnóstico; Hospitalização

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease caused by hyperglycemia. It is known that this disease is present in approximately 10% of hospital admissions, and there is a significant percentage of patients with Diabetes Mellitus presents with no previous diagnosis at admission. Hyperglycemia can cause deleterious effects in the body as an inflammatory process.

OBJECTIVE: To evaluate the HbA1c as a diagnostic and predictive tool outcome of patients with and without diagnosis of Diabetes Mellitus, performed during hospital stay and its relation with the hospital complications.

METHODS: A total of 100 patients in the period of a year and verified by the Institutional NUMAD protocol (service core to Diabetic Patients) the glycated hemoglobin HbA1c in patients with hyperglycemia.

RESULTS: Patients with no previous diagnosis of Diabetes Mellitus had HbA1c between 5.8% and 7.5%, with the median length of stay of nine days without complications. Patients with Diabetes Mellitus who developed complications, had HbA1c between 7.3% and 12.4% and accounted for 20% of the study, with hospital stay of 34.5 days.

DISCUSSION: Studies describe the prevalence of hyperglycemia related mortality and hospital stay, and especially in relation to glycated hemoglobin as a marker of severity regardless of pathology. Our study demonstrated the importance of this tool as an ally to the hospital treatment. **CONCLUSION:** HbA1c demonstrated in our study to be a prognostic and predictive marker important in patients with hospital hyperglycemia.

Keywords: Diabetes Mellitus; Hyperglycemia; Hemoglobin A, glycosylated/diagnostic use; Hospitalization

INTRODUÇÃO

Pacientes que necessitam internação hospitalar por diversas patologias podem apresentar hiperglicemia apresentando ou não diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM). Sabe-se que valores elevados de glicemia podem propiciar exacerbação do processo inflamatório sistêmico contribuindo para evolução de complicações intra hospitalares.⁽¹⁻³⁾

1. Clínica Médica e Endocrinologia. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Endocrinologia. Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 27/04/2015 – Data de aceite: 29/04/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço de correspondência

Rua Maranhão, 43 – apto. 123
CEP 01240-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 98228-8507

A hiperglicemia em um paciente hospitalizado pode ser caracterizada como , “hiperglicemia de estresse”, o qual geralmente é desencadeada devido a ocorrência de uma doença aguda responsável pela liberação de citocinas inflamatórias e hormônios contra reguladores (glucagon, adrenalina, octreotida). Esses hormônios desencadeiam alterações no metabolismo dos carboidratos, incluindo resistência à insulina, comprometimento de sua produção, aumento da gliconeogênese hepática e prejuízo na utilização periférica de glicose. Estudos recentes identificaram a presença de hiperglicemia em 38% dos pacientes admitidos em hospital, dos quais 1/3 não tinha história prévia à admissão.^(1,2)

Nesse ínterim, a elevação glicêmica no paciente internado pode ocorrer pelo DM já diagnosticado ou ainda não diagnosticado, pela variabilidade glicêmica, devido hiperglicemia de estresse ou pelo uso de terapêuticas com potencial hiperglicemiante (glicocorticóides, octreotida, imunossupressores, nutrição enteral e parenteral).⁽³⁻⁵⁾

A hemoglobina glicada (HbA1c), proporciona diferenciação entre hiperglicemia ocasionada devido variabilidade glicêmica secundária a outros fatores da internação ou DM sem diagnóstico prévio.⁽²⁾

A partir dos estudos Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) em 1993 e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) em 1998, a utilização da HbA1c foi estabelecida como parâmetro laboratorial no controle do DM. A glicação não enzimática de proteínas ou reação de Maillard é um processo ligado a hiperglicemia crônica responsável por alterações fisiológicas significativas para o desenvolvimento de complicações crônicas relacionadas ao DM. Sendo assim, a HbA1c tem papel fundamental na monitorização do controle glicêmico por fornecer informações do índice retrospectivo da glicose plasmática.⁽⁴⁻⁷⁾

Em virtude dos efeitos deletérios desencadeados pela hiperglicemia, justifica se assim o nosso interesse na avaliação da HbA1c e sua relação com a evolução clínica dos pacientes internados, apresentando ou não diagnóstico de DM.

OBJETIVO

Utilizar a HbA1c como ferramenta diagnóstica e preditiva da evolução clínica de pacientes com e sem diagnóstico de DM, avaliada durante período de internação hospitalar e sua relação com as complicações hospitalares.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional. Análise da HbA1c de 100 pacientes com hiperglicemia hospitalar internados no Hospital Samaritano por outras patologias clínicas em um período de um ano. De acordo com o *American Diabetes Association* (ADA) definiu-se como hiperglicemia hospitalar valores glicêmicos acima de 140mg/dl. Foi utilizado método HPLC, empregado pelo laboratório Fleury, com certificado do *The National Glycohemoglobin Standardization Program*. A hiperglicemia hospitalar foi verificada pela glicemia capilar através do glicosímetro Precision Xtra (Abbott), aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Os valores glicêmicos foram avaliados no momento da internação com a medida da glicemia capilar, segundo o protocolo preconizado na Instituição “Núcleo de Assistência ao Paciente Diabético” (NUMAD), obtendo a partir da hiperglicemia hospitalar, a coleta da HbA1c. Foi avaliada a idade, o diagnóstico da internação, diagnóstico prévio ou não de DM, o tempo de permanência intra - hospitalar, a evolução ou não para complicações.

Para análise descritiva dos dados, as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais, comparadas com o teste Qui-Quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas com o teste *t* de Student ou teste exato de Fisher. Foi fixado em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível para rejeição da hipótese de nulidade, assinalando com um asterisco (*) os valores significantes.

RESULTADO

O estudo foi realizado através de 100 pacientes com média de idade de 63,15 anos, sendo que 75% apresentava diagnóstico prévio de DM. Dos 25% dos pacientes com hiperglicemia, mas sem diagnóstico prévio de DM, 52% foram diagnosticados posteriormente com DM, sendo introduzido tratamento domiciliar no momento da alta. Os pacientes sem diagnóstico prévio de DM apresentaram HbA1c entre 5,8% e 7,5%, com a mediana do tempo de internação de 9 dias, sem complicações. Os pacientes com DM que evoluíram com complicações, apresentaram HbA1c entre 7,3% e 12,4% e correspondiam a 20% do estudo, com tempo de internação de 34,5 dias. Os pacientes com DM sem complicações apresentaram HbA1c entre 5,9% e 11,5% com tempo de internação de 11,12 dias. As complicações foram infecções pulmonares (50%), choque séptico (15%), infecção de pele (15%), infecção trato urinário (10%), insuficiência renal (10%).

DISCUSSÃO

Em nossa Instituição é preconizado um protocolo para acompanhamento e tratamento de pacientes com hiperglicemia hospitalar, independente do diagnóstico prévio de DM. Pouco se sabe sobre a importância da HbA1c como marcador prognóstico em pacientes submetidos a internação hospitalar. Por isso nosso interesse em analisar o protocolo e a relação dos valores da HbA1c com a evolução clínica do paciente.

Nosso estudo demonstrou que o aumento da HbA1c foi proporcional ao aumento das complicações hospitalares independente da patologia associada do paciente. Sabe-se que os efeitos deletérios da hiperglicemia comprometem a imunidade e cicatrização, aumento do stress oxidativo, disfunção endotelial, aumento de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, aumento da mitogênese, alterações hidroeletrólíticas e potencial exacerbação de isquemia miocárdica e cerebral, proporcionando assim o aumento dessas complicações.⁽⁸⁻¹³⁾

Entretanto, há poucos relatos na literatura comparando o controle glicêmico com a necessidade ou não de internação, assim como a evolução clínica desses pacientes.

Alguns estudos em pacientes críticos, demonstraram que o controle glicêmico agressivo pode diminuir a mortalidade, a falência de múltiplos órgãos, as infecções sistêmicas, o tempo hospitalar

lar, além dos custos de hospitalização.^(4,5) Já o NICE-SUGAR,⁽¹⁴⁾ caracterizado como importante estudo multicêntrico, multinacional, controlado e randomizado, testou o efeito do controle glicêmico rígido, sendo a mortalidade significativamente maior no grupo de tratamento intensivo. A razão exata para o aumento da mortalidade permanece desconhecida. Nesse interim, ainda em relação ao estabelecimento de meta glicêmica na enfermaria há controvérsia e escassez de estudos, assim como na utilização da HbA1c como um marcador prognóstico para esses pacientes.

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e UKPDS, determinaram a utilização da HbA1c como parâmetro laboratorial no controle do DM^(15,16). Um estudo de Umpierrez et al.⁽¹⁾ sobre algoritmo de tratamento para pacientes com DM na alta hospitalar, avaliou que a verificação da HbA1c é benéfica na adaptação dos regimes de tratamento no momento da alta. Já no nosso estudo, a HbA1c apresentou importância significativa em relação aos pacientes que necessitaram de internação, demonstrando que também pode ser usada como uma ferramenta prognóstica independente da patologia do paciente.

CONCLUSÃO

A análise da HbA1c apresenta-se como um marcador prognóstico e preditivo importante para avaliar o tempo de internação e o risco de complicações hospitalares independente da patologia do paciente.

REFERÊNCIAS

- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hiperglicemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):975-7; *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402; author reply 1402.
- Center for Disease Control and Prevention. CDC. Diabetes Public Health Resource [Internet]. Atlanta, GA; CDC. [cited 2015 Jan 21]. Available from: www.cdc.gov/diabetes/statistics/index.htm
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117(8):1018-27. Comment in: *Circulation.* 2008;26(117):990-2.
- Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67. Comment in: *N Engl J Med.* 2002;346(20):1586-8; author reply 1586-8; *N Engl J Med.* 2001;345(19):1417-8; *ACP J Club.* 2002;136(3):81; *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):301-5; *Curr Surg.* 2005;62(3):277-82; *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):181-3; *Evid Based Nurs.* 2002;5(2):53.
- Van der Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61. Comment in: *Crit Care.* 2007;11(4):311; *N Engl J Med.* 2006;354(5):516-8; *N Engl J Med.* 2006;354(19):2069-71; author reply 2069-71; *Diabetes Care.* 2007;30(2):403-9; *Can J Anaesth.* 2006;53(9):947-9; *ACP J Club.* 2006;145(2):34. Erratum in: *Diabetes Care.* 2004;27(3):856. Hirsch Irl B [corrected to Hirsch Irl B]. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1255.
- Clement S, Braitwaite SS, Magee MF, Ahmaam A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27(2):553-91.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized study of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):57-65. Comment in: *ACP J Club.* 1996;124(1):1.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8. Comment in: *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1460-2.
- Van Den Berhe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67. Comment in: *N Engl J Med.* 2002;346(20):1586-8; author reply 1586-8; *ACP J Club.* 2002 May-Jun;136(3):81; *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1417-8; *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):301-5; *Curr Surg.* 2005;62(3):277-82; *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):181-3; *N Engl J Med.* 2006;354(19):2069-71; author reply 2069-71; *Evid Based Nurs.* 2002;5(2):53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-S61. Comment in: *Diabetes Care.* 2011;34(5):e53; author reply e54.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Isamil-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-31.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117(8):1018-27. Comment in: *Circulation.* 2008;117(8):990-2
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002;48(3):436-72.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97. Comment in: *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(6):383-4; *Can J Anaesth.* 2010;57(2):172-5; *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(5):335-6; *Internist (Berl).* 2010;51(5):670, 672-3. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1346-9. *N Engl J Med.* 2009;361(1):90; author reply 91-2; *J Fam Pract.* 2009;58(8):424-6; *Ann Intern Med.* 2009;151(4):JC2-5; *N Engl J Med.* 2009;361(1):89-90; author reply 91-2.
- The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of the long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
- Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in the patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet.* 1999;354(9178):602. Comment in: *ACP J Club.* 1999;130(1):2-3; *Lancet.* 1998;352(9144):1933; author reply 1934; *Lancet.* 1998;352(9131):832-3. *Lancet.* 1998;352(9144):1934.

Capacidade de manuseio da parada cardíaca em locais de alto fluxo de pessoas em Curitiba

Capacity of handling a heart arrest in places with a great flux of people in Curitiba

José Knopfholz¹, Solena Ziemer Kusma², Yuri Rosado Cure de Medeiros², Carolina Umeta Matsunaga², Luiara Stefanelo Loro², Thaiza Megda Ortiz², Bruno Henrique Zanis², Gustavo Falavigna Guilherme²

Recebido da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Departamento de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Paraná, PR, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA: A parada cardiorrespiratória (PCR) é considerada uma situação preocupante, posto que o tempo até o início dos procedimentos de reversão interfere diretamente na sobrevivência do paciente. Sabendo da importância desse atendimento pré-hospitalar o estado do Paraná promulgou uma lei, obrigando os estabelecimentos com grande concentração de pessoas a manterem um desfibrilador externo automático (DEA) disponível, bem como pessoal qualificado a ofertar suporte básico de vida e a manusear o desfibrilador externo automático. **OBJETIVO:** Identificar a porcentagem de estabelecimentos com fluxo superior a 2000 pessoas/dia que possuem desfibrilador externo automático e avaliar o nível técnico do pessoal treinado para o atendimento de uma parada cardiorrespiratória. **MÉTODOS:** Considerou-se uma amostra de 40 estabelecimentos em Curitiba-PR. Nos locais onde consentiram a realização da pesquisa, avaliou-se a presença do desfibrilador externo automático, bem como seu funcionamento e acessibilidade. Em seguida apresentou-se um caso clínico para a identificação do desempenho do socorrista no atendimento de uma parada cardiorrespiratória. A identificação do desempenho foi realizada com base no protocolo Basic Life Support (BLS) de avaliação seguindo os parâmetros da American Heart Association (AHA). **RESULTADOS:**

Vinte e oito locais assentiram participar da pesquisa, e desses somente 13 (46,4%) possuíam o desfibrilador externo automático. Cinco desses locais concordaram em serem submetidos a um teste para avaliar o desempenho do socorrista, sendo que dois apresentaram nota 9, um nota 8 e dois inferior a 3. **CONCLUSÃO:** Poucos locais estão realmente adequados para fazer o atendimento necessário a uma parada cardiorrespiratória. É necessário maiores investimentos e uma maior fiscalização desses estabelecimentos.

Descritores: Desfibriladores; Parada cardíaca; Fibrilação ventricular; Ressuscitação cardiopulmonar; Cardioversão elétrica; Responsabilidade legal

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiorespiratory arrest (CRA) is considered an alarming situation, since time until onset of reversal procedures has a direct influence on patient survival. Given the importance of pre-hospital treatment, the state of Parana, Brazil passed a law obliging establishments with a large volume of people passing through them to have an automatic external defibrillator (AED) available, in addition to personnel qualified to provide basic life support and operate the automatic external defibrillator. **OBJECTIVE:** Identify the percentage of establishments with a daily flow of more than 2000 individuals that have an automatic external defibrillator and assess the technical level of trained personnel in treating cardiorespiratory arrest. **METHODS:** The sample was composed of 40 establishments in Curitiba, Parana state. The presence of automatic external defibrillator as well as its functionality and accessibility were assessed. Next, a clinical case was presented to evaluate the performance of emergency responders in treating cardiorespiratory arrest. Performance was based on the Basic Life Support (BLS) protocol, in accordance with American Heart Association (AHA) guidelines. **RESULTS:** Twenty-eight establishments agreed to take part in the study, 13 (46.4%) of which had an automatic external defibrillator on their premises. Five agreed to undergo a test to evaluate the emergency responder's performance, 2 obtaining a score of 9, one 8 and two below 3. **CONCLUSION:** Few places are really adequate in order to treat a cardiorespiratory arrest. It is necessary further investments and a more efficient inspection of those establishments.

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.
2. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Data submissão: 10/03/2015 – Data de aceite: 09/04/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Dr. José Knopfholz
Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho
CEP: 80215-901 – Curitiba, PR, Brasil
Tel.: (41) 3271-1662 – E-mail: j.knopfholz@pucpr.br

Fontes de financiamento: O presente trabalho não teve fontes de financiamento externo. Todo o gasto despendido com o projeto foi de responsabilidade dos próprios autores.

Aprovação do comitê de ética em pesquisa

A pesquisa foi aprovada em 16/04/2013 pelo comitê de ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob parecer 247.145.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Keywords: Desfibrillators; Heart arrest; Ventricular fibrillation; Cardiopulmonary resuscitation; Electric countershock; Liability, legal

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é considerada uma das situações mais comuns no campo das emergências/urgências, e é uma situação dramática, onde o tempo necessário até o início dos procedimentos de reversão da parada é fundamental⁽¹⁻⁴⁾.

Aproximadamente dois terços das mortes súbitas ocorrem em ambientes extra hospitalares. Calcula-se que a probabilidade anual de uma PCR ocorrer em um ambiente comunitário é de um evento para cada 1000 pessoas durante um ano⁽⁵⁾. Nesse sentido, algum progresso foi feito em termos de legislação sobre o acesso público à desfibrilação e a obrigatoriedade de disponibilização de desfibriladores externos automáticos (DEAs), bem como no treinamento em ressuscitação cardiopulmonar (RCP)⁽⁵⁾.

A reversão da parada cardíaca depende de uma série de ações que envolvem o diagnóstico, a solicitação de socorro especializado, o início da reanimação, a desfibrilação e o suporte avançado de vida. O reconhecimento da PCR deve ser feito no menor tempo possível e se baseia em dois parâmetros: responsividade e respiração^(6,7).

Estima-se que o índice de sobrevivência do indivíduo seja reduzido entre 7 a 10% para cada minuto de espera^(8,9). Daí a importância de um atendimento imediato de qualidade. Dessa forma, a assistência prestada no primeiro nível de atenção, ou seja, o atendimento pré-hospitalar é de suma importância⁽⁹⁻¹¹⁾.

Estudo publicado por Page et al., que foi realizado em companhia área nos Estados Unidos demonstrou que a reversão de fibrilação ventricular precoce está relacionada com uma sobrevida 50% maior⁽¹²⁾. Outro estudo publicado por Waalewijn et al., afirmou que a sobrevida do paciente fica em torno de 60% quando o choque é efetuado por volta dos 2 primeiros minutos⁽¹³⁾.

Sabendo da importância desse atendimento pré-hospitalar o Paraná em 2004 promulgou a lei nº 14427, obrigando estabelecimentos e eventos de grande concentração de pessoas a manterem um DEA disponível em local de fácil acesso, bem como pessoal qualificado a ofertar suporte básico de vida e qualificação técnica para manuseá-lo⁽¹⁴⁾.

Tal projeto de pesquisa foi então concebido no intuito de avaliar se esses locais de grande fluxo de pessoas em Curitiba-PR, estão realmente seguindo o que determina a lei.

MÉTODOS

A seleção da amostra constituiu-se em identificar os locais que apresentavam fluxo superior a 2000 pessoas por dia. Como a prefeitura de Curitiba-PR e/ou governo do estado do Paraná não possuem um registro específico de quais locais públicos apresentam esse fluxo, foram selecionados 40 locais, públicos e privados, que sabidamente possuíam um fluxo superior de pessoas na cidade de Curitiba como shoppings, parques, hipermercados, terminais, rodoviária, aeroporto e escolas.

A pesquisa foi aprovada em 16/04/2013 pelo comitê de ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob parecer 247.145. Tal pesquisa teve caráter observacional transversal, realizada por meio da avaliação dos estabelecimentos com fluxo igual ou superior a 2000 pessoas por dia em Curitiba, Paraná, no período compreendido entre Julho de 2013 e Fevereiro de 2014.

A partir da definição dos locais, iniciou-se o processo de visitas aos estabelecimentos pela equipe da pesquisa. Ao chegar na instituição a ser pesquisada foi procurado o responsável do estabelecimento para a apresentação da pesquisa e permissão para o desenvolvimento da pesquisa no local. Após a apresentação da pesquisa e assinatura do consentimento informado, o responsável de cada local deveria mostrar o desfibrilador externo automático (DEA), se presente, para ser avaliado sua localização e manutenção. Se o local não possuía DEA a pesquisa nesse local era encerrada.

Quando o DEA estava presente, o responsável deveria indicar a pessoa responsável pelo atendimento a uma parada cardiorrespiratória (socorrista). Se o local não tivesse uma pessoa responsável pelo atendimento a pesquisa nesse local também era encerrada.

O socorrista identificado era convidado a participar de uma atividade prática, em que dois pesquisadores apresentavam um caso de PCR presenciada, a ser conduzida no boneco LITTLE ANNE®, utilizando-se a *Lista de Verificação de RCP do adulto com 01 socorrista* (Figura 1) e *DEA do Basic Life Support (BLS) da American Heart Association® (AHA)*. O socorrista procedeu a conduta, indicando em voz alta cada manobra a ser realizada. O candidato teve um tempo máximo para a realização de 10 minutos. A pontuação atribuída para cada participante baseou-se no cumprimento ou não das metas estabelecidas nessa lista. A Lista de Verificação de RCP utilizada não considerou as habilidades de checagem de pulso carotídeo e administração das ventilações para socorristas não profissionais da saúde. No entanto, para socorristas profissionais da saúde, o checklist considerou esses parâmetros específicos.

Ao final da atividade prática, foi realizada uma conversa re-passando os pontos em que o participante da pesquisa falhou ao realizar o socorro simulado.

Após a visita de todos os estabelecimentos, os dados coletados foram então organizados e arquivados em planilha do Excel.

RESULTADOS

Foram visitados e convidados a participar da pesquisa 40 locais de grande fluxo de pessoas na cidade de Curitiba-PR, sendo que apenas 28 (70%) aceitaram participar. Estes 28 estabelecimentos estavam distribuídos de acordo com o gráfico abaixo (Gráfico 1):

Quanto a presença do DEA, dos 28 locais pesquisados, menos da metade desses estabelecimentos tinham o dispositivo (Gráfico 2), sendo todos de fácil acesso, revisados periodicamente e em funcionamento no momento. Quanto à periodicidade das revisões, temos que (Gráfico 3):

Dos 13 locais que possuíam DEA, todos afirmaram ter um socorrista presente no momento da pesquisa e apto a atender

**Teste de Habilidades de RCP/DEA/DAE
Lista de Verificação Utilizada pelos Pesquisadores no Teste Prático**

Nº _____

Data: _____

Habilidades	Etapas de desempenho fundamentais	Se realizado corretamente
Avaliação de SBV e Intervenções		
1	Verifica se há resposta: <i>Toca o paciente e grita "Você está bem?" e examina se o tórax do paciente se movimenta (5 a 10 segundos)</i>	
2	Solicitar a alguém que acione o Serviço médico de emergência e busque um DEA/DAE	
3	Verifica o pulso da artéria carótida	
4	Desnudar o tórax do paciente e posiciona as mãos para o início da RCP	
5	Administrar o primeiro ciclo de compressões na frequência aceitável (<i>aceitável: 30 compressões em 18 segundos ou menos com 5 cm de profundidade</i>)	
6	Administra 2 ventilações (aceitável não fazer)	
DEA/DAE Chega		
DEA/DAE1	Ligar o DEA/DAE, seleciona as pás apropriadas e posicioná-las nas regiões indicadas	
DEA/DAE2	Isolar o paciente para analisar	
DEA/DAE3	Administrar o choque	
Aluno Continua a RCP		
7	Administrar o segundo ciclo de compressões	

PARAR TESTE

Resultado do Teste \ 10

Figura 1. Modelo de protocolo de verificação da RCP utilizado na pesquisa.

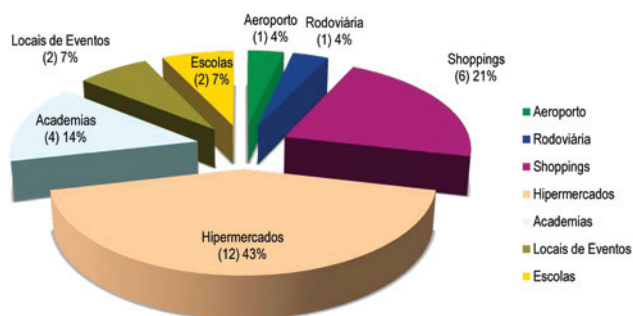


Gráfico 1. Estabelecimentos avaliados.

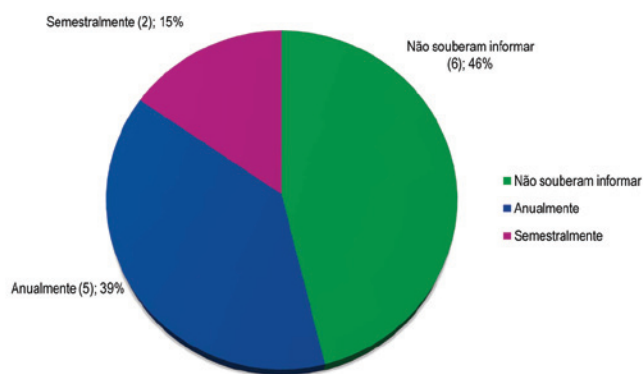


Gráfico 3. Periodicidade da Revisão dos DEAs.

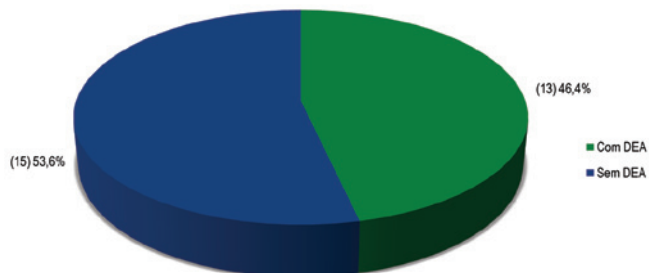


Gráfico 2. Presença de DEA nos 28 locais avaliados.

uma eventual PCR, sendo que 4 eram bombeiros, 1 médico, 2 enfermeiros, 1 professor e 5 funcionários não especificados.

Todos os locais, que possuíam DEA, afirmaram ter pelo menos um funcionário apto a atender uma PCR durante todo o período de funcionamento. Dos locais analisados, 4 apresentavam todos os funcionários treinados, 3 estabelecimentos tinham de 1 a 3 pessoas treinadas e 6 locais afirmaram ter entre 5 e 19 pessoas treinadas. Em relação ao treinamento dos funcionários, apenas 1 aeroporto, 1 mercado e 2 Shoppings disseram ter o treinamento oficial da AHA.

Quanto à identificação do desempenho prático do socorrista durante uma PCR simulada, 8 locais não aceitaram participar (4 mercados, 1 academia, 1 aeroporto, 1 escola e 1 shopping). Apenas 5 locais participaram da atividade (1 mercado e 4 shoppings), destes 2 locais obtiveram nota 9, 1 local atingiu a nota 8,

1 atingiu nota 3 e 1 local alcançou apenas nota 2. Todos acertaram o primeiro quesito de verificar se havia resposta no paciente inconsciente, 4 não solicitaram ajuda (acionamento de serviço médico de emergência e solicitação do DEA). Em 1 dos locais o socorrista não verificou pulso carotídeo antes de iniciar a massagem cardíaca, 4 não expuseram o tórax do paciente antes de posicionar as mãos para iniciar reanimação cardiopulmonar, 1 não administrou o primeiro ciclo de compressões na frequência correta, 1 não realizou as duas ventilações corretamente, 2 não manusearam corretamente o DEA após sua chegada (ligar, posicionar pás), 2 não isolaram o paciente para confirmar ausência de resposta e se ritmo era chocável, 2 não isolaram o paciente para administrar o choque e 2 não retornaram o ciclo de massagem após o choque (Gráfico 4). Quanto aos quesitos de checagem de pulso e administração das ventilações, considerou-se falha somente aos socorristas profissionais da área da saúde.

DISCUSSÃO

É sabido que a PCR é um evento grave e de alta morbimortalidade. O desfecho depende do atendimento precoce e adequado. Apesar disso, o que se observa é que pouco se valoriza a difusão dos conhecimentos para o correto atendimento^(1,3,4).

Neste trabalho, observou-se que apesar de a lei estadual no Paraná nº 14427/2004 que obriga os estabelecimentos, com fluxo diário maior que 2000 pessoas, possuírem um DEA disponível e de fácil acesso, uma década depois muitos locais não estão preparados ainda para atender essa normativa. A aplicabilidade dessa norma também se mostra deficiente. Uma das dificuldades para isso é que a determinação é bastante inespecífica. Nem mesmo os órgãos públicos tem um controle de quantos e quais são os locais de grande fluxo na cidade e conseqüentemente em onde devem realizar a fiscalização.

Os pesquisadores encontraram grande resistência por parte dos estabelecimentos em aderirem ao estudo. Dos 40 locais visitados, somente 28 aceitaram fazer parte desta pesquisa. Essa situação ficou evidente principalmente nas escolas, já que das 9 visitadas somente 2 assentiram em ser entrevistadas. Aventa-se a hipótese de que ou estes locais não possuíam dispositivo para reverter uma PCR ou ainda não queriam demonstrar uma possível deficiência durante a simulação de atendimento.

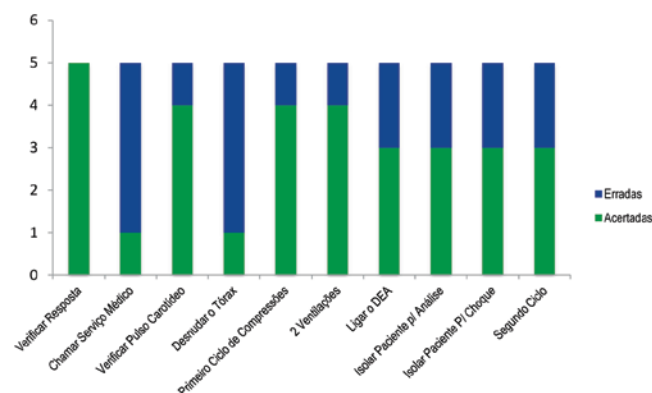


Gráfico 4. Desempenho nas questões da prova.

Dos 28 participantes da pesquisa, somente 13 apresentavam o DEA conforme previsto pela lei. Este dado é muito preocupante já que o atendimento precoce da parada cardíaca assim como o uso do desfibrilador são medidas essenciais para garantir o aumento da sobrevivência dos pacientes. Isso fica bem evidente no estudo de Page *et al.* (2000) que demonstrou uma sobrevivência maior que 50% nos pacientes que passaram por uma reversão precoce da fibrilação ventricular⁽¹²⁾.

Todos os dispositivos estavam em um local visível e de fácil acesso. Os responsáveis pelos locais também declararam que esses eram revisados conforme instruções do fabricante. Contudo, ao serem indagados quanto a periodicidade da revisão, seis deles não sabiam informar o intervalo em que isto é feito. Não há como inferir assim que esta é realizada no prazo de uma vez por ano como é recomendado pela AHA.

Embora todos os locais, que possuíam DEA, tenham declarado ter pelo menos um socorrista apto e presente no momento e em todo o período de funcionamento, apenas 5 dos locais pesquisados aceitaram se submeter a identificação do desempenho. Essa recusa em realizar a simulação de atendimento da PCR prejudicou o resultado geral da pesquisa.

Quanto a ocupação dos socorristas, o que se observou é que a maioria deles ainda atua na área da saúde apesar de o objetivo de se ter um desfibrilador automático é que qualquer pessoa seja capaz de prestar o atendimento inicial à alguém em situação de parada.

Grandes centros já avançaram muito no que tange a conscientização da importância do aprendizado da população geral para prestar esse tipo de assistência. No aeroporto de Chicago, por exemplo, os desfibriladores estão distribuídos nos terminais de modo que, em qualquer ponto que se esteja no aeroporto, é possível encontrar um DEA caminhando-se por 60-90 segundos. O que se percebeu analisando os números de atendimento nesse local é que a maioria dos socorristas eram leigos que transitavam normalmente pelo aeroporto. Como medida de instrução o local contava com vídeos e panfletos explicativos. Das 21 paradas ocorridas durante o período em que se realizou a pesquisa no aeroporto (1 junho de 1999 até 31 de maio de 2001), 18 delas foram atendidas pelos transeuntes corretamente, mostrando que é possível aumentar a efetividade do socorro às vítimas com uma instrução simples e a distribuição ampla de dispositivos⁽¹²⁾.

Como já exposto durante o desenvolvimento da presente pesquisa em Curitiba-PR apenas 5 estabelecimentos participaram da identificação de desempenho. Sendo que 2/5 dos avaliados cumpriu menos de 30% dos principais quesitos da atividade prática, como por exemplo chamar ajuda após se certificar que estava diante de um paciente em parada e/ou retomar a massagem após o choque. Isso demonstra que apesar de se supor um conhecimento teórico prévio, quando o socorrista foi submetido a uma situação de estresse não conseguiu executar as medidas que possivelmente salvariam a vida da vítima.

Quando se tece um contraponto entre os tipos de locais avaliados na prática o que se percebe é que o socorrista do único mercado que participou da avaliação, teoricamente um socorrista leigo, obteve uma nota satisfatória demonstrando habilidade no atendimento. Já quando se compara os atendimentos entre os 4 shoppings avaliados as notas são bastante divergentes. Dois

deles conduziram o caso clínico de maneira adequada alcançando uma média de aproximadamente 8,5. Por outro lado, os outros dois socorristas não realizaram um atendimento de qualidade, atingindo uma média de apenas 2,5. Um deles, por exemplo, não atingiu requisitos mínimos esperados como chamar ajuda e saber manusear o DEA.

CONCLUSÃO

Observou-se neste estudo que apesar da importância de se conduzir adequadamente e precocemente uma PCR já estar consolidada e bastante difundida, ainda há resistência em se adequar às leis que tem como objetivo preservar a vida das pessoas. A maioria dos locais pesquisados não tinham DEA ou ainda não tinham indivíduos capacitados para atender com total eficácia essa situação de emergência. Esse fato é bastante preocupante porque em locais de grande circulação, como os pesquisados neste estudo, grandes são as chances de se ter uma vítima em PCR e o não atendimento adequado prejudica sobremaneira as chances de sobrevivida.

Dessa forma, esse estudo demonstrou que são necessários maiores investimentos e melhor fiscalização para que os estabelecimentos se adéquem à legislação e assim proporcionem um atendimento adequado e qualificado à população.

Informamos que o presente estudo não recebeu apoio financeiro, todo o capital utilizado durante o estudo foi despendido pelos próprios autores da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Pazin-Filho A, Santos JC, Castro RB, Bueno CD, Schmidt A. Parada cardiorrespiratória (PCR). *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36(2/4):163-78.
2. Wilson BH, Severance HW, Raney MP, Pressley JC, McKinnis RA, Hindman MC, et al. Out-of-hospital management of cardiac arrest by basic emergency medical technicians. *Am J Cardiol*. 1984; 53(1):68-70.
3. Cruz Filho FE, Vanheusden LM. Parada cardio-respiratória fora do hospital: a desfibrilação precoce aumenta os índices de sobreviventes. *Rev SOCERJ*. 1997;10(2):63-8.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101 (2 Supl 3):1-221.
5. Costa MP, Miyadahira AM. Desfibriladores externos automáticos (DEA) no atendimento pré-hospitalar e acesso público à desfibrilação: uma necessidade real. *Mundo Saúde*. 2008;32(1):8-15.
6. Vanheusden LM, Santoro DC, Szpilman D, Batista CO, Correia LF, Cruz Filho FE. Conceito fase-dependente na ressuscitação cardiopulmonar. *Rev SOCERJ*. 2007;20(1):60-4.
7. Semensato G, Zimerman L, Rohde LE. Avaliação inicial do serviço de atendimento móvel de urgência na cidade de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):196-204.
8. Alves PM, Freitas EJ, Mathias HA, Motta AE, Silva RC, Muller M, et al. Uso de desfibriladores externos automáticos em empresa aérea brasileira. Experiência de um ano. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76(4):305-14.
9. England H, Hoffman C, Hodgman T, Singh S, Homoud M, Weinstock J, et al. Effectiveness of automated external defibrillators in high schools in greater Boston. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1484-6.
10. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1206-9. Comment in: See comment in PubMed Commons below *N Engl J Med*. 2001;344(10):771-2; author reply 772-3; *N Engl J Med*. 2001;344(10):771; author reply 772-3. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1259-60.
11. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, Zalenski R, Becker LB, Schron EB, Proschan M; Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351(7):637-46. Comment in: *ACP J Club*. 2005;142(1):2; *Evid Based Nurs*. 2005;8(2):50; *N Engl J Med*. 2004;351(7):632-4.
12. Page RL, Joglar JA, Kowal RC, Zagrodzky JD, Nelson LL, Ramaswamy K, et al. Use of automated external defibrillators by a US airline. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1210-6. Comment in: *N Engl J Med*. 2001;344(10):772; author reply 772-3; *N Engl J Med*. 2000;343(17):1259-60.
13. Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardio pulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation*. 2001; 51(2):113-22.
14. Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Lei nº 14427 – de 07 de julho de 2004. Obriga, conforme específica, sejam mantidos aparelhos desfibriladores em eventos de grande concentração de pessoas. *Diário Oficial do Estado No 6746 de 08/06/2004*. [citado em 2013 Ago 6]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Legislacao/Estadual_Leis/Lei_Estadual_n_14_427_de_07_de_julho_de_2004.pdf.

Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva

Prevalence of hospital infection with the bacteria klebsiella in an Intensive Care Unit

Thaíssa Daulis Gonçalves da Silva Perna¹, Mariane Araújo Puiatti¹, Driss Hallabi Perna¹, Nayara Maria Martins Pereira¹, Maíra Gouvêa Couri¹, Cristiane Marcos Dias Ferreira^{1,2}

Recebido da Universidade Federal de Juiz de Fora.

RESUMO

Este estudo objetivou determinar a prevalência de infecção hospitalar pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* na Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital público de ensino, Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus no período de 2012 a 2013. **MÉTODOS:** O estudo é descritivo transversal do tipo retrospectivo com análise de prontuários médicos e resultados das hemoculturas, uroculturas, lavado traqueal e swabs dos pacientes internados nesse setor incluindo exames realizados no período acima citado, com amostragem de 34 casos confirmados de infecção hospitalar (IH) por *Klebsiella pneumoniae* e processados pelo *Software* SPSS. **RESULTADOS:** A distribuição de frequência de pacientes em tratamento intensivo no período estudado compreendeu a população de 193 indivíduos, sendo que 17,09% desenvolveram infecção hospitalar pela bactéria acima citada. **CONCLUSÃO:** concordamos que os números obtidos neste estudo condizem com os demais hospitais de ensino, o que não significa que é um parâmetro que não pode ser mudado, pelo contrário, com esta análise pretendemos implantar medidas eficazes de controle de contaminação assim como ações educativas para os demais profissionais da saúde (acadêmicos e residentes principalmente) no nosso hospital, minimizando os desfechos ruins.

Descritores: Unidades de terapia intensiva; Infecção hospitalar/epidemiologia; Infecção hospitalar/prevenção & controle; Hospitais de ensino; *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT

This study aimed to determine the prevalence of nosocomial infection by the bacterium *Klebsiella pneumoniae* in adult intensive care unit of a public teaching hospital, Hospital and Maternity Therezinha of Jesus in the period 2012-2013. **METHODS:** The study is a retrospective cross-sectional with analysis of medical records and results of blood cultures, urine, tracheal aspirates and swabs of hospitalized patients in this sector including examinations performed above mentioned period, with sampling of 34 confirmed cases of *Klebsiella pneumoniae* IH and processed by SPSS software. **RESULTS:** The frequency distribution of patients in intensive care during the study period comprised the population of 193 individuals, and 17.09% developed nosocomial infection by the bacteria mentioned above. **CONCLUSION:** We agree that the figures obtained in this study are consistent with other teaching hospitals, which means that it is not a parameter that can not be changed, however, with this analysis we intend to implement effective measures to control contamination as well as educational activities for other health professionals (mainly academics and residents) in our hospital, minimizing poor outcomes.

Keywords: Intensive care units; Cross infection/epidemiology; Cross infection/prevention & control; Hospitals, teaching; *Klebsiella pneumoniae*

INTRODUÇÃO

Pacientes internados em instituições de saúde estão expostos a uma ampla variedade de microorganismos patogênicos, principalmente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde o uso de antimicrobianos potentes e de largo espectro é a regra e os procedimentos invasivos é rotina⁽¹⁾. As Infecções em Serviços de Saúde (ISS) são consideradas um problema de saúde pública, causando impacto na morbidade e mortalidade, no tempo de internação e nos custos com procedimentos diagnósticos e terapêuticos⁽²⁾.

A tecnologia aplicada à assistência hospitalar em UTI viabiliza o prolongamento da sobrevivência do paciente em situações muito adversas. Este fenômeno é altamente positivo por um lado, por outro, é um dos fatores determinantes do aumento do risco de infecção hospitalar (IH) em pacientes críticos. As ISS são consideradas mais graves na UTI, em que são atendidos pa-

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, SUPREMA, Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 28/05/2014 – Data de aceite: 21/05/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Thaíssa Daulis Gonçalves da Silva Perna
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Alameda Salvaterra, 200 – Bairro Salvaterra
CEP: 36033-003 – Juiz de Fora, MG, Brasil
Tel.: (61) 9655-0203 – E-mail: thaissadaulis@hotmail.com

cientes dependentes de suporte intensivo de vida. Estas infecções estão associadas à gravidade clínica dos pacientes, realização de procedimentos invasivos (cateter venoso central, sonda vesical de demora e ventilação mecânica), ao uso de imunossuppressores, ao maior período de internação, à colonização por microrganismos resistentes, à prescrição de antimicrobianos e ao próprio ambiente, que favorece a seleção natural de microrganismos^(2,3).

Os pacientes internados em UTIs abrangem um pequeno subgrupo dos pacientes hospitalizados, representando apenas de 5 a 10% do total, mas apresentam risco médio de infecção de 5 a 10 vezes maior do que outros setores, com taxa de mortalidade que varia de 10 a 80%, de acordo com o perfil do paciente internado^(1,2,4).

Os índices de infecção permanecem elevados no Brasil, onde a maior incidência ocorre em hospitais de ensino ou universitários quando em comparação a outros hospitais, devido à variedade de doenças, à realização de procedimentos de alta complexidade, aos longos períodos de internação e ao contato de pacientes com diversos profissionais da saúde, incluindo-se estudantes⁽²⁾.

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo gram-negativo que faz parte da flora intestinal normal, e sua virulência está associada à presença de uma cápsula polissacarídica, sistema de captação de ferro, fenótipo mucóide e lipopolissarídeo tóxico. Podem sobreviver por muito tempo na pele e em ambientes secos, como superfícies hospitalares. Segundo dados de programas internacionais de vigilância no Brasil, a prevalência de isolamento de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL do termo em inglês: *extended-spectrum B-lactamase*) é de aproximadamente 50%. Esta espécie é um importante patógeno hospitalar, com potencial para causar morbidade e mortalidade severa. É um oportunista isolado predominantemente de indivíduos hospitalizados, imunodeprimidos e que possuem doenças de base como diabetes mellitus ou obstrução pulmonar crônica⁽⁵⁾. Os resultados das infecções por este patógeno possibilitam o conhecimento da UTI com relação à ocorrência de infecções, aos fatores de risco e às medidas necessárias para a prevenção destas, também podendo auxiliar os profissionais de saúde que trabalham neste setor quanto à transmissão e prevenção da disseminação de microrganismos⁽²⁾.

Diante do exposto, esta pesquisa teve como objetivo de estudo a prevalência de IH pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* na Unidade de Terapia Intensiva adulto no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, situada na cidade de Juiz de Fora – Minas Gerais.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo transversal do tipo retrospectivo, onde foram revisado e coletado prontuários de todos os pacientes internados na UTI adulto no período de 01/02/2012 a 01/02/2013, onde se realizou uma busca ativa de casos de IH através da avaliação da evolução clínica do paciente do uso de antibióticos ou fármacos vasoativos, da presença de exames complementares e procedimentos invasivos. Foram identificados 34 prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção causada

pela bactéria do gênero *Klebsiella pneumoniae*, atendidos e cadastrados, independente do sexo, idade ou etnia, no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus na cidade de Juiz de Fora - Minas Gerais no período de Fevereiro de 2012 a Fevereiro de 2013. O levantamento de dados foi realizado pelo Sistema de Arquivos Médicos e auxiliado pela Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH), a fim de identificar a prevalência das infecções nosocomiais para fins de futura profilaxia e tratamento eficaz, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Dos pacientes considerados elegíveis, foram analisados 193 prontuários, número de internações na unidade intensiva adulto no período acima descrito, e encontrado 34 prontuários confirmando infecção nosocomial pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* por 44 culturas positivas e evolução infecciosa posterior. Para a análise dos dados foi utilizado o software SPSS, versão 9.0. Na análise estatística foram utilizadas medidas simples como: distribuição de frequências e percentuais. Os dados mais significativos foram apresentados em tabelas. Por se tratar de um estudo descritivo, os resultados foram expressos em números absolutos e em porcentagem.

RESULTADOS

A distribuição de frequência de pacientes em tratamento intensivo no período estudado compreendeu a população de 193 indivíduos, sendo que 17,09% desenvolveram infecção hospitalar por *Klebsiella pneumoniae*. Dentre estes, 34,09% foram de lavado traqueal; 29,55% de hemoculturas; 18,18% uroculturas; 11,36% ponta de cateter venoso central; 4,55% ferida operatória, e 2,27% swab de região cervical.

Com relação ao período da ocorrência das infecções, estão dispostos, no gráfico 1, os dados referentes ao número absoluto de pacientes e sua porcentagem, que desenvolveram estas infecções em cada mês do anos de 2012 e 2013. Os meses que obtiveram maior incidência de IH foram: Fevereiro e Março/2012 (Figura 1).

Em persistência do alto número de infecções, verificamos na tabela 1 a ocorrência de 34 pacientes contaminados pelo patógeno em questão na unidade em estudo. Dentre as infecções notificadas, identificou-se a superioridade dos casos de infecção

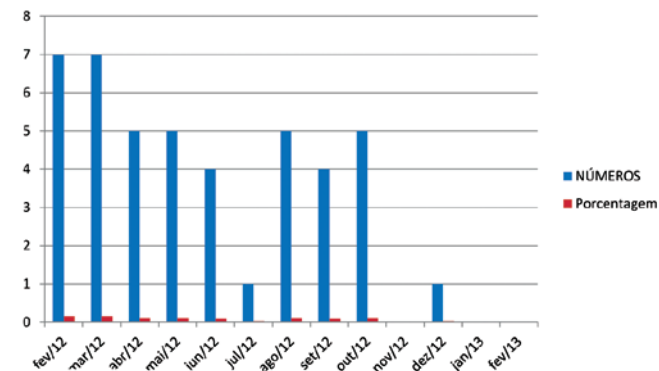


Figura 1. Distribuição das infecções em UTI pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* por meses durante o ano 2012 a 2013, no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora, Minas Gerais.

respiratória, com 34,11% (15 pacientes), 29,54% (13 pacientes) de casos registrados de infecção da corrente sanguínea e 18,18% (8 pacientes) de infecção do trato urinário (ITU) (Tabela 1).

Quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, podemos afirmar que a porcentagem de sensibilidades aos antibióticos neste hospital ainda é significativa, se comparada com alguns estudos nacionais em hospitais de média e alta complexidade (Tabela 2).

Ainda foi verificado 25 óbitos dos 34 pacientes infectados, correspondendo a 73,53% de mortalidade dos pacientes, tendo estes contaminação isolada por *Klebsiella* ou não. No entanto, isso não significa que os óbitos resultantes em estudo foram causadas pela *Klebsiella pneumoniae* isoladamente, somente que as colonizações foram em muitos casos associadas à presença dos mesmos ou de outros microrganismos nas infecções desenvolvidas.

Podemos concluir que a taxa de prevalência de IH pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* nesta UTI em estudo, foi de 17,09%. Observando que 34% (15 dos 34 pacientes infectados) representavam infecção respiratória, 29,54% (13/34) foram devido infecção da corrente sanguínea e 18,18% (8/34) de infecção do trato urinário. Comparando com demais estudos realizados em UTIs do Brasil, as taxas de contaminação e posterior infecção por *Klebsiella* se encontram na mesma faixa que o hospital e Maternidade Therezinha de Jesus.

Como desfecho dos pacientes acompanhados no presente estudo, registrou-se uma taxa de mortalidade de 75,53% e verificou-se que 34,09% dos pacientes que evoluíram ao óbito tiveram um diagnóstico de infecção respiratória. Sabe-se que a mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva geralmente é elevada, sendo registradas taxas que variam de 9% a 38%, dependendo do tipo de unidade de terapia intensiva, do perfil dos pacientes atendidos, principalmente relacionado à severidade clínica destes, mas em perfil epidemiológico, o número obtido nesta pesquisa é significativamente alto, exigindo medidas imediatas para este controle.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo de prevalência de *Klebsiella pneumoniae* realizado em um hospital público e de ensino alerta para

Tabela 1. Distribuição das topografias das infecções por *Klebsiella pneumoniae* em UTI de adultos, durante 2012 e 2013, no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora, Minas Gerais

Topografia	Número	%
Respiratória/ lavado traqueal	15	34,09
Sistêmica (hemocultura)	13	29,55
Urinária	8	18,18
Ponta de cateter venoso central	5	11,36
Ferida operatória	2	4,55
Swab de região cervical	1	2,27
Total	44	100

cuidados no processo de cuidar pelos profissionais da saúde, incluindo procedimentos realizados durante a assistência requerida pelo paciente. Verifica-se que a prevalência de infecção por *Klebsiella pneumoniae* é um problema grave e atenta para uma transformação das taxas encontradas em uma medida indireta da qualidade da assistência que está se prestando ao usuário deste

Tabela 2. Sensibilidade da bactéria na UTI adulto

Antibiótico	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Número	%
Amicacina	21	44%
Ampicilina	0	0%
Amox/Ac.Clav	1	2,27%
Amp/Subactam	6	13,64%
Azitromicina	0	0%
Aztreonan	15	34,10%
Cefalotina	8	18,18%
Cefazolina	0	0%
Cefepime	20	45,45%
Cefoxitina	17	38,64%
Ceftazidima	13	29,55%
Ceftriaxona	9	20,45%
Ciprofloxacina	11	25%
Clindamicina	0	0%
Cloranfenicol	0	0%
Estreptomina	0	0%
Eritromicina	0	0%
Ertapenem	2	4,55%
Gentamicina	24	54,55%
Imipenem	36	81,81%
Levofloxacina	4	9,10%
Meropenem	20	45,45%
Nitrofurantoína	1	2,27%
Norfloxacina	1	2,27%
Ofloxacina	0	0%
Oxacilina	0	0%
Penicilina G	0	0%
Piper./Tazobac	7	15,90%
Polimixina B	3	6,82%
Rifampicina	0	0%
Sulfazotrim	9	20,45%
Teicoplanina	0	0%
Tetraciclina	0	0%
Tobramicina	0	0%
Vancomicina	0	0%

serviço de saúde⁽¹⁾. Alguns autores⁽⁶⁾ relatam que os dados sobre IH no Brasil são pouco divulgados e é de extrema importância que cada instituição defina sua situação em termos de microbiota hospitalar e a ocorrência de infecção. Estudos relacionados ao assunto ainda permanecem restritos, alguns dos quais, por questões de ordem ética, nem mesmo citam o nome da instituição⁽⁷⁾.

Atualmente, a infecção bacteriana se configura em um grande problema de saúde pública e é responsável pelo aumento significativo na morbidade e na mortalidade dos pacientes, que admitidos em UTI, estão sujeitos a riscos de 5 a 10 vezes maior vulnerabilidade intrínseca à infecção e são frequentemente expostos a fatores de risco tais como procedimentos invasivos, cirurgias complexas, drogas imunossupressoras, antimicrobianos, drogas vasoativas e as interações com a equipe de saúde e os fômites^(1,8). A resistência da *Klebsiella pneumoniae* produtora de Beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL), classe de enzimas que conferem resistência a todas as cefalosporinas, tem causado preocupação nos serviços de terapia intensiva. Porém, a maioria das *Klebsiella pneumoniae*, apresenta a beta lactamase SHV-1. A *Klebsiella pneumoniae* oxytoca, apresenta a enzima tipo K1. No entanto, a enzima K1 possui uma atividade mais ampla em relação à SHV1, e 20% das *Klebsiella pneumoniae* oxytoca, mutantes, hiperproduzem essa beta-lactamase e são resistente à todas as penicilinas, cefotaxina, ceftriaxon, astreonan, mas não são resistentes aos carbapênicos (imipenem), pois apresentam maior estabilidade. Sendo assim, a *Klebsiella* apresenta casos de infecção e demonstra resistência a alguns antimicrobianos padronizados portanto necessita de vigilância por parte da CCIH do hospital⁽¹⁾. A resistência apresentada por essa bactéria a antimicrobianos nos últimos anos se tornou um problema de saúde pública e preocupação em todos os campos da saúde. Notícias sobre mortes provocadas pela bactéria *Klebsiella pneumoniae*, produtora da enzima carbapenemase (KPC do termo em inglês: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), provocaram alarde em várias partes do Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Distrito Federal foram feitas 187 notificações de infecção no ano de 2010, sendo registrados 18 óbitos. Em São Paulo, o Hospital das Clínicas registrou 70 casos desde 2008⁽⁹⁾.

Questões relacionadas com as dificuldades associadas à identificação de patógenos e controle de infecção foram identificados como os principais obstáculos para o controle de organismos multi-resistentes. A incidência crescente de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase gerou um desafio considerável para as doenças infecciosas devido a falta de opções terapêutica⁽¹⁰⁾. Segundo Moura et al.⁽¹⁾, as taxas de incidência de infecção hospitalar para pacientes internados em UTI variam, de acordo com o tipo de unidade e a população atendida, devido a gravidade da doença básica, da restrição de pacientes no leito, do uso de sedação e das alterações no nível de consciência e dos múltiplos procedimentos invasivos das vias respiratórias, em que o principal fator de risco é o uso de ventilação mecânica associado ao tempo prolongado de utilização, junto também de fatores de risco como: contaminação dos equipamentos e das soluções utilizadas na terapia ventilatória, condições favoráveis de aspiração, entre outros. Sabe-se que a infecção hospitalar é um problema de saúde pública, pois na vigência de tratamento mal-

sucedido são geradas recidivas ou pode ocorrer até a morte do paciente. Consequentemente, essa situação conduz ao aumento dos custos da terapia medicamentosa e do tempo de internação, bem como do trabalho dos profissionais da saúde, gerando mais demora no atendimento de outros pacientes⁽¹¹⁾.

O aumento da mortalidade por infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* decorre principalmente de sepse, choque séptico, infecções da corrente sanguínea e da terapia antimicrobiana inadequada. Estudos comprovam que a progressão da resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos tem causado grande preocupação desde a década de 1980 com o aparecimento da *Klebsiella pneumoniae* produtoras de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL - classe de enzimas que conferem resistência para as cefalosporinas de espectro estendido (terceira geração). O conhecimento da resistência bacteriana, bem como seus mecanismos de ocorrência e estratégias de prevenção e controle, constituem fortes fundamentos para reflexões e revisões de conduta e protocolo. Acredita-se que somente a partir de tais atitudes seja possível investir no processo de controle da disseminação dos microrganismos multirresistentes, principalmente quando se observam registros da progressiva evolução da resistência bacteriana, presente não só no contexto hospitalar, mas também no comunitário⁽¹²⁾. A resistência aos antimicrobianos em bacilos gram-negativos que causam infecções hospitalares tornou-se um achado comum em hospitais de grande porte em todo o mundo. Atualmente, uma das principais preocupações da comunidade científica internacional é o aumento da incidência de infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a vários agentes antimicrobianos, especialmente β - lactâmicos⁽¹³⁾.

Existem medidas de controles para prevenir surtos de contaminação, prevenindo a emergência de resistência e controlar a disseminação de microrganismos multiresistente em hospitais e outras instituições de saúde, seguindo o manual prático de política institucional para uso de antimicrobianos, envolvimento administrativo, sistema de monitoramento de resistência bacteriana e uso de antimicrobiano, sistema de precauções de barreira para pacientes colonizados ou infectados e avaliações das políticas implantadas. Reduzir infecções associadas aos cuidados de saúde continua a ser uma questão crítica para os médicos e gestores em hospitais e instituições de saúde em todo o mundo. Lavagem de mãos correta foi provado ser a forma mais eficaz para prevenir infecções hospitalares. Com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), a boa higiene das mãos pode reduzir o risco de transmissão de microrganismos. No entanto, é difícil examinar se o pessoal clínico em conformidade com as diretrizes em prática diária⁽¹⁴⁾.

CONCLUSÃO

Observando os resultados obtidos com a pesquisa proposta, verificamos a incidência, ainda alta, da infecção nosocomial pela bactéria *Klebsiella pneumoniae*, causando um número assustador de óbitos, porém constatou-se que a alta prevalência das infecções nos primeiros meses do estudo contribuiu para alertar os profissionais da saúde quanto à conduta em higienização e tratamento antimicrobiano, visto que o número de infecções

foi decrescendo ao longo do ano estudado. Nas UTIs os fatores como tempo de permanência prolongado, ventilação mecânica, procedimentos invasivos, idade, doenças de base e condições nutricionais, tem contribuído para a prevalência de infecções neste serviço, necessitando de uma vigilância permanente por parte da CCIH do hospital. Porém em um hospital de ensino essas taxas são maiores por haver um elevado número de diferentes indivíduos manipulando os enfermos, como residentes e acadêmicos. Assim sendo, a atuação primária de aprendizagem deve ser focada na profilaxia da contaminação, principalmente a do tipo cruzada, onde se transmite microorganismos de um leito para o outro por falta de precaução ou descuido da higienização adequada. Com tal estudo, ressaltamos a grande importância dessas ações, visto que uma vez protocolado e sistematizado um serviço de controle dessa contaminação, a taxa de prevalência deverá ser menor, reduzindo significativamente os óbitos por infecções nosocomiais.

De acordo com a revisão sistemática da literatura em bases de dados como Scielo, Cochrane e Medline, obtivemos a percepção que a unidade analisada neste estudo encontra-se concordante com a literatura no Brasil. Outros trabalhos relacionados com IH em UTIs, colocam que a infecção respiratória apresenta-se como a causa mais comum de infecção nosocomial e com alta letalidade, variando entre 33% a 71% e com relação entre caso e fatalidade podendo atingir até 75%. Existe também tendência de crescimento na resistência aos antimicrobianos, o que evidencia a necessidade da cultura e antibiograma precoces para conter o rápido alastramento desta bactéria tão forte.

Em resumo, concordamos que os números obtidos neste estudo condizem com os demais hospitais de ensino, o que não significa que é um parâmetro que não pode ser mudado, pelo contrário, com esta análise pretendemos implantar medidas eficazes de controle de contaminação assim como ações educativas para os demais profissionais da saúde (acadêmicos e residentes principalmente) no nosso hospital, minimizando os desfechos ruins.

REFERÊNCIAS

1. Moura ME, Campelo SM, Brito FC, Batista OM, Araújo TM, Oliveira AD. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(4):416-21.
2. Barros LM, Bento JN, Caetano JA, Moreira RA, Pereira FG, Frota NM, et al. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012;33(3):429-35.
3. Pereira MS, Prado MA, Sousa JP, Tipple AF, Souza AC. Controle de infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva: desafios e perspectivas. *Rev Eletr Enf.* [Internet]. 2000[citado 2014 Jun 21];2(1). Disponível: http://www.fen.ufg.br/revista/revista2_1/IH.html
4. Cândido RB, Souza WA, Podesta MH, Rocha JR, Siqueira VM, Souza WC, et al. Avaliação das infecções hospitalares em pacientes críticos em um Centro de Terapia Intensiva. *Rev Univ Vale do Rio Verde.* 2012;10 (2):148-63.
5. Scarpate EC, Cossatis JJ. A presença da *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Amb.* 2009;4(1):1-11.
6. Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(3):342-7.
7. Hoefel HH. O controle de infecções e o ensino. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2012;2(2):38-40.
8. Millan LS, Benedette CE, Maximo LZ, Almeida PC, Gomes DS, Gemperli R, et al. Infecções de corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em UTI de tratamento de queimados: experiência de 4 anos. *Rev Bras Cir Plást* 2012;27(3):374-8.
9. Agência Nacional de Vigilância Epidemiológica. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde [Internet]. Brasília: ANVISA; 2007. [citado 2014 Jun 21]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/microbiologia/introducao.pdf>
10. Garbati MA, Godhair AI. The growing resistance of *Klebsiella pneumoniae*: the need to expand our antibiograma: case report and review of the literature. *Afr J Infect Dis.* 2013;7(1):8-10.
11. Meyer G, Picoli SU. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(1):24-31.
12. Oliveira CB, Dantas VC, Mota Neto R, Azevedo PR, Melo MC. Frequência e perfil de resistência de *Klebsiella* spp. em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(6):589-94.
13. González AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Moreno M. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(4):374-80.
14. Chen KH, Chen LR, Wang YK. Contamination of medical charts: an important source of potential infection in hospitals. *Plos One.* 2014;9(2):e78512.

Disceratose congênita - relato de caso e revisão de literatura

Dyskeratosis congenita - case report and literature review

Antonio Carlos de Souza Corrêa¹, João Carlos Pina Saraiva Filho¹, Victor de Bulhões Uliana Sechin¹, André dos Santos Brandão¹, Maria do Socorro de Oliveira Cardoso²

Recebido da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

RESUMO

A Disceratose Congênita (DC) é uma síndrome hereditária rara que exibe marcada heterogeneidade clínica e genética, constituindo-se em anormalidades cutaneomucosas, falência medular e predisposição ao câncer. Esta é caracterizada pela tríade de pigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal e leucoplasia em mucosas. Alterações dentárias, gastrintestinais, geniturinárias, neurológicas, oftalmológicas, pulmonares e esqueléticas associadas têm sido relatadas. A falência medular é a principal causa de morte precoce e também é descrita predisposição para doenças malignas. Afeta principalmente homens e, reconhecem-se formas recessivas ligadas ao X, autossômicas dominantes e recessivas. Relata-se o caso de um paciente de 40 anos, sexo masculino, que há 7 evolui com quadro de anemia e necessidades transfusionais (sanguíneas). Investigadas causas hemofílica e carencial sem êxito. Mielograma com normocelularidade das linhagens; solicitada biópsia de medula óssea por suspeita de Disceratose Congênita, tendo em vista sintomatologia com presença da tríade da Disceratose Congênita: leucoplasia mucosa, distrofia ungueal, e áreas de hiperpigmentação reticular. Paciente progride sob acompanhamento no serviço hematológico do Hemocentro do Pará. Em função da raridade da doença, pouco mais de 500 casos relatados no mundo, da dificuldade de se chegar ao seu diagnóstico, e de sua gravidade, é de fundamental importância a difusão do conhecimento e ratifica-se a necessidade do acompanhamento médico multidisciplinar, de modo a permitir diagnóstico e tratamento precoce das possíveis complicações.

Descritores: Disceratose congênita/diagnóstico; Disceratose congênita/imunologia; Disceratose congênita/terapia; Diagnóstico diferencial; Humanos; Masculino; Adulto; Relatos de casos

1. Discente de Medicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil.

2. Médica Hematologista da Fundação Hemocentro do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 20/06/2011 – Data de aceite: 15/09/2011

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

João Carlos Pina Saraiva Filho

Rua dos Caripunas, 3459

CEP: 66063-040 – Belém, PA, Brasil

Tel.: (91) 8413-1570 – E-mail: jsaraiva@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ABSTRACT

Dyskeratosis Congenita (DC) is a rare hereditary syndrome that shows marked clinical and genetic heterogeneity, like mucocutaneous abnormalities, bone marrow failure and predisposition to cancer. Dyskeratosis congenita triad is: abnormal skin pigmentation, nail dystrophy and mucosal leukoplakia. Dental, gastrointestinal, genitourinary, neurological, ophthalmic, pulmonary and skeletal disorders have been reported. The leading cause of early death and an additional predisposition to malignancy is bone marrow failure. Dyskeratosis congenita mainly affects men and recessive X-linked, autosomal dominant and recessive forms are recognized. We report the case of a 40-year-old male, 7 years evolving symptoms of anemia and transfusion requirements. Unsuccessfully research by deficiency causes and hemophilia were done. Normal cellular lineages myelogram. Patient progresses under supervision of Hemocenter of Pará (HEMOPA). Depending on the rarity of the disease, little more than 500 cases reported worldwide, the difficulty of arriving at a diagnosis, and its severity, is crucial to spreading knowledge and it confirms the need for a multidisciplinary approach, the to enable early diagnosis and treatment of possible complications.

Keywords: Dyskeratosis congenita/diagnosis; Dyskeratosis congenita/immunology; Dyskeratosis congenita/therapy; Diagnosis, differential; Humans; Male; Adult; Case reports.

INTRODUÇÃO

A Disceratose Congênita (DC) é uma síndrome hereditária rara que exibe marcada heterogeneidade clínica e genética,⁽¹⁾ constituindo-se em anormalidades cutaneomucosas, falência medular (com evolução para anemia aplásica) e predisposição ao câncer⁽²⁾. A clínica da DC clássica se apresenta pela tríade: distrofia ungueal, pigmentação reticular difusa, e leucoplasia de mucosas^(1,3).

Descrita pela primeira vez em 1910⁽⁴⁾ e depois em 1926,⁽⁵⁾ caracteriza-se por uma doença cujas alterações, ausentes ao nascimento, evoluem progressivamente com o decorrer dos anos, com a idade de aparecimento dos sinais e sintomas variando em função do grupo genético do paciente⁽⁶⁾ herança recessiva ligada ao X ou autossômica dominante ou recessiva. A pigmentação cutânea e a distrofia ungueal manifestam-se tipicamente durante a primeira década de vida, enquanto a leucoplasia, mais comumente na segunda⁽⁷⁻⁹⁾.

Existem pouco mais de 500 casos de DC relatados na literatura de 1910 a 2008 e mais alguns 50 casos em estudos de coorte, sobre disceratose, organizados pelo *National Cancer Institute* (NCI - USA) de 2002 a 2007,⁽¹⁰⁾ configurando esta como uma

síndrome rara que requer atenção pela fraca ocorrência e relevante sintomatologia conforme exibido neste relato de caso.

O objetivo é descrever um caso raro de disceratose congênita, apresentando todos os aspectos clínicos observados e todos os exames que puderam ser realizados, e discutir suas implicações com informações descritas na literatura vigente.

RELATO DE CASO

O estudo de relato de caso teve realização a partir das informações obtidas nos prontuários do Hemocentro do Estado do Pará e artigos científicos oriundos da base PUBMED, com extensão abrangente das datas de publicação pela raridade do caso. Os achados clínicos e laboratoriais foram discutidos com a literatura e expostos os mecanismos patogênicos para o desenvolvimento da doença.

W.S.M.V., masculino, 40 anos de idade, faioderma; solteiro e sem filhos; natural e residente de Belém. Compareceu ao serviço de Hematologia do Hemocentro do Pará (HEMOPA) com quadro de anemia e astenia a esclarecer.

Evolui há aproximadamente 7 anos, sem diagnóstico em outros serviços, com quadro de anemia e necessidades transfusionais regulares de intervalo semestrais e atualmente a cada 3-4 meses, concorrendo com crises que se pronunciam por astenia, sonolência, mialgias - especialmente em região dos gastrocnêmios (bilateral) - e fadiga intensa, culminando em desaceleração no ritmo das atividades realizadas. Permanece assintomático entre as crises. Sem histórico familiar de doença Hematológica e/ou Dermatológica. Sem comorbidades, nega uso de drogas (lícitas ou ilícitas).

Ao exame físico paciente apresenta-se consciente e orientado em tempo e espaço, acianótico, afebril, anictérico, mucosas hipocoradas durante crises assim como taquipneia e taquicardia, ausência de linfonodomegalias, baixa estatura e dolicocefalia. Semiologia cardíaca e pulmonar normais.

Ao exame dermatológico nota-se hiperkeratose palmar e calvície precoce, assim como leucoplasia mucosa, distrofia ungueal em quirodáctilos e pododáctilos, e áreas de hiperpigmentação reticular em região cervical e face (Figura 1).

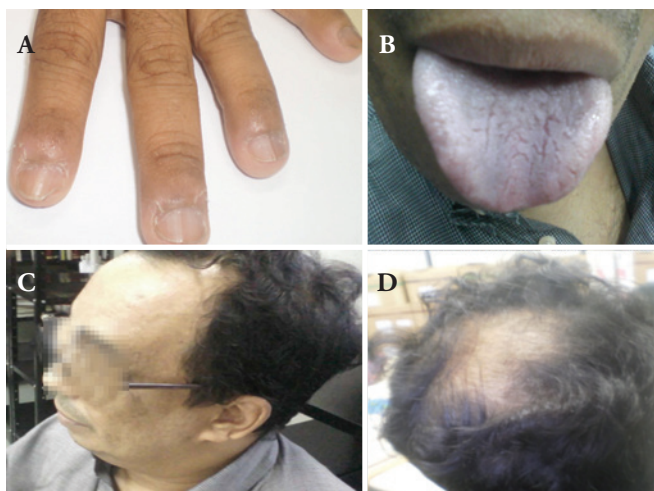


Figura 1. Alterações ao exame físico. (A) Distrofia Ungueal. (B) Leucoplasia mucosa. (C) Hiperpigmentação facial e Dolicocefalia. (D) Calvície Precoce.

Durante o curso clínico, foram investigadas causa hemofílica e carêncial, ambas sem êxito. Hemogramas realizados exibindo anemia grave (Hb <6mg/dL durante crises) com hipocromia (++/++++), macrocitose(+/++++) e anisocitose(+/++++). Paciente foi submetido à mielograma, resultando no achado de normocelularidade das linhagens. Solicitada biópsia de medula óssea por suspeita de DC, tendo em vista a presença dos três componentes da tríade da doença: leucoplasia mucosa, distrofia ungueal, e áreas de hiperpigmentação reticular em região cervical e face. Testes sorológicos de rotina foram realizados para exclusão de outras possíveis patologias (HIV, HTLV 1 e 2, Hepatites B e C, VDRL (em inglês *Veneral Disease Research Laboratory*), Chagas e Sorologia para Parvovírus B19 negativas) sendo descartados pelos inúmeros resultados negativos. THS (em inglês *Hormonal Therapy of Substitution*), T3 e T4 dentro dos limites de normalidade, desidrogenase láctica (DHL) elevada, Enzimas hepáticas TGO e TGP normais.

A biópsia de medula óssea foi inconclusiva por escassez de tecido mielóide, sendo esta repetida, e constando novo resultado inconclusivo, pelas mesmas causas. Também realizada biologia molecular para tipificação do HLA (em inglês *human leukocyte antigen*) do paciente de seus irmãos, visando um possível transplante de medula óssea futuro. Evidenciou-se a compatibilidade com irmão mais novo.

Levando em consideração os aspectos clínicos do paciente, este foi classificado, em 2009, como um portador de DC e permanece sendo acompanhado pelo serviço de atendimento hematológico do Hemocentro do Pará (HEMOPA).

Paciente vem recebendo medicação sintomática e suporte, bem como complexos vitamínicos, ácido fólico, transfusões quando necessárias. Realizou, por duas vezes, Eritropoetina Humana 2000U, 3 doses, EV.

DISCUSSÃO

A DC é uma das síndromes hereditárias que culminam com a falência da medula óssea. As outras síndromes nesta família de patologias incluem a anemia de Fanconi, a anemia de Diamond-Blackfan, a síndrome de Shwachman-Diamond, Neutropenia Congênita Grave e Trombocitopenia Amegacariocítica. Todas estas síndromes têm um risco aumentado de leucemia mielóide aguda (LMA) e tanto a anemia de Falconi, Disceratose Congênita, e anemia de Diamond-Blackfan parecem apresentar grande risco quanto ao aparecimento de tumores sólidos⁽¹¹⁾.

O estudo realizado por Goldman et al.,⁽¹²⁾ sugere que a falência medular na DC é causada por uma redução na capacidade das células-tronco hematopoiéticas em sustentar seus números devido à insuficiência dos telômeros; em vez de um defeito qualitativo na capacidade dos descendentes de linhagens específicas (neste caso: a restrição) ao executar programas de diferenciação normal.

Aproximadamente 50% dos pacientes portadores de Disceratose Congênita possuem uma mutação em pelo menos um dos seis genes que regulam a função da telomerase, como por exemplo, o caso da DKC1, um gene associado à Disceratose congênita ligado ao X⁽¹³⁾. A disfunção desta enzima leva a um acentuado encurtamento dos telômeros^(14,15).

Na DC, a ligação entre as alterações hematológicas e alterações muco cutâneas é puramente de desenvolvimento, com defeitos no tecido epidérmico, sugerindo um defeito na mesoderme e ectoderma primitivo. Como as células hematopoiéticas, células do estroma da medula, as células endoteliais e derme originam-se da mesoderme primitiva é fácil ver como as mutações que afetam as células primitivas podem levar a dois aspectos diferentes em uma mesma doença⁽²⁾.

Estudos como o de Gourronc et al.,⁽¹⁶⁾ mostram que os queratinócitos de indivíduos portadores de DC possuem telômeros mais curtos e, além disso, tempo de vida reduzido e defeitos mensurável na capacidade de formação de colônias e de migração. Quanto às alterações imunológicas já descritas (na DC ligada ao X), estas incluem hipogamaglobulinemia (destaque aos níveis baixos de IgM), grave linfopenia de células B, baixo número de células T, aumento da taxa de apoptose e redução acentuada proliferação celular em culturas de curta duração^(17,18). A disceratose congênita pode ocasionalmente apresentar-se como uma imunodeficiência combinada de células T, linfócitos B e NK severa (ausência completa de Linfócitos B e células NK), na forma mais grave, denominada síndrome Hoyeraal-Hreidarsson⁽¹⁹⁾.

Embora a DC seja pensada principalmente como uma desordem recessiva ligada ao X, o estudo de Vulliamy et al.,⁽²⁰⁾ mostrou que das 228 famílias com história de disceratose congênita estudadas, apenas 22 delas mostram verdadeiramente a herança ligada ao X. Em 19 famílias há pelo menos dois irmãos afetados, mas na maioria das famílias (123) de pacientes afetados do sexo masculino estes são um caso esporádico. No restante, 64 famílias, há ou mais mulheres afetadas. Novamente, na maioria destes (35) há apenas um caso esporádico feminino, enquanto 18 famílias mostram herança autossômica recessiva e 11 mostram a herança autossômica dominante.

Dentre os mais de 500 casos de DC relatados na literatura de 1910 a 2008 e mais 50 casos em estudos de coorte organizados pelo NCI sobre disceratose de 2002 a 2007, sessenta cânceres foram relatados em 52 casos da literatura enquanto que apenas 7 pacientes do estudo de coorte organizado pelo NCI desenvolveram neoplasias. Os tumores sólidos mais frequentes são: carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (40% dos pacientes em cada grupo), seguido pelo carcinoma escamoso de pele e o câncer anorretal. A frequência e os tipos de câncer na DC são superados apenas por aqueles que acometam a anemia de Fanconi (FA), indicando que a esta e a Disceratose têm igualmente um elevado risco de eventos adversos hematológicos e neoplásicos, e os pacientes com essas doenças devem ser orientados e monitorados da mesma forma, dando destaque à atenção que deve ser dispensada nesta patologia⁽¹⁰⁾.

Na DC a hiperpigmentação reticulada pode ser observada no pescoço, face, ombros, tronco e parte proximal das coxas, sendo comumente confundida com sujeira. O grau da pigmentação frequentemente aumenta com a idade, podendo evoluir com envolvimento de toda a pele, o que não ocorreu neste paciente, onde a hiperpigmentação limitou-se a região cervical e face. Outros achados dermatológicos comuns na DC incluem hiperkeratose e hiperhidrose palmo plantar, estando presente nesta apresentação somente a hiperkeratose nas palmas. Pode ainda haver formação

de bolhas hemorrágicas nas palmas e plantas induzidas por trauma, e desaparecimento das linhas cutâneas nas palmas⁽²¹⁾.

Estes pacientes possuem a possibilidade apresentar nas unhas das mãos e dos pés distrofia com adelgaçamento, estrias longitudinais e coiloníquia - somente a última não se faz presente no quadro em questão⁽²¹⁾. As unhas podem ainda mostrar-se translúcidas, desaparecer com a idade ou mesmo estar completamente ausentes ao nascimento^(7,22).

A leucoplasia, o terceiro componente da tríade na DC, embora seja mais frequente na mucosa bucal, correspondendo ao caso do paciente localizada no dorso da língua, pode ainda ser encontrada na conjuntiva e nas mucosas dos trato gastrintestinal e geniturinário^(21,22). Em alguns casos relatados, líquen plano e mucosite inespecífica são observados⁽⁷⁻⁹⁾. Outras apresentações incluem estenose ou constrição parcial das mucosas do esôfago, uretra e ducto lacrimal, levando à disfagia, disúria e epífora, respectivamente⁽²²⁾.

Numerosos outros achados em diversos órgãos e sistemas foram descritos em associação com a tríade clássica. Manifestações esqueléticas ocorrem em 28% dos casos, incluindo fragilidade óssea, osteoporose, calcificações intracranianas, microcefalia, hipoplasia da mandíbula, necrose asséptica da cabeça do fêmur, baixa estatura e escoliose⁽⁷⁾. Retardo do crescimento intrauterino, úlcera péptica gastroduodenal, adenomas e cirrose hepática, fimose, hipogonadismo e criptorquidia também podem ocorrer. Alterações oculares são descritas em 46% dos casos e incluem blefarite, conjuntivite, ectrópio e catarata congênita^(7,21). Alguns pacientes evoluem com retardo mental e ataxia, embora o desenvolvimento neurológico normal seja o mais comum, correspondendo ao quadro apresentado^(1,7).

Foram relatadas alterações do esmalte dentário, propiciando a formação excessiva de cárie, perda do osso alveolar, gengivite e perda precoce dos dentes^(1,21). Cabelos finos e esparsos, alopecia, calvície precoce e dermatite seborréica podem ocorrer⁽⁷⁾. O paciente em questão apresenta cabelos finos e esparsos e calvície precoce.

Aproximadamente 19% dos pacientes desenvolvem complicações pulmonares com defeito restritivo, com ou sem redução da capacidade de difusão^(1,23). Ocorrem ainda alterações na microvasculatura pulmonar e fibrose pulmonar em graus variados, sendo nenhum desses achados observados no paciente⁽²³⁾.

A falência medular é a principal causa de mortalidade precoce nos pacientes com DC. Aproximadamente 90% dos pacientes mostram citopenia periférica de uma ou mais linhagens, sendo que 85% desenvolvem citopenia antes dos 20 anos de idade (média de 10 anos)⁽²³⁾. A falência da medula óssea pode ser o achado inicial, podendo passar despercebido o diagnóstico da DC, até que as outras manifestações surjam. Devido às duas biopsias inconclusivas não pode se registrar se há ou não falência medular no paciente. A anemia aplástica é rara nos casos autossômicos dominantes⁽²²⁾. São relatadas alterações imunológicas, como diminuição da imunidade celular e humoral, o que gera maior susceptibilidade a infecções. Alguns pacientes possuem níveis elevados do fator de von Willebrand, sugerindo predisposição para dano endotelial⁽²³⁾. É necessário o acompanhamento com hematologista, sendo indicada a biópsia da medula óssea quando se verificar alteração no sangue periférico.

Reconhece-se maior risco para doenças malignas, com casos de mielodisplasia, leucemia, linfoma de Hodgkin, carcinomas e adenocarcinomas em vários órgãos (pâncreas, pulmão e mucosa do trato gastrointestinal)^(1,23). As neoplasias da pele e de mucosas geralmente ocorrem entre 20 e 50 anos⁽²¹⁾. Carcinoma de células escamosas pode surgir nas áreas de leucoplasia da língua, boca, faringe, esôfago, estômago, ânus e reto^(7,21,22). Casos de carcinoma de células escamosas na região plantar têm sido descritos⁽⁷⁾. Não foi encontrando nenhum sinal de doença maligna até o devido momento.

No caso em questão encontraram-se múltiplos achados compatíveis com os descritos na literatura. Até o presente momento, não se observou nenhuma das possíveis complicações descritas na doença, porém, planeja-se manter acompanhamento multidisciplinar rigoroso do paciente, com vistas à detecção precoce de qualquer anormalidade.

Atualmente não há tratamento curativo para a DC. A variação na apresentação torna difícil de tratar, com falência medular sendo a principal causa de mortalidade⁽²⁾. O uso do esteroide anabólico, oximetolona e fatores de crescimento hematopoiéticos (como eritropoetina, fator estimulante de colônias de macrófagos e fator estimulante de colônias de granulócitos) podem produzir melhora da função hematopoiética⁽²⁴⁾. Embora o mecanismo de ação da oximetolona não seja bem compreendido, acredita-se que promove o crescimento de células progenitoras hematopoiéticas indiretamente através do efeito da produção de citocinas e apoia a produção em momentos de estresse^(25,26). Verificou-se que aproximadamente dois terços dos pacientes com DC irá responder a oximetolona, em alguns casos, as respostas podem durar vários anos e envolvem todas as linhagens. Pacientes com DC podem responder a uma dose de oximetolona de 0,5mg/kg por dia, isto pode ser aumentado, se necessário, para 2 a 5mg/kg por dia. É importante monitorar os efeitos colaterais como a hepatotoxicidade. É possível manter a contagem de sangue razoável por esta abordagem em muitos pacientes⁽²⁾.

O tratamento da insuficiência da medula óssea segue o modelo dos consensos para Anemia de Fanconi. É recomendado o início da terapêutica caso a hemoglobina se apresente constantemente abaixo de 8g/dl, nível de plaquetas inferior a 30.000/mm³ e neutrófilia inferior a 1000/mm³⁽²⁷⁾. Se houver doador compatível, que comprovadamente não seja portador de Disceratose Congênita através de exames físicos e laboratoriais, teste de mutação e/ou teste de comprimento dos telômeros, deve ser cogitada a possibilidade de transplante de medula óssea, sendo este o único tratamento definitivo para a insuficiência medular⁽²⁸⁾.

Em função da raridade da doença, pouco mais de 500 casos relatados no mundo, da dificuldade de se chegar ao seu diagnóstico, e de sua gravidade, é de fundamental importância a difusão do conhecimento, visando com isso estimular a produção científica e a capacitação dos profissionais de saúde no que tange o reconhecimento da tríade clássica da doença, composta por hiperpigmentação reticular da pele, leucoplasia oral e distrofia ungueal. Tendo este como o ponto de partida para o diagnóstico precoce da DC, moléstia até o momento incurável e de prognóstico reservado.

REFERÊNCIAS

1. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000;110(4):768-79.
2. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2009;145(2):164-72.
3. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita: clinical and genetic heterogeneity. Report of a new case and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992;14(4):297-304.
4. Zinsser F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentations, dystrophia unguium et leukoplakia oris (Poikiodermia atrophicans vascularis Jacobi). *Ikonographia Dermatologica*. 1910;5:219-23.
5. Zinsser-Engman MF. A unique case of reticular pigmentation of the skin with atrophy. *Arch Dermatol Syphiligraphie*. 1926;13:685-7.
6. Carvalho SP, Silva CM, Gontijo B, Pereira LB, Vale ES. Disceratose congênita: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2003;78(5):579-86.
7. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Dermatol Clin*. 1995;13(1):33-9.
8. Sölder B, Weiss M, Jager A, Belohradsky BH. Dyskeratosis congenita: multisystemic disorder with special consideration of immunologic aspects. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(9):521-30.
9. Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(5):344-55.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009;113(26):6549-57. Comment in: *Blood*. 2009;113(26):6502-3.
11. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;29-39.
12. Goldman FD, Aubert G, Klingelutz AL, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2008;111(9):4523-31.
13. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauk SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet*. 1998;19(1):3238. Comment in: *Nat Genet*. 1998;19(1):6-7.
14. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature*. 1999;402(6761):551-5.
15. Vulliamy TJ, Knight SW, Mason PJ, Dokal I. Very short telomeres in the peripheral blood of patients with X-linked and autosomal dyskeratosis congenita. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(2):353-7.
16. Gourronc FA, Robertson MM, Herrig AK, Peter M, Lansdorp PM, Goldman FD, et al. Proliferative defects in dyskeratosis congenita skin keratinocytes are corrected by expression of the telomerase reverse transcriptase, TERT, or by activation of endogenous telomerase through expression of papillomavirus E6/E7 or the telomerase RNA component, TERC. *Exp Dermatol*. 2010;19(3):279-88.
17. Knudson M, Kulkarni S, Ballas ZK, Bessler M, Goldman F. Association of immune abnormalities with telomere shortening in autosomal-dominant dyskeratosis congenita. *Blood*. 2005;105(2):682-8.
18. Lee BW, Yap HK, Quah TC, Chong A, Seah CC. T cell immunodeficiency in dyskeratosis congenita. *Arch Dis Child*. 1992;67(4):524-6.
19. Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK-SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyer-Hreidarsson syndrome. *Br J Haematol*. 2002;119(3):765-8.

20. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006;107(7):2680-5.
21. Mallory SB, Krafchik BR. What syndrome is this characteristic of? *Pediatr Dermatol*. 1991;8(1):81-3.
22. Kraemer KH. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p.1848-62.
23. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 1999;105(1):11-5.
24. Erduran E, Hacisalihoglu S, Ozoran Y. Treatment of dyskeratosis congenita with granulocytemacrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):333-5.
25. Kim SW, Hwang JH, Cheon JM, Park NS, Park SE, Park SJ, et al. Direct and indirect effects of androgens on survival of hematopoietic progenitor cells in vitro. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):409-16.
26. Hosseinimehr SJ, Zakaryae V, Froughizadeh M. Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells. *Mol Cell Biochem*. 2006; 287(1-2):193-9.
27. Owen J. Fanconi anemia, Standards for clinical care [Internet]. Oregon: Fanconi Anemia Research Foundation Incorporation; 1999. [cited 2010 Jul 27]. Available from: <http://www.redfanconi.org/publicaciones/docu/standards%20for%20clinical%20care.pdf>
28. Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis Congenita: The First NIH Clinical Research. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):520-3.

Pneumatosis intestinalis and volvulus: a rare association

Pneumatose intestinal e volvo: uma associação rara

Sara Custódio Alves¹, Mónica Seidi¹, Sara Pires¹, Eduardo Espada¹, Sónia Tomás², Vítor Fonseca¹, Filipa Barros¹, Manuel Irimia¹, Armindo Ramos¹

Received from Cascais' Hospital - Hospital Dr José d'Almeida.

ABSTRACT

Pneumatosis intestinalis (PI) is a rare condition, especially when associated with volvulus; it is often misdiagnosed and inappropriately treated. We present the case of a 27 year-old woman suffering from an acute abdomen. An abdominal tomography was performed revealing Pneumatosis intestinalis. Once in the operating theatre sigmoid volvulus was diagnosed and Hartmann surgery performed. Histology showed intestinal ischemia. During the hospital stay, evolution was favourable. The authors present this case and a brief theoretical review, due to its rarity and clinical interest.

Keywords: Pneumatosis cystoides intestinalis; Abdomen, acute; Colon; Humans; Case reports

RESUMO

A pneumatose intestinal (PI) é uma condição pouco frequente, sendo ainda mais rara em associação com volvo; sendo muitas vezes mal diagnosticada e tratada inapropriadamente. Apresentamos o caso de uma mulher de 27 anos com um quadro de abdómen agudo. Realizou TAC abdominal que demonstrou pneumatose intestinal. Intra-operatoriamente foi diagnosticado o volvo da sigmoideia e optado por cirurgia de Hartmann. O resultado anatomo-patológico da peça foi compatível com isquémia intestinal. Durante o internamento hospitalar, a doente evoluiu favoravelmente. Os autores apresentam este caso e uma breve revisão teórica, pela sua raridade e interesse clínico.

Descritores: Pneumatose cistoide intestinal; Abdome agudo; Colon; Humanos; Relatos de casos.

1. Intensive Care Unit. Cascais' Hospital, Hospital Dr José d'Almeida, Cascais, Lisbon, Portugal.

2. Surgery Department. Cascais' Hospital, Hospital Dr José d'Almeida, Cascais, Lisbon, Portugal.

Received on: 26/07/2014 – Accepted on: 28/11/2014

Conflict of interest: none.

Correspondence address:

Sara Custódio Alves

Rua Nossa Senhora dos Navegantes, 61

Zip Code: 2750-450 – Cascais, Portugal

Tel.: +351 91855-7151 – E-mail: custodio.sara@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUCTION

Pneumatosis intestinalis (PI) is a rare disease that is characterized morphologically by the presence of multiple cysts gas located in the submucosa or subserosal of the intestinal wall⁽¹⁻⁷⁾. It is a nonspecific signal, which can be found in a variety of clinical situations⁽¹⁾. The primary form is rare (15% of cases) and generally affects the left colon. In 85% of cases, the PI is secondary to associated diseases (Table 1) as necrotizing enterocolitis in preterm infants, obstructive pulmonary disease or bowel ischemia, among others^(1,3-8). The secondary form mainly affects the small intestine and right colon⁽⁵⁾.

CASE REPORT

The authors present the case of 22 year old woman, with medical history of epilepsy and psychomotor delay, suffering with diarrhea and prostration on the past 24 hours. On the clinical examination the patient was prostrated, with low grade fever (37.7°C), dehydrated, polypnea with good peripheral saturation, tachycardia, hypotensive (BP: 91/58mmHg), with a distended, painful abdomen, with abdominal guarding. Analytically, with increased inflammatory parameters (25 000 leukocytes, with neutrophilia and C-Reactive protein 20:57mg/dL). Urea 11mg/dL and creatinine 1.4mg/dL. An abdominal-pelvic computerized tomography (CT) was performed, that showed the presence of intestinal pneumatosis in the colon, with distension of the lumen with abundant liquid content, without significant thickening or fat densification adjacent to that; and a small amount of intraperitoneal fluid. Without other changes (Figure 1).

It was admitted an acute abdomen case, and the patient was taken to the emergency operating room. Intraoperatively, it was identified a colic redundancy, with exuberant sigmoid in apparent twist (volvulus), with multiple plaques of ischemia/necrosis involving the distal descending colon and the rectum-sigmoideia transition. An Hartmann's operation was decided. The anatomopathological report was consistent with extensive ischemic necrosis, from the mucosa and submucosa layers, with intense vascular congestion and signs of active peritonitis. The patient began empirical antibiotic therapy with piperacillin and tazobactam + metronidazole, with favorable evolution and improvement of the infection. She was discharged from the hospital, after fifteen days of treatment.

DISCUSSION

The PI is most common in the 3rd and 4th decade of life, although it can occur at any age. There is no sex predominance⁽⁵⁾.

Table 1. Causes of secondary IP

Causes of secondary PI	
Pulmonary	Sistémicas
Chronic obstructive pulmonary disease	Systemic amyloidosis
Asthma	Collagen- vascular diseases
Cystic fibrosis	Autoimmune diseases
Chest trauma	“Donor- host” disease
Digestive	Organs transplantation
Mucosal disruption	Hemodialysis
Peptic ulcer	Polyarteritis nodosa
Caustic ingestion	Dermatomyositis
Bowel obstruction	Systemic lupus erythematosus
Rupture of diverticulum	Infectious
Abdominal trauma, volvulus	<i>Clostridium</i>
Surgery	Cytomegalovirus
Endoscopy	Human immunodeficiency virus
Mucosal injury by inflammation or ischemia	<i>Cryptosporidium</i>
Necrotizing enterocolitis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Ischemia or infarction	<i>Tropherima whippeli</i>
Appendicitis	Parasites
Crohn’s disease	Drugs
Ulcerative colitis	Steroids
	Immunosuppressive drugs
	Anesthesia with nitric oxide
	Lactulose/Sorbitol

Adapted⁽⁴⁾.

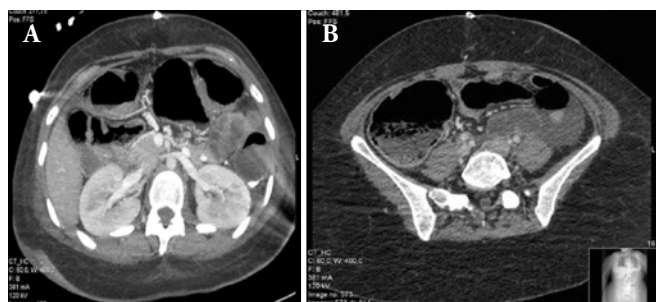


Figure 1. A and B) CT with intestinal pneumatosis.

First described in 1730 by DuVernoi, its etiopathogenesis is still unclear. There are several theories: mechanical (gas is forced to penetrate the intestinal wall through continuity solutions in the mucosa), lung (the released air from the rupture of alveoli slip by through the mediastinum, the aorta and mesenteric arteries to the intestine) and bacterial (gas-producing bacteria invade the wall or the resulting excess hydrogen from bacterial fermentation of carbohydrates in the lumen is absorbed and sequestered in the intestinal wall). The mechanical theory is the most widely accepted in the scientific community, however it seems that the increase in intraluminal pressure, high bacterial flora with consequent formation of intraluminal gas, and loss of mucosal integrity are conditions that interact in the formation

of PI^(4,5,9). The PI is often asymptomatic. Clinical manifestations include abdominal pain, intestinal obstruction, tenesmus, diarrhea and gastrointestinal bleeding⁽⁴⁾. Only in 3% of cases occurs complications including intestinal obstruction, intussusception, volvulus, bleeding and intestinal perforation^(2,8,9). A CT is the “gold standard” for the diagnosis of PI, but the simple abdominal radiography, ultrasound and endoscopy with biopsies collection help also to document the intestinal pneumatosis⁽⁴⁾. The finding of PI should be correlated with the patient’s symptoms and results of other complementary diagnostic tests⁽¹⁾. Usually evolution is favorable. The treatment of symptomatic PI (primary or secondary) is medical, and consists on hyperbaric oxygen to increase the oxygen partial pressure^(2,4,8). Antibiotic therapy with metronidazole can be used, in view of the theory of bacterial PI.⁽¹⁾ The resolution of some secondary IP is based on adequate treatment of the underlying gastrointestinal disorder. Surgery is reserved for complicated cases with intestinal obstruction, volvulus, perforation, peritonitis and severe bleeding^(1,2). The association between PI and the sigmoid volvulus is rare. Some authors advocate the twist of the sigmoid as the initial event with subsequent ischemia of the mucosa and PI, while others suggest that PI as the cause of volvulus⁽¹⁰⁾. Given the rarity and variety of causes of PI, the great challenge of a doctor is to determine which findings of PI represent surgical indication. Although often benign, PI can present lethal complications, such as in this case. For this reason, the timely recognition of these complications can be “life-saving” and we must be allert to them^(1,3).

REFERENCES

- De Brauwier J, Maseree B, Visser R, Geyskens P. Pneumatosis intestinalis caused by ischaemic bowel: report of three cases. Acta Chir Belg, 2006;106(5):592-5.
- Niirikoski, J. Pneumatosis cystoides intestinalis. In: Mathieu D, editor. Handbook on Hyperbaric Medicine. Netherlands: Springer; 2006. p.537-43.
- Liau S-S, Cope C, MacFarlane M, Keeling N. A lethal case of pneumatosis intestinalis complicated by small bowel volvulus. Clin J Gastroenterol. 2009;2(1):22-6.
- Barbosa J, Quintela C, Saiote J, Mateus Dias A. Pneumatosis cystoides intestinalis provocada pela acarbose. Rev Port Med Int. 2010;17(4):251-5.
- Nobre RS, Cabral JE, Souto P, Gouveia HG, Correia Leitão M. Pneumatose cólica associada a volvo da sigmóide. J Port Gastronterol. 2007;14(5):244-5.
- Saber A. Pneumatosis intestinalis with complete remission: a case report. Cases J. 2009 Apr 29;2:7079.
- El Bouhaddouti H, Abdelmalek, El Bachir B, Ibn Majdoub K, Khalid M, Ait Taleb K. [Cystic pneumatosis ileal revealed by a small bowel volvulus]. Pan Afr Med J. 2010 Aug 12;6:9.
- Nagata S, Ueda N, Yoshida Y, Matsuda H. Pneumatosis coli complicated with intussusception in an adult: report of a case. Surg Today. 2010 May;40(5):460-4.
- Zorcolo L, Capra F, D’Alia G, Scintu F, Casula G. Pneumatosis cystoides of the right colon: a possible source of misdiagnosis. Report of a case. Chir Ital. 2005 Jan-Feb;57(1):121-6.
- Lassandro F, di Santo Stefano ML, Maria Porto A, Grassi R, Scaglione M, Rotondo A. Intestinal pneumatosis in adults: diagnostic and prognostic value. Emerg Radiol. 2010.17:361-5.

Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica: relato de caso

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: a case report

Nathália Vieira Borges¹, Cássia Veridiana Dourado Leme Bueno¹, Ana Laís Pinotti Horta¹, Daniela Rezende Portes de Almeida¹, Fernanda da Silva Shimonishida¹, Paula Bombonato Strini Paixão¹, Victor Gustavo OtheroVidal¹, Antônio Carlos Pires^{1,2}

Recebido da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

RESUMO

Relata-se neste artigo o caso de um paciente de ascendência negra com quadro agudo e progressivo de paralisia flácida ascendente, sem comprometimento de musculatura respiratória ou facial, em vigência de hipertireoidismo em tratamento e hipocalemia desencadeados por quadro infeccioso. Foi realizado o diagnóstico de paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica e controle inicial dos sintomas por adequação sérica do potássio e posterior resolução do quadro após tratamento com iodoterapia.

Descritores: Paralisia periódica hipopotassêmica; Hipertireoidismo; Iodo/uso terapêutico; Emergências

ABSTRACT

It is reported in this paper the case of a black ancestry patient with acute and progressive framework ascending flaccid paralysis without impairment of respiratory and facial muscles, in effect in treatment of hyperthyroidism and hypokalemia triggered by infection. The diagnosis of thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis was accomplished and initial symptoms were controlled for adequacy of serum potassium and subsequent resolution after treatment with radioiodine.

Keywords: Hypokalemic periodic paralysis; Hyperthyroidism; Iodine/therapeutic use; Emergencies

INTRODUÇÃO

Fraqueza muscular aguda é um desafio na emergência, já que engloba diversos diagnósticos diferenciais a serem considerados de acordo com idade e comorbidades.

Sob esta óptica, a paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica é uma condição caracterizada por episódios autolimitados e recorrentes de paralisia muscular flácida associados a hipocalemia⁽¹⁻³⁾.

Consiste em uma complicação debilitante que pode gerar risco de morte relacionada ao hipertireoidismo clínico ou subclínico. Geralmente é descrita em homens de etnia asiática com idade entre 20 e 40 anos, sendo bastante incomum em brancos e negros^(1,2,4).

A fisiopatologia engloba a susceptibilidade genética, presença de tireotoxicose e fatores ambientais⁽³⁾. Seu tratamento na emergência consiste na correção de hipocalemia e controle da tireotoxicose⁽³⁻⁵⁾.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de complicação do hipertireoidismo, para auxiliar o clínico a considerar como um diagnóstico diferencial na sala de emergência, bem como rever sua fisiopatologia e terapêutica.

RELATO DE CASO

LBA, paciente do sexo masculino, 24 anos, pardo, com antecedente pessoal de hipertireoidismo há um ano, sem outras comorbidades ou uso de álcool e drogas. Em uso de metimazol 30mg/dia.

Paciente relatou que há três dias da admissão apresentava tosse seca e um dia antes iniciou odinofagia. Procurou então atendimento médico, sendo prescrito antibioticoterapia. Há sete horas da admissão, paciente referiu mal estar, fraqueza muscular importante, seguido de queda da própria altura, devido súbita e total perda de força em membros inferiores, e após em membros superiores.

Ao exame físico, o paciente encontrava-se consciente e orientado, memória e linguagem preservadas, ausculta do aparelho cardiovascular com bulhas regulares e normofonéticas, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto, movimentando antebraços, com tetraparesia desproporcionada de predomínio crural, sem movimentos involuntários, tônus preservado, com arreflexia de patelar e aquileu, hiporreflexia de flexor dos dedos, bicipital, tricipital e estilorrádial, cutâneo plantar inesgotável em extensão bilateral. O exame dos demais aparelhos não apresentava alterações.

1. Hospital de Base de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, SP, Brasil.
2. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 13/11/2014 – Data de aceite: 15/01/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço de correspondência

Nathália Vieira Borges
Rua Guaicurus, 200 – Centro
CEP: 17601-190 – Tupã, SP, Brasil
Tel.: (16) 98830-1403 – E-mail: nathborges27@hotmail.com

Os exames complementares demonstraram: potássio sérico de 2,1mEq/L, creatinina 0,6mg/dl, fósforo 2,2mg/dl, magnésio 1,5mg/dl, TSH 0,01 μ UI/ml e T4 livre >7,77ng/dL(0,3-1,7). O eletrocardiograma apresentava taquicardia sinusal.

A terapêutica foi iniciada com reposição de cloreto de potássio endovenoso, evoluindo com resolução completa do quadro. Em algumas horas, houve recorrência dos sintomas, e melhora novamente após nova reposição. A evolução do potássio sérico é apresentada na tabela 1. Não ocorreram outras recidivas.

Tabela 1. Evolução do potássio sérico durante a internação

Evolução	Início	Após reposição	Após 5 horas	Após 10 horas	Após nova reposição	Alta hospitalar
Potássio	2,1	6,1	3	2	5,2	4,8

A ultrassonografia com estudo Doppler da região cervical mostrou glândula tireóide difusamente heterogênea, com aumento do fluxo vascular e adenopatia cervical bilateral.

Para o tratamento iniciou-se betabloqueador (propranolol), suspenso metimazol e realizada iodoterapia com 10 mCi para tratamento da doença de Graves. Após três meses do referido tratamento, em acompanhamento ambulatorial constatou-se evolução para hipotireoidismo com TSH: 17,67 e T4 livre: 0,06, sendo iniciada reposição hormonal com levotiroxina.

DISCUSSÃO

Este caso evidencia a paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (PPHT), que é uma doença neuromuscular rara, caracterizada pelo excesso de hormônio tireoidiano com alteração dos canais iônicos das fibras musculares, hipocalemia transitória e fraqueza generalizada⁽¹⁾.

A faixa etária mais prevalente é entre 20 e 39 anos, em aproximadamente 80% dos casos⁽²⁾. Há predomínio na população asiática, principalmente japoneses e chineses^(4,6). A maior prevalência em indivíduos asiáticos levou à pesquisa de determinantes imunogenéticos, visualizando maior presença de antígenos HLA DRw8 nestes pacientes⁽⁵⁾. Apesar da maior incidência de hipertireoidismo em mulheres, 95% dos casos de PPHT ocorre em homens⁽²⁾.

Pode ser precipitada por ingestão excessiva de carboidratos, exercício físico extenuante, exposição ao frio, estresse, período menstrual, uso de insulina ou epinefrina, abuso de álcool, broncodilatador (β 2 agonista), infecção (como no relato descrito), e em alguns casos não é encontrado o fator desencadeante^(2,6,7).

A doença de Graves é o diagnóstico mais comum do aumento dos níveis dos hormônios tireoidianos associados à hipopotassemia, porém já foram relatados outros casos, como adenoma tóxico, bócio nodular tóxico, tireoidite linfocítica, efeito Jodba-sedow ou tireotoxicose via exógena^(3,5).

A fisiopatologia da PPHT é descrita pela tireotoxicose, com estímulo do hormônio tireoideano sobre a atividade da bomba de sódio potássio ATPase. A hiperinsulinemia e aumento de catecolaminas com estímulo β 2-adrenérgica ocorre por fatores ex-

ternos (ambientais) e por suscetibilidade genética, contribuindo para a ativação desses canais iônicos criando maior concentração intracelular do que extracelular de potássio, desenvolvendo clinicamente a paralisia^(3,4,7).

Por definição na PPHT, os níveis laboratoriais de tiroxina (T4) estão elevados e hormônio tireoestimulante (TSH) reduzidos. A hipocalemia é variável, frequentemente entre 2,0 e 2,4mEq/dl, mas pode chegar valores menores. Os casos com potássio sérico menor que 2,0mEq/dl devem ser investigados outras causas de paralisia hipocalêmica. Outras alterações laboratoriais frequentemente encontradas incluem a hipofosfatemia e hipomagnesemia⁽²⁾.

O quadro clínico é caracterizado por crises transitórias de duração entre minutos a dias de fraqueza generalizada, com intensidade que varia de leve a tetraplegia, mais intensas com o repouso, com hiporreflexia ou arreflexia. Afeta principalmente a musculatura proximal e membros inferiores, e em menor grau a musculatura distal e membros superiores⁽¹⁾. Raramente há comprometimento do nível de consciência, da musculatura respiratória, ocular, facial e da fonação⁽²⁾. Alguns pacientes referem mialgia, câimbras e enrijecimento antes das crises. O restante do exame neurológico é normal. No exame cardiológico, comumente é encontrado taquicardia^(4,6,7).

Dentre alterações eletrocardiográficas podem estar presentes taquicardia sinusal, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular paroxística ou fibrilação ventricular. Outras alterações estão relacionadas com o distúrbio do potássio com depressão do segmento ST, onda U, anormalidades no intervalo PR, prolongamento do QT ou bloqueio atrioventricular^(1,2,6).

Dentre os diagnósticos diferenciais, o principal é a paralisia periódica hipocalêmica familiar que possui as mesmas características clínicas e laboratoriais exceto pela ausência da tireotoxicose. Além disso, apresenta padrão autossômico dominante, maior incidência na puberdade, e não há resposta terapêutica com os betabloqueadores⁽⁴⁻⁶⁾.

Outras hipóteses diagnósticas devem ser consideradas, como crise miastênica, botulismo, miopatias metabólicas, distúrbios do sistema nervoso central, distrofia muscular, síndrome de Guillain Barré, acidose tubular renal, distúrbios psiquiátricos e demais distúrbios hidroeletrólíticos^(1,5).

O objetivo do tratamento é manter o paciente em eutireoidismo, sendo o tratamento definitivo o mais rápido, seja pela iodoterapia ou cirurgia. Até a realização do iodo radioativo, deve ser iniciado betabloqueador por diminuir a sensibilidade da bomba de sódio potássio ATPase ao hormônio tireoideano em associação a drogas antitireoidianas^(4,6).

A reposição de potássio está indicada para prevenção de arritmias, porém pode ocorrer melhora espontânea dos sintomas em algumas horas, devendo ser então suspensa quando houver início da movimentação dos membros. A correção pode se dar pelas vias oral e endovenosa de forma cuidadosa, visto que não há alteração da quantidade total corporal de potássio, mas sim uma redistribuição. Desta forma a avaliação do potássio sérico deve ser frequente, por haver risco de hipercalémia rebote^(4,6).

Os pacientes devem ser orientados em relação aos fatores desencadeantes, para evitar novas crises até que seja recuperado o eutireoidismo clínico.

Neste caso relatado, merece atenção a presença de paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica como consequência de um hipertireoidismo mal controlado em um paciente de ascendência negra (pardo), já que na literatura mundial é descrita com predominância em pacientes de origem asiática.

Considerando a grande miscigenação da população brasileira, este caso torna-se ilustrativo para que os clínicos atentem para esta condição na sala de emergência, visto seu ótimo prognóstico quando bem diagnosticado e tratado.

REFERÊNCIAS

1. Gutmann, L, Conwit R. Hypokalemic periodic paralysis. Up To Date [Internet]. 2014 [cited Jul 23 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/hypokalemic-periodic-paralysis?source=search_result&search=thyrotoxic+periodic+paralysis&selectedTitle=2-10.
2. Gutmann L, Conwit R. Thyrotoxic periodic paralysis. Up To Date [Internet]. 2014 [cited Jul 23 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/thyrotoxic-periodic-paralysis?source=search_result&search=thyrotoxic+periodic+paralysis&selectedTitle=1-10.
3. Silva MR, Chiamolera MI, Kasamatsu TS, Cerutti JM, Maciel RM. [Thyrotoxic hypocalemic periodic paralysis, an endocrine emergency: clinical and genetic features in 25 patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2004; 48(1):196-215. Portuguese.
4. Maia ML, Trevisan PG, Minicucci M, Mazeto GM, Azevedo PS. Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica em paciente de ascendência africana. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(7):779-81.
5. Dias JC, Moura BS, Gomes EF, Mirachi GB, Metzger Filho O, Dias CB. Hypocalemic periodic paralysis: report of 3 cases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):196-215.
6. Paula LF, Moura AL, Machado LJ, Miranda PA, Longo JR, Lima AG, et al. Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica. *Rev Méd Minas Gerais*. 2008;18(1):56-9.
7. Grzesiuk AK, Pinheiro MM, Figueiredo Neto N, Rosa EM. Paralisia periódica hipocalêmica como primeiro sintoma de hipertireoidismo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2-B):490-492.

Metástase em pericárdio de adenocarcinoma gástrico

Metastasis in pericardium of gastric adenocarcinoma

Levindo Tadeu Freitas de Figueiredo Dias¹, Carolline Santos Aguiar Monção¹, Isis Gabriella Antunes Lopes², Jeniffer Araújo Ribeiro², Silvana Maria Braga Ferreira Figueiredo², Andy Kaline Oliveira Andrade³

Recebido da Universidade Estadual de Montes Claros.

RESUMO

A incidência de metástase cardíaca varia de 6% a 20%, sendo rara sua ocorrência isolada ou como primeiro sítio de metástase. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de metástase pericárdica como sítio isolado de adenocarcinoma gástrico e fazer uma breve revisão sobre o assunto. : Paciente do sexo feminino, 68 anos, em acompanhamento médico devido a adenocarcinoma gástrico. Exames tomográficos de estadiamento não evidenciaram doença metastática e foi realizado gastrectomia subtotal a D2, com estadiamento pós operatório: T1N0M0. Em consulta de rotina, 28 meses após a cirurgia, foi observada irregularidade a ausculta do ritmo cardíaco e confirmada presença de extrassístoles frequentes ao eletrocardiograma. A Ressonância Nuclear Magnética do miocárdio mostrou a presença de massa aderida ao pericárdio sugestiva de metástase. O sítio primário mais comum advém de melanoma maligno, mas qualquer tipo de neoplasia pode cursar com metástase cardíaca. Apenas 10% dos casos de metástase cardíaca são sintomáticos, tornando difícil a suspeita clínica. O diagnóstico habitualmente é realizado por exames de imagem e o tratamento baseia-se em quimioterapia. A importância do seu reconhecimento encontra-se no fato de a terapêutica do tumor primário poder ser alterada pela sua detecção.

Descritores: Neoplasias gástricas; Metástase neoplásica; Pericárdio; Neoplasias cardíacas: Adenocarcinoma; Arritmias cardíacas; Imagem por ressonância magnética

ABSTRACT

The incidence of cardiac metastasis varies from 6% to 20%, being rare as the first site of metastasis occurrence. The most

common primary site comes from malignant melanoma, but any type of cancer may be associated with cardiac metastasis. The aim of this study was to report a case of pericardial metastasis as an isolated site of metastasis of a gastric adenocarcinoma and make a brief review on the subject. Female patient, 68 years old, on medical monitoring due to gastric adenocarcinoma. Tomographic staging examinations showed no metastatic disease and subtotal gastrectomy was performed D2 with postoperative staging T1N0M0. In a routine exam, 28 months after surgery, an irregularity of the heart rate auscultation and extra systoles on the electrocardiogram were observed. The MRI showed the presence of a myocardial mass adherent to the pericardium suggestive of metastasis. The most common primary site comes from malignant melanoma, but any type of cancer may be associated with cardiac metastasis. Only 10 % of cases of cardiac metastasis are non-symptomatic, making it difficult to clinically suspect them. The diagnosis is usually made by imaging studies and the treatment is based on chemotherapy. The importance of its recognition is based on the fact that the therapy of the primary tumor can be modified by its detection. The treatment is based on chemotherapy.

Keywords: Stomach neoplasms; Neoplasm metastasis; Pericardium; Heart neoplasms; Adenocarcinoma; Arrhythmias, cardiac; Magnetic resonance imaging

INTRODUÇÃO

A incidência de metástase cardíaca vem crescendo nos últimos anos como resultado do aumento da sobrevivência nos pacientes oncológicos, graças aos avanços nas áreas de radioterapia e quimioterapia. Em 1996, foi relatada incidência de 0,2% a 6% ⁽¹⁾, contra 6% a 20% nos dias atuais⁽²⁾, no entanto, a maioria dos casos ainda é diagnosticada por autópsia. Sua ocorrência isolada ou como primeiro local de metástase é rara⁽³⁾.

Alguns fatores foram aventados para explicar a raridade da metástase cardíaca: a forte ação do miocárdio, particularidades metabólicas do músculo estriado, o fluxo rápido de sangue através do coração e o fluxo linfático em movimento por fora do coração⁽⁴⁾.

Os tumores primários que metastizam para o coração pode ser divididos em três categorias de incidência: tumores primários incomuns com alta taxa de metástases cardíaca (melanoma maligno, neoplasia maligna de células germinativas, timoma maligno); tumores comuns que tem uma taxa intermédia de metástases para o coração, mas que representam o maior número de metástase cardíaca (carcinoma do estômago, fígado, ovário, cólon e

1. Departamento de Oncologia Clínica. Hospital Dilson Godinho, Montes Claros, MG, Brasil.

2. Clínica Médica. Hospital Universitário Clemente De Faria, Universidade Estadual de Montes Claros, MG, Brasil.

3. Instituto de Ciências da Saúde Montes Claros, MG, Brasil.

Data de submissão: 21/12/2014 – Data de aceite: 19/12/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Dr Levindo Tadeu Freitas de Figueiredo Dias

Avenida Geraldo Athaide, 480

Montes Claros, Brasil

Tel.: 03899523280 – E-mail: levindotadeu@yahoo.com.br

reto) e tumores comuns com metástases raras para o coração⁽⁵⁾. De forma isolada, a neoplasia que mais metastatiza para o coração é o melanoma maligno, seguida por linfoma e leucemia; porém, por terem maior prevalência, o câncer de pulmão e de mama representam os sítios primários mais comum⁽³⁾. O local cardíaco acometido com maior frequência é o epicárdio (75,5% dos casos), seguido por miocárdio (38,2%) e endocárdio (15,5%), especialmente as câmaras direitas⁽⁶⁾. A via de disseminação da neoplasia primária pode ser linfática, hematogênica, por contiguidade ou por extensão transvenosa da veia cava superior ou inferior; sendo a via hematogênica a preferencial no adenocarcinoma gástrico^(3,7).

OBJETIVO

Objetiva-se relatar um caso de adenocarcinoma gástrico com metástase pericárdica como primeiro e único sítio de disseminação, tratando-se, pois, de evento raro; e fazer uma breve revisão sobre o assunto.

RELATO DO CASO

Paciente E.F.Q, 68 anos, sexo feminino, lavradora, faioderma, natural de Montes Claros, hipertensa, etilista crônica, não tabagista, com historia familiar negativa para neoplasias. Admitida no serviço de Oncologia do Hospital Dílson Godinho, com quadro de evolução de longa data de epigastralgia em queimação, plenitude pós-prandial, hiporexia, fraqueza e emagrecimento. Exames laboratoriais sem alterações dignas de nota. À endoscopia digestiva alta, foi detectada na região pré-pilórica, área deprimida, onde foi realizada biópsia que revelou adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado. Exames tomográficos de estadiamento não evidenciaram doença metastática e foi realizado gastrectomia subtotal a D2, com estadiamento pós-operatório: T1N0M0.

Em acompanhamento de rotina, 28 meses após a cirurgia, foi observada irregularidade à ausculta do ritmo cardíaco e confirmada presença de extassístoles frequentes ao eletrocardiograma. Propedêutica complementar demonstrou ao ecocardiograma extensa massa aderida ao ápice e toda parede livre do ventrículo direito. A tomografia computadorizada de tórax revelou espessamento em pericárdio e finalmente a Ressonância do miocárdio definiu massa aderida ao pericárdio sugestiva de metástase (Figura 1).

DISCUSSÃO

Os tumores primários que metastizam para o coração pode ser divididos em três categorias de incidência: tumores primários incomuns com alta taxa de metástases cardíaca (melanoma maligno, neoplasia maligna de células germinativas, timoma maligno); tumores comuns que tem uma taxa intermédia de metástases para o coração, mas que representam o maior número de metástase cardíaca (carcinoma do estômago, fígado, ovário, cólon e reto) e tumores comuns com metástases raras para o coração⁽⁵⁾. De forma isolada, a neoplasia que mais metastatiza

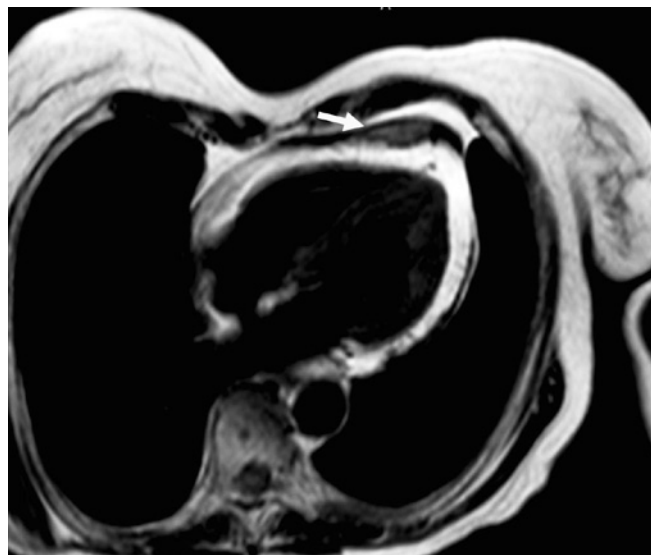


Figura 1. Metástase em Pericárdio. Ressonância magnética do miocárdio mostrando metástase para pericárdio conforme indicado pela seta.

para o coração é o melanoma maligno, seguida por linfoma e leucemia; porém, por terem maior prevalência, o câncer de pulmão e de mama representam os sítios primários mais comum⁽³⁾. O local cardíaco acometido com maior frequência é o epicárdio (75,5% dos casos), seguido por miocárdio (38,2%) e endocárdio (15,5%), especialmente as câmaras direitas⁽⁶⁾. A via de disseminação da neoplasia primária pode ser linfática, hematogênica, por contiguidade ou por extensão transvenosa da veia cava superior ou inferior; sendo a via hematogênica a preferencial no adenocarcinoma gástrico^(3,7).

Apenas 10% dos casos de metástase cardíaca são sintomáticos, o que dificulta seu diagnóstico em vida. Normalmente as manifestações clínicas variam conforme a localização e extensão do envolvimento cardíaco⁽³⁾. Taquicardia, arritmias, dispnéia, tosse, dor precordial, edema de membros inferiores e cianose são os achados mais comuns. No exame físico pode-se ainda ser encontrado atrito pericárdico, abafamento das bulhas cardíacas e, até mesmo, sinais de insuficiência cardíaca^(1,7). No caso relatado, a paciente não apresentou sintomas, mas teve percebida à ausculta um dos sinais clássicos da metástase cardíaca, que é a arritmia. Alterações no eletrocardiograma (dentre as quais: extrassístoles, fibrilação atrial, flutter atrial, bloqueio atrioventricular e baixa voltagem) podem contribuir para a suspeita clínica. O diagnóstico é realizado primariamente por métodos de imagem, sendo o ecocardiograma transtorácico considerado o mais importante exame de imagem para screening, a exemplo do presente caso. A tomografia computadorizada ou ressonância magnética são métodos mais acurados, além de poder informar com maior precisão tamanho, localização, mobilidade e achados associados, inclusive estudo das demais estruturas do mediastino⁽⁸⁻¹⁰⁾. Pericardiocentese pode ajudar na elucidação diagnóstica, desde que seja pesquisado no líquido aspirado a presença de células neoplásicas⁽⁷⁾.

O tratamento baseia-se em quimioterapia e suporte clínico para alívio dos sintomas, porém cirurgias paliativas podem ser necessárias conforme a situação clínica⁽³⁾.

Ressalta-se, pois, a importância de investigar acometimento cardíaco metastático em pacientes oncológicos, mesmo que assintomáticos e sem outros sítios aparentes de disseminação, mas com alterações semiológicas do sistema cardiovascular, uma vez que seu achado tem relevante impacto na conduta terapêutica e no prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005; 6(4):219-28.
2. Pinho T, Rodrigues-Pereira P, Araújo V, Oliveira NP, Macedo F, Graça A, et al. Cardiac metastasis of melanoma as first manifestation of disease. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(5):633-9.
3. Cheruvu B, Cheruvu P, Boyars M. An unusual case of metastasis to the left side of the heart: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:23.
4. Choi PW, Kim CN, Chang SH, Chang WI, Kim CY, Choi HM. Cardiac metastasis from colorectal cancer: a case report. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2675-8.
5. Burke A, Virmani R, for the Armed Forces Institute of Pathology (USA), Universities Associated for Research and Education in Pathology. *Neoplasms of the heart and great vessels.* Washington, DC; Armed Forces Institute of Pathology, 1996. 231p.
6. Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. *Cancer.* 1990;65(6):1456-9.
7. Young JM, Goldman R. Tumor metastasis to the heart. *Circulation.* 1954;9(2):220-9.
8. Seo JB, Kim JS, Jeong DS, Chung WY, Kim SH, Kim MA, et al. A case of left atrial metastasis from hepatocellular carcinoma: life-saving palliative resection using cardiopulmonary bypass. *Korean Circ J.* 2011;41(9):542-5.
9. Berge T, Sievers J. Myocardial metastases A pathological and electrocardiographic study. *Br Heart J.* 1968;30(3):383-90.
10. Bernhardt P, Jones A, Kaufmann J, Hombach V, Spiess J. Cardiac metastasis of a gastric adenocarcinoma. *Eur Heart J.* 2009;30(13):1655.

Relapsing *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses in a non-asian diabetic man

Abcessos hepáticos recidivantes provocados por Klebsiella pneumoniae num homem diabético não asiático

Zélia Neves, Úrsula Segura, André Valente, Maria Helena Pacheco, José Malhado

Recebido do Hospital Curry Cabral.

ABSTRACT

The *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome, first described in Asia, is being reported in other parts of the world. It causes liver abscesses, with or without extrahepatic lesions. Diabetes mellitus is the most common hosts' underlying condition. It's frequent among asian people, even outside Asia, appearing to exist genetic factors, not yet established, increasing the risk. We present a case of a 55-year-old portuguese white diabetic man, who had a previous hospital admission due to *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and a two-week latter diagnosis of liver abscess. 4 years latter he was readmitted with nausea, chills, fever and myalgias. He had elevated inflammatory markers and the CT-scan showed 2 liver abscesses. *Klebsiella pneumoniae* was isolated in blood and antibiotics were given with complete clinical and imaging resolution. We present this case of relapsing *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses in a non-asian man emphasizing the growing incidence of this condition in Europe.

Keywords: Liver abscess; *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome

RESUMO

O síndrome invasivo provocado por *Klebsiella pneumoniae*, descrito pela primeira vez na Ásia, tem vindo a ser reportado em outras partes do mundo. Provoca abcessos hepáticos, com ou sem lesões extra-hepáticas associadas. A diabetes mellitus é a condição predisponente do hospedeiro mais comum. É frequente nos indivíduos asiáticos, mesmo fora da Ásia, parecendo existir factores genéticos, ainda não estabelecidos, que aumentam o risco da infecção. Apresentamos o caso de um homem português de 55 anos, diabético que tinha uma admissão prévia no

hospital por pneumonia provocada por *Klebsiella pneumoniae*, com diagnóstico de abcesso hepático 2 semanas depois. 4 anos mais tarde, foi readmitido com um quadro clínico de náuseas, calafrios, febre e mialgias. Apresentava parâmetros inflamatórios elevados e a tomografia computadorizada (TC) abdominal revelou 2 abcessos. Foi isolada *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas e foram administrados antibióticos com completa resolução clínica e imagiológica. Apresentamos este caso de abcessos hepáticos recidivantes por *Klebsiella pneumoniae* num homem não asiático, enfatizando a incidência crescente desta entidade na Europa.

Descritores: *Klebsiella pneumoniae*; Abcessos hepáticos; Diabéticos; Relatos de casos

INTRODUCTION

Klebsiella pneumoniae is a Gram negative bacilli that usually causes respiratory and urinary tract infections. Since the 1980's a new invasive syndrome associated with this agent has been described in Asia, causing liver abscess^(1,2) with extrahepatic septic metastases, resulting from haematogenic dissemination^(3,4,5) (endophthalmitis, meningitis, necrotizing fasciitis) which can be life-threatening.

The *K. pneumoniae* invasive syndrome was recently described outside Asia, namely in the United States of America (USA),^(6,7) and in many countries in Europe⁽⁸⁻¹⁵⁾. Yet, there is a predominance of asian people involvement, even outside Asia. That remains unclear, but in 2002 a study suggested that some genotypic and phenotypic characteristics identified in microorganism from Asian countries are different from the bacteria identified outside Asia⁽¹⁶⁾. More recently, however, there are descriptions of *K. pneumoniae* liver abscess in non-asian patients⁽¹⁷⁾.

That syndrome is usually caused by two specific serotypes of *K. pneumoniae*: K1 and K2⁽¹⁷⁾, which have a hypermucoviscous phenotype conferring more virulent properties.

We describe a case of relapsing liver abscess on a non-asian diabetic man.

CASE PRESENTATION

We present a case of a 55-year-old portuguese white man with previous background of type 2 diabetes, with peripheral arterial disease and retinopathy, elevated blood pressure, obesity, dyslipidemia and obstructive sleep apnea syndrome. His

Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central Portugal.

Data de submissão: 04/12/2014 – Data de aceite: 09/02/2015

Conflito de interesses: não há.

Corresponding address:

Zélia Neves

Morada: Avenida dos Cravos Vermelhos, 12 – 4ºB

2720-141 – Amadora, Portugal

Tel.: 0031 963735229 – E-mail: zeliacr.neves@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

medication was Insuline Lispro, Furosemeide, Spirinolactone, Pentoxyphylline, Rosuvastatine, Clopidogrel and Lansoprazole. His alcohol intake was 120mg per day and he is an ex-smoker; no other drug use, travelling history or animal contact was reported.

He was admitted on September 2009 with pneumonia, with *K.pneumoniae* isolation from blood cultures and sputum. He received antibiotic therapy for 10 days and was discharged. Two weeks latter he was readmitted with an hepatic abscess and he was submitted to surgical drainage. The same microorganism was isolated on cultures of aspirated pus and he received another course of antibiotics. A 4-month time abdominal CT-Scan was performed with complete resolution of the liver abscess.

On July 2013 the patient presented to the emergency department with a two-week history of nausea, chills, fever and myalgias. On physical exam he was vigil, oriented, blood pressure 135/78mmHg, heart rate 112bpm, febrile (38°C), pale, dehydrated, no enlarged lymph nodes, normal heart sounds and chest examinaton; his abdomen was distended, painfull, but no peritoneal reaction; the bowel sounds were normal; no hepatosplenomegaly or palpable masses. The physical exam was otherwise irrelevant.

Laboratory tests showed normocytic normochromic anemia (9,9g/dl), normal leucocyte count (9600/mL) with relative neutrophilia (81%), elevated liver enzymes (aspartate aminotransferase -129UI, alanine aminotransferase - 162UI, gamma glutamyl transferase - 416UI) and elevated inflammatory markers (C-Reactive Protein - 23.5mg/dl; Erythrocyte sedimentation rate 78mm/hr); his urea was slightly elevated, with a normal creatinine.

His urine analysis revealed an elevated leucocyte and erythrocyte count.

A chest radiography was performed and it was normal. The abdominal ultrasonography showed an heterogeneous hepatomegaly, with no focal lesions (Figure 1). The renal ultrasonography revealed enlarged kidneys without obstructive lesions.

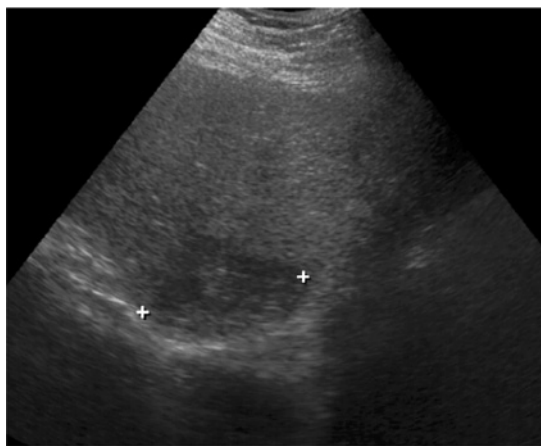


Figure 1. Abdominal ultrasonography. The abdominal ultrasonography showed a heterogeneous hepatomegaly, with no focal lesions.

A urinary tract infection was assumed and ceftriaxone 2g ev id was started.

Besides antibiotic therapy, the patient maintained persistent fever and high inflammatory markers, and an abdominal CT-scan was ordered. Imaging findings were consistent with liver abscesses in IV and VIII segments (7 and 3.5 cm) (Figure 2).

A *K. pneumoniae* was isolated from blood cultures and the urine culture was negative.

Due to the abscesses localization it was decided to have a conservative approach and parental Piperacillin-Tazobactam and Metronidazol was given. The patient was afebrile 3 days after, with progressive clinical improvement, and was discharged from the hospital at 19th day since admission. He completed a 4 week course of antibiotherapy. The follow up abdominal CT-scans showed improvment at two-month (Figure 3) time and a normal liver apperance on 6th month (Figure 4).

DISCUSSION

K.pneumoniae invasive syndrome was recently described as an infection of the liver caused by a specific serotype of that microorganism. It can have extrahepatic complications and be very severe.

According to the definition of *K.pneumoniae* invasive syndrome proposed by L Kristopher et al in 2012,⁽¹⁶⁾ the patient that we presented had a clinical probable invasive syndrome at the time of current admission in the hospital

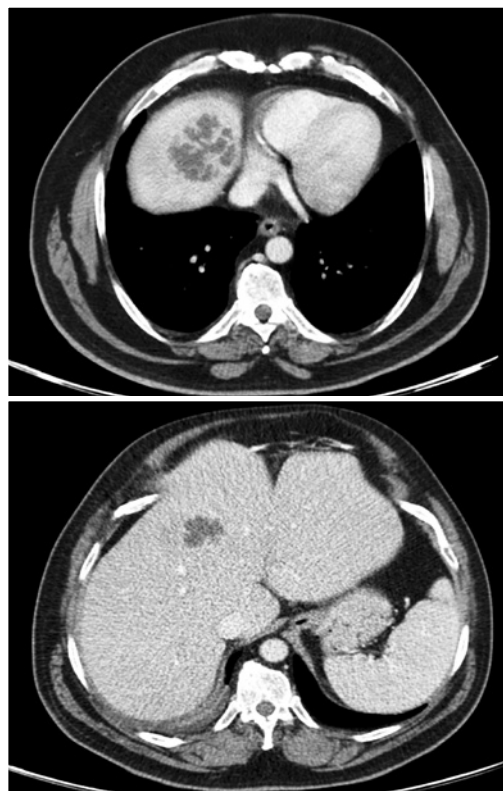


Figure 2. Abdominal CT-Scan. The imaging were consistent with liver abscesses in IV and VIII segments (7 and 3.5cm).

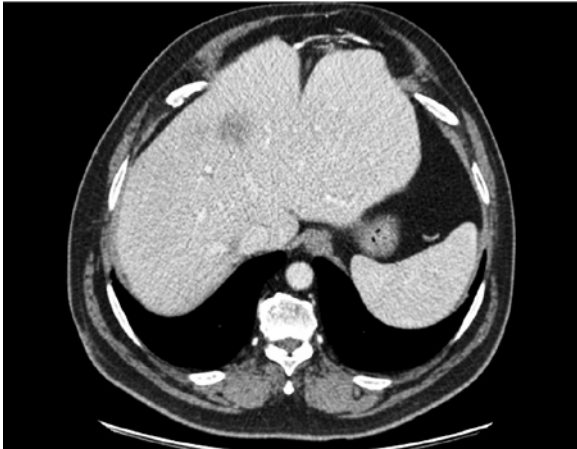


Figure 3. Abdominal CT-Scan 2 months after treatment. CT-scan showed marked improvement in the abscesses.



Figure 4. CT-scan revealed complete resolution of the abscesses.

as he had a *K.pneumoniae* liver abscess as the sole presenting clinical manifestation. When the liver abscess have extrahepatic complications, especially central nervous system involvement, necrotising fasciitis or endophthalmitis, the syndrome is classified as definite. The same authors also proposed a microbiological definition of the syndrome: it is definite if there is an identification of the K1 or K2 serotypes and it is probable when there is a hypermucoviscous phenotype identified by the string test.

This syndrome was first described in southeast asian countries^(1,2), however there are 38 cases reported in the USA. 50% of the affected patients in USA are asian-descendents. The other half have an other ethnic origin⁽¹⁷⁾.

The most common underlying condition on patients affected by this disorder is diabetes mellitus and it seems to be an association between uncontrolled hyperglycemia and metastatic lesions^(18,19). It hasn't been identified specific human genes predisposing to the infection, but they seem to exist once the disease is more common in Asian people⁽¹⁹⁾. Our patient belongs

to the diabetic risk group and he had a poor glycemic control with macro and microvascular complications. Hypothetically, he may have a personal or genetic predisposition once he already had the same clinical presentation four years ago and, at the time, the liver abscess was resolved.

We present this case report because its rarity outside asian countries as well as the particularity of a relapse of the liver abscess in the same patient four years after the first episode.

REFERENCES

1. Chang FY, Chou MY, Fan RL, Shiao MF. A clinical study of *Klebsiella* liver abscess. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1988;87:282-87.
2. Chang FY, Chou MY. Comparison of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* and non-*K pneumoniae* pathogens. *J Formos Med Assoc* 1995;94:232-37
3. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med* 1986; 146:1913-16.
4. Saccante M. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess, endophthalmitis, and meningitis in a man with newly recognized diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 1999;29:1570-71.
5. Hu BS, Lau YJ, Shi ZY, Lin YH. Necrotizing fasciitis associated with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1360-61.
6. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1654-59.
7. Pastagia M, Arumugam V. *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses in a public hospital in Queens, New York. *Travel Med Infect Dis* 2008;6:228-33.
8. Moore R, O'Shea D., Geoghegan T., Mallon P, Sheehan G., Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe, *Infection*, 2013;41:681-686.
9. Garcia-Morillo JS, de la Cruz-Vicente F, Lopez-Ruiz T, Beranbeu-Wittel M, Hepatic abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in an Asian immigrant. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(9):585-6.
10. Gomez C, Broseta A, Otero JR, Chaves F, Primary pyogenic liver abscess caused by magA+ *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Clin Microbiol Newsl*.2007;29:100-2.
11. Karama EM, Willermain F, Janssens X, et al. Endogenous ophthalmitis complicating *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Europe:case report. *Int Ophthalmol*. 2008;28(2):111-3.
12. Sobirk SK, Struve C, Jacobsson SG. Primary *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with metastatic spread to lung and eye, a North European case report of an emerging syndrome. *Open Microbiol J* 2010;4:5-7.
13. Decre D, Verdet C, Emirian A, et al. Emerging severe and fatal infections due to *Klebsiella pneumoniae* in two university hospitals in France. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):3012-4.
14. Moore L, Clarke L, Donaldson H, Azadian B, Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: the London experience, *Infection* 2014;42:219-221.
15. Ko WC, Paterson DL, Sagnimeni AJ, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerg Infect Dis* 2002;8:160-66.
16. Kim SB, Je BK, Lee KY, Lee SH, Chung HH, Cha SH. Computed tomographic differences of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* and non-*Klebsiella pneumoniae*. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:59-65.
17. L Kristopher Siu, Kuo-Ming Yeh, Jung-Chung Lin, Chang-Phone

- Fung, Feng-Yee Chang. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome, *Lancet Infect Dis* 2012;12:881-87.
18. Lin Y, Wang F, Wu P, Fung C, *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics, *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:56/1186/1471-2334-13-56.
19. Yu WL, Chuang YC, Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae*, *UpToDate*, 02-05-14.

Vasculite sistêmica da síndrome de Cogan associada ao PR3-ANCA. Relato de caso

Systemic vasculitis of Cogan's syndrome associated with PR3-ANCA. Case report

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte¹, Aline Damé Vogg¹, Bruna Chesini¹

Recebido da Universidade Católica de Pelotas.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Cogan (SC) caracteriza-se pela presença de ceratite intersticial não luética associada a manifestações de disfunção vestibulococlear. Este artigo tem como finalidade dar continuidade ao relato de caso da SC publicado nesse periódico em 2009, que mostra, agora em 2014, o acompanhamento ambulatorial durante 60 meses, os resultados laboratoriais, o tratamento realizado e faz uma breve revisão bibliográfica dos marcadores imunológicos. Também, como objetivo principal, apresentar essa rara entidade nosológica que, quando não tratada no início dos sintomas com imunossuppressores, pode causar anacusia em 50% e amaurose em 10% dos pacientes e, em sua forma atípica, cursar com vasculite sistêmica. Como não encontramos citações na literatura mundial dessa associação – vasculite da SC com positividade de anticorpos dirigidos contra citoplasma de neutrófilos (c-ANCA) direcionados especificamente contra o antígeno serinaproteinase 3 (PR3) – consideramos prudente novos artigos serem publicados no sentido de confirmar ou não esses achados clínico-laboratoriais. Ressaltamos que o paciente evoluiu satisfatoriamente para a cura, visto que permanece assintomático e com os exames de atividade inflamatória normais. **RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciante, foi internado por 15 dias por apresentar hiperemia conjuntival, mialgias e febre com 30 dias de evolução. O diagnóstico foi realizado a partir do 11º dia, quando surgiram as seguintes manifestações: nistagmo, ataxia de marcha, tontura, náuseas e vômitos aos movimentos, dores articulares no punho, joelho e tornozelo esquerdos, acompanhadas de rubor e calor, acrescidas de sufusões hemorrágicas subungueais dolorosas em três dedos da mão esquerda, sugestivas de vasculite sistêmica. **CONCLUSÃO:** Este relato de caso apresenta aos profissionais médicos essa entidade

rara, de difícil diagnóstico e de repercussões graves quando não bem tratada. Além disso, mostra associação dessa síndrome com vasculite sistêmica c-ANCA reagente especificamente contra o antígeno citoplasmático serina proteinase 3 (PR3).

Descritores: Síndrome de Cogan; Vasculite sistêmica; Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; Ensaio de imunoabsorção enzimática; Serina proteases; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cogan's syndrome (CS) is characterized by the occurrence of non-luetic interstitial keratitis associated with vestibulocochlear dysfunction signs. This article aims to give continuity to a report on the CS published in this journal in 2009, and proposes to show a 60-month outpatient follow-up, laboratory results and treatment prescribed, as well as to give a brief literature review on immunological markers, as far as 2014. It also has the primary aim of presenting this rare nosological entity which, if not treated with immunosuppressive drugs at the onset of symptoms, can lead to deafness in 50% of the patients and amaurosis in 10% of them, and occur concomitantly with systemic vasculitis in its atypical form. As international literature citations on the CS vasculitis association with positivity of antibodies against neutrophil cytoplasm (c-ANCA) specifically directed against cytoplasmic antigen serine proteinase 3 (PR3) have not been found, it is suggested that new articles should be published in order to either confirm or deny these clinical and laboratory findings. It is noteworthy that the patient progressed satisfactorily towards healing, and remains asymptomatic with negative inflammatory activity exam results. **CASE REPORT:** a 43 year-old married male Caucasian salesclerk from Piratini (RS) was hospitalized for a 15-day period showing conjunctival hyperemia, myalgia and fever following a thirty-day evolution period. Diagnosis was only reached on the 11th day when the following signs appeared: nystagmus, motor ataxia, dizziness, nausea and vomiting upon moving, joint pain in the left wrist, knee and ankle, accompanied by redness and heat, in addition to painful subungual hemorrhagic suffusions in three left-hand fingers compatible with systemic vasculitis. **CONCLUSION:** This case describes a rare syndrome of difficult diagnosis and serious implications when not properly treated. Also, the association between this syndrome and systemic vasculitis with c-ANCA reagent is emphasized.

Keywords: Cogan syndrome; Systemic vasculitis; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Enzyme-linked immunosorbent assay; Serine proteases; Humans; Case reports

1. Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS.

Trabalho elaborado no curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.

Data de submissão: 08/09/2014 – Data de aceite: 25/05/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte

Av. Dom Joaquim, 910

CEP 96020-260 – Pelotas, RS, Brasil

Tel.: (53) 3223-2065 – E-mail: alduarte@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Em 1934, Morgan e Baumgartner descreveram o primeiro caso de ceratite intersticial não luética, associada à disfunção vestibulococlear complicada pela recorrência da manifestação ocular. Em 1945, David G. Cogan (1908-1993), oftalmologista americano, foi o primeiro a classificá-la como entidade clínica, relatando cinco casos à época⁽¹⁾. A síndrome de Cogan (SC) é doença inflamatória crônica que afeta mais comumente adultos jovens na terceira década de vida, não havendo preferência por raça e/ou sexo⁽²⁾. As características clínicas mais prevalentes da forma típica da doença são: ceratite intersticial não luética (achados oculares mais comuns no início da síndrome são opacidades corneanas numulares periféricas bilaterais) e disfunção vestibulococlear (ataxia, náuseas, vômitos, vertigem, zumbido e hipoacusia neurossensorial, na maioria das vezes, bilateral) como na doença de Menière^(3,4).

A forma atípica, além de apresentar manifestações sistêmicas, como vasculite, geralmente envolve toda a estrutura ocular, levando a episódios recorrentes de conjuntivites, episclerites, uveítes, edema de disco óptico e vasculite retiniana^(3,5,6). Os mecanismos responsáveis pelas manifestações clínicas dos olhos e da orelha interna na SC ainda não foram esclarecidos. Algumas evidências sugerem que essa doença se deva a um mecanismo autoimune da orelha interna⁽²⁾. Menos de 5% dos pacientes apresentam-se, inicialmente, com manifestações sistêmicas ou queixas inespecíficas, como: febre, astenia, perda de peso, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatite, nódulos pulmonares, pericardite, dor abdominal, artralgia, artrite, mialgia e urticária^(2,4,5). Quando presente, a vasculite sistêmica, associada à SC, pode acometer pequenos, médios e grandes vasos, ou então, manifestar-se como aortite^(2,7-8). Tais manifestações podem surgir semanas ou anos após os sintomas iniciais e são descritas em apenas 10% dos pacientes que podem apresentar ainda, dilatação aórtica, regurgitação valvular, doença do óstio coronariano, aneurismas tóracoabdominais e arterite de coronárias^(2,5,7,9). As vasculites são processos clínico patológicos caracterizados pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização ou tipo; podem estar envolvidas artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Os achados clínicos das vasculites dependem do calibre dos vasos comprometidos, por exemplo: púrpura palpável, livedo reticular, hematúria, disfunção renal, hemoptise e dispneia quando são comprometidos vasos de pequeno calibre. No envolvimento dos vasos de médio calibre ocorrem: necrose, úlceras, infartos digitais, mononeurite multiplex, dor abdominal, hemorragia digestiva baixa, úlceras intestinais, infarto visceral, disfunção e infarto renal, angina e infarto do miocárdio e nas vasculites de grandes vasos: cefaléia temporal, cegueira, diferença de pulso e de pressão, sopros e claudicação^(10,11).

Em 1982, a presença de ANCA (sigla do inglês: *Anti-neutrophilcytoplasmic antibody*) foi descrita pela primeira vez em pacientes com glomerulonefrite pauci-imune⁽¹²⁾. Há dois tipos diferentes de ANCA: anticorpos antiserina proteinase 3 (PR3) determinam coloração citoplasmática difusa na imunofluorescência indireta (IFI) e são chamados de citoplasmáticos ou c-ANCA; o p-ANCA reage contra a mieloperoxidase (MPO), elastase ou lactoferrina e determina um padrão perinuclear na IFI. Nas doen-

ças imunomediadas, não associadas à vasculite sistêmica, como hepatite autoimune, colagenoses e doença inflamatória intestinal, na IFI podem ser ANCA positivos e são denominados de Atípicos⁽¹³⁾. Existem dois ensaios laboratoriais para ANCA atualmente em uso: a reação de IFI e do ELISA (sigla em inglês: *Enzyme-linked immunosorbent assay*). Destas, a IFI é mais sensível, enquanto o teste ELISA é mais específico. A melhor abordagem para a pesquisa de ANCA consiste em realizar a IFI como triagem e, caso positivo, confirmar com ELISA contra alvos específicos^(14,15). É citado que pacientes com positividade do c-ANCA (imunofluorescência) e de PR3-ANCA (ELISA) podem ser identificados, durante o início do acompanhamento, com maior risco de recidiva⁽¹⁶⁾, além de apresentarem uma menor taxa de sobrevida e uma doença mais extensa, quando comparados com pacientes que apresentam ANCA-MPO⁽¹⁷⁾. Os títulos ANCA, além das suas aplicabilidades no diagnóstico das vasculites, acompanham a atividade da doença e tendem, pela IFI, a negativar na doença em remissão. O aumento de suas titulações geralmente precede à recidiva da doença, principalmente no teste ELISA anti-PR3 e anti-MPO⁽¹⁸⁾.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciante, natural de Piratini (RS) e procedente de Pelotas, Rio Grande do Sul – Brasil. Procurou atendimento médico referindo hiperemia ocular à esquerda, dores musculares em coluna cervical que o limitavam nos movimentos de lateralização da cabeça e febre diária de 38,3°C, com 30 dias de evolução. Relatava hospitalização anterior, por dez dias, em que foi submetido a vários exames e recebeu alta, sem diagnóstico definitivo. Devido à presença de leucograma infeccioso e cloretos no líquido, com um resultado menor do que o normal, foi novamente internado com a finalidade de excluir Meningite tuberculosa. Durante os primeiros 10 dias de observação, o quadro clínico permaneceu inalterado quando, subitamente, o paciente apresentou marcha atáxica, nistagmo horizontal com componente rápido para a direita, náuseas, vômitos não alimentares e zumbidos. Além de dor no joelho e tornozelo esquerdos, associada a rubor e calor, surgiram sufusões hemorrágicas dolorosas subungueais nos dedos indicador, médio e anular à E, sugestivas de vasculite sistêmica.

Revedo a bibliografia, com a finalidade de estabelecer uma relação entre a SC e o teste ANCA positivo, há um relato dessa associação, analisada por IFI⁽⁶⁾. De vinte pacientes somente um apresentava c-ANCA reagente em baixa titulação (1/40), mas sem correlação com antígeno específico. Como não é citada na literatura médica a associação de c-ANCA reagente especificamente contra o antígeno citoplasmático PR3 na SC, pensamos em doença reumática complicada por vasculite sistêmica e descartamos outras patologias com sorologia para doenças infectocontagiosas, hemoculturas, tomografia computadorizada para afastar doenças vasculares e/ou tumorais. Foram realizadas audiometrias e solicitada avaliação oftalmológica. Instituímos um esquema terapêutico com metilprednisolona em pulsoterapia (com 01 grama EV/dia, durante 4 dias). O paciente recebeu alta hospitalar sem queixas, com prescrição de prednisona 60mg/dia via oral, associada ao metotrexate 25mg/semana subcutâneo

e com a orientação de não interromper o tratamento por dois anos. Durante 24 meses, foi mensalmente examinado ambulatorialmente, mantendo-se assintomático, mas com elevação do PR3-ANCA, em todos os exames realizados (Tabelas 1, 2 e 3).

Nos exames audiométricos, houve a persistência de hipoaúscia neurossensorial moderada e discriminação vocal de 80% na orelha esquerda. Não houve mais queixa, nem evidência clínica de ceratite após pulsoterapia com metilprednisolona. Provas inflamatórias como VHS e Proteína C reativa, apresentaram-se anormais no início dos sintomas e depois quando ocorreu a recidiva da doença (Tabelas 1 e 3). O paciente realizou o tratamento proposto durante dois anos. A prednisona foi reduzida em 10mg/mês, porém sem modificações no esquema do metotrexate até o final do segundo ano de tratamento, quando foi suspenso devido a quadro infeccioso de varicela, sem comprometimento visceral. O paciente permaneceu sem remédios e assintomático por 19 meses, embora os exames mostrassem a positividade do PR3-ANCA. A recidiva ocorreu em 07/2012 por queixa de mal estar e febre acompanhada de c-ANCA=1:160 e PR3-ANCA=7,4 ud. Voltamos ao mesmo esquema terapêutico e solicitamos novos exames (Tabela 3). O paciente não apresentou mais queixas. Nos últimos exames, o c-ANCA não era reagente, embora o PR3-ANCA permanecesse sempre com titulação elevada. Em 11/2013, com 60 meses de acompanhamento ambulatorial, retorna assintomático e com todos os exames normais. Alta ambulatorial com prescrição de metotrexate 25mg/semana VO associado a prednisona 10mg VO em dias alternados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas doenças sistêmicas podem comprometer o globo ocular e o oitavo par craniano. Das doenças do tecido conjuntivo, apenas síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e lupus eritematoso podem comprometer de forma consistente a córnea, no entanto a lesão é ceratoconjuntivite seca, ao invés de ceratite intersticial, enquanto sarcoidose e tuberculose podem apresentar uma ceratite ulcerativa raramente associam-se à lesão vestibulococlear. Uma série de doenças sistêmicas, como poliarterite nodosa, granulomatose com poliangiite, arterite de Takayasu e doença de Behçet podem cursar com vasculite, afetando os olhos e o aparelho vestibulococlear, todavia, em nenhuma delas ocorre a ceratite intersticial da SC. A associação de ceratite viral com otite média ou labirintopatia pode causar confusão com a SC, contudo a ausência de manifestações sistêmicas, aliada ao curso clínico da doença pode esclarecer o diagnóstico. A presença de ceratite intersticial não ulcerosa, na ausência de sífilis congênita, em particular, associada a manifestações do oitavo par craniano, torna o diagnóstico mais seguro para SC⁽¹⁹⁾.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da SC é clínico e de exclusão, tendo em vista que não existe nenhum exame com alta especificidade para confirmar essa síndrome e são várias as patologias que podem mimetizá-la.

Tabela 1. Resultado dos exames laboratoriais (de dez/2008 a out/2009)

Dia/mês/ano	09/12/08	30/04/09	23/07/09	28/10/09
c-ANCA	Reagente 1:80	Não reagente	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA		8,4ud	12,2ud	10,9ud
VHS	105mm/1 ^a h	2mm/1 ^a h	3mm/1 ^a h	
Prot. C-reativa	96mg/dL			10,9mg/dL

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Tabela 2. Resultado dos exames laboratoriais (nov/2009 a abril/2011)

Dia/mês/ano	05/11/09	22/03/10	26/07/10	07/04/11
c-ANCA	Não reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA	8,8ud	14,9ud	3,1ud	6,9ud
VHS	2 mm/1 ^a h	2mm/1 ^a h	2mm/1 ^a h	
Prot. C reativa	<5mg/dL	<5mg/dL	<5mg/dL	

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Tabela 3. Resultado dos exames laboratoriais (nov/2011 a nov//2013)

Dia/mês/ano	10/10/11	25/11/2011	02/07/12	4/12/2012	12/11/2013
c-ANCA	Não reagente	Não reagente	Reagente 1:160	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA	7,2ud	7,4ud	7,4ud	5.1ud	1,0ud
VHS			63mm/1 ^a h		5mm/1 ^a h
Prot. C reativa					

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Valores de referência: c-ANCA: não reagente; PR3<2: negativo; 2,1 a 3: positivo moderado; >3: positivo forte; VHS: até 10mm/1^ah no homem e até 20mm/1^ah na mulher; Prot. C reativa <0,8mg/dl.

A vasculite que mais se assemelha à SC é a Granulomatose com Poliangiite (GPA). Contra essa hipótese, neste caso relatado, inexistiam úlceras nasal/oral; sinusopatia, nódulos/cavidades ou infiltrado fixo pulmonar, hematuria microscópica ou mais de cinco eritrócitos por campo de grande aumento e inflamação com granulomas em biópsia (não realizada por não consentimento do paciente).

O diagnóstico diferencial das patologias que podem cursar com vasculite sistêmica, ANCA associadas são: Granulomatose com Poliangiite (GPA), Poliangiite microscópica e Vasculite de Churg-Strauss (rara).

A síndrome de Cogan nem sempre se manifesta inicialmente com todas as suas características, o que pode dificultar o diagnóstico que é eminentemente clínico. Desta forma, um acompanhamento minucioso do paciente com audiometrias seriadas, avaliação multidisciplinar (otorrinolaringológica, oftalmológica e clínica) revela-se imprescindível para o diagnóstico. Por sua vez, a introdução precoce do tratamento melhora o prognóstico da SC, principalmente a parte coclear do oitavo par craniano.

Outras pesquisas devem ser publicadas, para confirmar ou não esse nosso achado: vasculite sistêmica da Síndrome de Cogan c-ANCA reagente especificamente anti-PR3. Na verdade, esse caso clínico, apresentando essa associação, com acompanhamento durante 60 meses, evoluindo para a cura, é o primeiro descrito na literatura médica mundial.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Américo Proto pelo diagnóstico oftalmológico.

Ao Dr. Ricardo Valentim Ferreira pelos exames audiométricos.

Ao Dr. Umberto Lopes de Oliveira Filho pela orientação nos exames reumatológicos.

REFERÊNCIAS

1. Cundiff J, Kansal S, Kumar A, Goldstein DA, Tessler HH. Cogan's syndrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):68-70.
2. St. Clair EW, McCallum R. Cogan's syndrome. UpToDate. [cited 2014 Jul 21] Available from: http://www.uptodate.com/contents/cogans-syndrome?source=search_result&search=cogan&selectedTitle=1%7E15
3. Medeiros FW, Altieri RAS, Souza MB, Milani JÁ, Alves MR. Síndrome de Cogan: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68(6):850-2.
4. Aumond MD, Leonhardt FD, Abreu CE, Penido NO. Síndrome de Cogan: apresentação de caso e diagnóstico diferencial. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(3):431-4.
5. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):483-8.
6. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P; Study Group for Cogan's Syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):1007-15.
7. Haynes BE, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59(6):426-41.
8. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younger BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 1986; 61(5):344-61.
9. Tseng JF, Cambria RP, Aretz HT, Brewster DC. Thoracoabdominal aortic aneurysm in Cogan's syndrome. *J Vasc Surg*. 1999;30(3):565-8.
10. Hunder GG. Classification of and approach to the vasculitides in adults. UpToDate. [cited 2014 Nov 24]. Available http://www.uptodate.com/contents/classification-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?source=search_result&search=vasculitides&selectedTitle=1%7E150
11. Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 1998;21(4):126-38.
12. Davies DJ, Moran JF, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: positive arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):606.
13. Luppino R, Assad RL. Reumatologia. Propedêutica Laboratorial e Aplicações Clínicas. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Sistema de Educação Médica Continuada a Distância, Programa de Atualização em Clínica Médica (PROCLIM). São Paulo: Artmed/Panamericana; 2010. p.128-30.
14. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53(3): 743-53.
15. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998;53(3):796-8. Comment on: *Kidney Int*. 1998;53(3):743-53.
16. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):724-9.
17. Drooger JC, Dees A, Swaak AJ. ANCA-Positive patients: the influence of PR3 and MPO antibodies on survival rate and the association with clinical and laboratory characteristics. *Open Rheumatol J*. 2009;3:14-7.
18. Halpern AS. Granulomatose de Wegener. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2nd ed. São Paulo: Roca; 1992. p.1585-6.
19. Podder S, Shepherd RC. Cogan's syndrome: a rare systemic vasculitis. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):163-4.

Polisserosite de Concato: uma doença rara ou pouco conhecida?

Concato's disease: a rare or a little known condition?

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte¹, Izabella Danezi Felin², Giovanni Baruffa³, Gabriela Duarte¹, Glauca Silveira¹, Fellipe Danezi Felin²

Recebido do curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas, RS.

RESUMO

Polisserosite consiste na inflamação das serosas (pericárdio, pleura e peritônio) com efusão. Na polisserosite de Concato, além das manifestações inflamatórias das serosas, ocorre pericardite com espessamento dos folhetos do pericárdio, podendo levar a um quadro de pericardite constrictiva. Justifica-se este estudo ao considerarmos que a etiologia das serosites são muitas; por isso, há necessidade de melhor estudá-las e difundir-las no meio acadêmico. Nesse sentido, propomo-nos a rever a literatura, por meio de levantamento bibliográfico, de pesquisa em rede e literatura atualizada sobre o tema abordado. Deste modo, pretendemos melhor elucidar a etiopatogenia da doença de Concato, dada a importância do diagnóstico precoce, combinado ao tratamento adequado, na prevenção de consequências indesejáveis e fatais. O principal objetivo desta revisão é meramente acadêmico, pois há um desconhecimento muito grande desta forma de apresentação de tal doença no meio médico. Acreditamos que, com este estudo de revisão, poderemos contribuir para a conscientização e efetivação do diagnóstico precoce da patologia estudada, evitando complicações e, assim, promover: saúde, multiplicação e difusão do conhecimento adquirido.

Descritores: Pericardite constrictiva; Pericardite tuberculosa; Serosite/etiologia

ABSTRACT

Polyserositis is the inflammation of serous membranes (pericardium, pleura and peritoneum) with effusion. In Concato's disease, in addition to chronic inflammatory manifestations of serous membranes, there occurs pericarditis with thickening of pericardium

leaflets, which may lead to a picture of constrictive pericarditis. This study is justified by the multiple etiological factors that may lead to serosites, and the need to further study and publish study results. In this sense, a review was proposed by making a literature survey using network research and current literature available on the topic for the purpose of elucidating the etiopathogenesis of Concato's disease, given the importance of an early diagnosis, in association with the appropriate treatment, in the prevention of undesirable or even fatal consequences. The aim of this review is academic, inasmuch as there is lack of medical knowledge on the manifestations of this condition. By doing this, we aim to contribute to developing an awareness of the importance of an early diagnosis of this pathology, thus avoiding complications and promoting health and the propagation of acquired knowledge.

Keywords: Pericarditis, constrictive; Pericarditis, tuberculous; Serositis/etiology

HISTÓRIA

Rokitansky (1842) em exame "post-mortem" descreve exsudatos inflamatórios crônicos nas três serosas, o que Van Deen (1848) denomina serosite múltipla. Pick (1896) descreve três casos de serosite múltipla com as manifestações clínicas e patológicas. Esse trabalho foi muito bem aceito, à época pois Pick correlacionou as manifestações nas serosas à pericardite, o derrame pleural devido à insuficiência cardíaca e a ascite secundária a congestão venosa do fígado. Concato (1881) faz uma descrição mais convincente da inflamação crônica das serosas e a denomina Polyorrhymenitis. Osler foi um dos primeiros a reconhecer a síndrome dando-lhe lugar na literatura americana em 1896. Picchini (1901)* relata 110 casos de polisserosite, 50 dos quais, seus pacientes.

DISCUSSÃO DO TERMO POLISSEROSITE

A revisão da literatura mostra uma tendência a discutir polisserosite correlacionando-a à pericardite constrictiva, particularmente de origem tuberculosa. Pick (1896) descreve três casos de pericardite constrictiva, com pseudo-cirroze do fígado, resultante de pericardite adesiva crônica, envolvendo o mediastino. Desses, 2 casos devidos à tuberculose (TBC) e o terceiro de etiologia

1. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

2. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

3. Universidade Católica de Pelotas. Universidade Federal do Rio Grande, Pelotas, RS, Brasil.

Data de submissão: 08/09/2014 – Data de aceite: 01/12/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte

Av. Dom Joaquim 910 – Três Vendas

CEP: 96020-260 – Pelotas, RS, Brasil

Tel.: (53) 3223-2065 – E-mail: alduarte@terra.com.br

*Picchini L. La poliorrhymenite sub-acute e lenta. Morgagni, Milano 1891;(33) pg. 608;653;725. 1892;(34),pg.69 apud⁽¹⁾

desconhecida. Osler (1920) diz: “em todas as formas de peritonite crônica (polyorrhymenitis – inflamação crônica geral das serosas ou doença de Concato, bem como na variedade tuberculosa), o pericárdio e pleuras podem estar envolvidos. Em 1942, Harrison revisa 37 casos de pericardite constritiva: 5 delas atribuídas à TBC; 3 devidas a outras infecções e 29 de causas desconhecidas. Paul Dudley (1944) cita que ascite pode ser uma das manifestações da polisserosite, sendo o pano de fundo da pericardite constritiva (doença de Pick). Declara ainda que a polisserosite pode, eventualmente, ser responsável pela pericardite constritiva, sendo que essas duas entidades foram muitas vezes confundidas no passado. Andrews, Pickering e Sellors, (1948) afirmam: “a pericardite constritiva é uma entidade clínica que deve ser diferenciada de polisserosite”. Paul Wood (1957) publica: “embora a TBC possa afetar as três serosas, o termo polisserosite (doença de Concato) é reservado para a inflamação das serosas de etiologia desconhecida⁽²⁾.”

COMENTÁRIOS

Vários autores admitem confusão na terminologia usada para classificar as polisserosites. Há uma distinção entre polisserosite aguda generalizada e a pericardite infecciosa, por TBC, pneumocócica, entre outras. Enquanto nesta a pericardite, na maioria das vezes tuberculosa, dissemina-se para as pleuras e em alguns casos para o peritônio causando enormes derrames (exsudatos inflamatórios crônicos)⁽²⁾, naquela, as cavidades serosas são afetadas quase que simultaneamente ou em rápida sucessão.

ETIOLOGIA

Polisserosite consiste na inflamação das serosas (pericárdio, pleura e peritônio) com efusão^(3,4). Na polisserosite de Concato, além da inflamação crônica das serosas, ocorre pericardite com espessamento dos folhetos do pericárdio, podendo levar a um quadro de pericardite constritiva⁽⁵⁾. A etiologia da polisserosite, atualmente, é bem conhecida e várias são as situações clínicas que podem causá-la, incluindo doenças infecciosas (TBC e tripanossomíase), colagenoses (lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide), doença de Castleman, alteração genética, como a polisserosite familiar paroxística ou febre familiar do Mediterrâneo, uso de medicamentos (clozapina e fator estimulador de colônias de granulócitos para tratamento de linfoma) e malignidade (linfoma)⁽⁶⁻¹²⁾.

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A cada ano, a (TBC) é responsável pela morte de 3 milhões de pessoas no mundo. Entre os anos 2000-2020, cerca de 1 trilhão de pessoas serão infectadas, 200 milhões ficarão doentes e 35 milhões morrerão por complicações da TBC, se não houver controle dessa pandemia⁽¹³⁾. Mais de 9 milhões de novos casos ocorreram em 2008 em todo o mundo (com uma incidência de 139/100.000 habitantes), dos quais mais de um milhão morreram. Nos países desenvolvidos, a TBC foi diagnosticada em populações mais vulneráveis, como os imigrantes e pessoas com

menor nível social. Há um aumento de apresentação extra-pulmonar neste contexto, relacionado com a etnia não-europeia, infecção pelo HIV e em idade mais jovem⁽¹⁴⁾. A TBC extrapulmonar ocorre de uma forma insidiosa e evolução lenta, acometendo por ordem de maior frequência: pleura, gânglios, ossos e articulações, intestino, peritônio, pericárdio, sistema nervoso central, olhos e pele. Até o momento, só não há descrição de TB em unha e cabelo⁽¹⁵⁾. Quando o processo inflamatório crônico acomete as três serosas e os folhetos do pericárdio que, além de espessado, apresenta derrame líquido no seu interior, a ponto de evoluir para pericardite constritiva, denominamos, de doença de Concato (médico italiano, Luigi M. Concato, 1825-1882)⁽¹⁶⁾. O diagnóstico dessa síndrome passa por uma história clínica meticulosa, em cujos antecedentes patológicos o paciente relata ter contraído TBC em alguma época de sua vida e, mais tarde, então, apresenta os derrames nas serosas com o envolvimento ou não do pericárdio (pericardite constritiva). O processo inflamatório nas serosas reflete provavelmente, um estado de hipersensibilidade à tuberculoproteína⁽⁶⁾.

PERICARDITE POR TBC

A pericardite por TBC ocorre em 1 a 2% dos pacientes portadores de TBC pulmonar e pode ser a única manifestação de infecção pelo bacilo de Koch (BK). A inflamação do pericárdio pode acontecer por via linfática, a partir de doença tubercular pulmonar ou da árvore traqueobrônquica, linfonodos adjacentes, coluna vertebral ou por via hemática, na disseminação miliar. A forma direta do comprometimento do pericárdio pode ocorrer ocasionalmente pela aderência de um linfonodo tuberculoso ao saco pericárdio. Em muitos pacientes, o foco primário da infecção permanece inaparente⁽¹⁷⁾.

FISIOPATOLOGIA DA PERICARDITE POR TBC E A RELAÇÃO COM PERICARDITE CONSTRITIVA NA POLISSEROSITE DE CONCATO

A pericardite tuberculosa caracteriza-se por um quadro inicial de derrame pericárdico por exudação que vai sendo progressivamente absorvido. Este derrame por exsudato envolve o extravasamento de proteínas plasmáticas, incluindo o fibrinogênio e conseqüente deposição de fibrina no pericárdio parietal, além de propiciar a transmigração de células inflamatórias para o espaço intersticial^(18,19). Com o decorrer do processo, há subsequente espessamento do pericárdio e formação de granulomas imunogênicos, os quais envolvem mecanismo de hipersensibilidade tardia tipo IV, já que o agente causador do processo é vivo e altamente resistente. Assim, desencadeia reação inflamatória crônica específica imunogênica, em que as células inflamatórias se distribuem em formato arredondado, “em grão”, e existe área central de necrose caseosa, com focos de calcificação distrófica. A necrose central é rodeada por macrófagos multinucleados e epitélióides, além de linfócitos e fibroblastos os quais geram colágeno e fibrose. Os macrófagos na reação granulomatosa imunogênica que caracteriza a TBC, ativam os linfócitos T, que produzem interleucina 2, interferon e fator alfa de necrose tu-

moral (TNF)^(20,21); no estágio final da doença, os granulomas são substituídos por tecido fibroso e colágeno. Estas alterações são seguidas da deposição de cristais de colesterol e calcificação⁽²²⁾ que podem gerar constrição pericárdica. Existem quatro estágios patológicos caracterizadores da pericardite por TBC⁽⁶⁾.

1. exsudato fibrinoso com leucitose às custas de polimorfonucleares, micobactérias em grande número e formação precoce de granulomas com organização dispersa de macrófagos e células T.
2. derrame serosanguinolento com exsudato linfocítico e alta concentração proteica. Bacilo presente em alta concentração.
3. absorção do derrame com caseificação do granuloma e espessamento do pericárdio com fibrose subsequente.
4. cicatriz constritiva (pericardite constritiva propriamente dita): fibrose do pericárdio visceral e parietal que se contrai sobre as câmaras cardíacas, com risco de calcificar e causar pericardite constritiva a qual impede o enchimento diastólico cardíaco.

A pericardite constritiva, caracterizada por espessamento fibrótico do pericárdio e calcificação, é responsável pela restrição do enchimento diastólico das câmaras cardíacas⁽²³⁻²⁵⁾ e, portanto, um evento final provável, como também uma consequência indesejada da pericardite tuberculosa. Enquanto alguns autores⁽⁸⁾ descrevem a pericardite tuberculosa em 4 estágios, a pericardite constritiva é descrita por outros autores ao longo de três estágios⁽²⁶⁾ que se sobrepõem aos da pericardite por TBC, com uma via final comum provável: a constrição fibrosa do pericárdio.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAME FÍSICO

Tais manifestações são inespecíficas e dependem da fase da infecção, do nível de envolvimento pericárdico e da presença de TBC extra-pericárdica; geralmente antecedem as queixas cardiopulmonares: febre, perda ponderal e sudorese noturna e após, o quadro clínico clássico: dor torácica pleurítica, tosse, dispneia, turgência jugular, ascite, hepatomegalia, dor no rebordo costal direito, edema periférico e atrito pericárdico. O diagnóstico de pericardite constritiva é um desafio clínico, uma vez que mimetiza a miocardiopatia restritiva⁽²⁷⁾. Baseia-se na apresentação clínica, no ecocardiograma trans-torácico (ETT), na ressonância magnética (RMN), no cateterismo cardíaco e, em último recurso, na toracotomia^(24,25). Tal diagnóstico é confirmado perante a presença de alterações hemodinâmicas características, associadas a um espessamento do pericárdio superior a 3mm⁽²⁷⁾. Na pericardite constritiva, é habitual existir um longo intervalo de tempo entre o início da patologia subjacente e o do quadro clínico até que se forme a constrição fibrótica e calcificação, a qual se agrava rapidamente⁽²⁴⁾. As manifestações clínicas dessa entidade resultam da diminuição do débito cardíaco (fadiga, emagrecimento, perda de massa muscular), da congestão venosa sistêmica (ascite, edema dos membros inferiores e sintomas abdominais inespecíficos como anorexia, dispepsia, plenitude pós-prandial e/ou flatulência) e da congestão venosa pulmonar (tosse, dispneia de esforço e/ou ortopneia). O derrame pleural e a elevação do diafragma pela ascite podem contribuir para a dispneia⁽²³⁻²⁵⁾. A pericardite constritiva com derrame caracteriza-se pela combinação de derrame tenso no espaço pericárdico e

constrição cardíaca pelo espessamento pericárdico. Compartilha várias características de um derrame pericárdico crônico com compressão cardíaca e constrição pericárdica, causado, em especial, pela TBC⁽²⁸⁾. A pericardite tuberculosa pode se apresentar sob quatro formas: pericardite aguda, pericardite subaguda com derrame constritivo, pericardite constritiva crônica e derrame crônico assintomático⁽²⁹⁾. No estágio tardio da pericardite constritiva tuberculosa crônica, predomina a congestão venosa sistêmica e baixo débito, levando à ascite e aos grandes derrames pleurais⁽³⁰⁾. A inflamação e a exsudação são exacerbadas pela hipersensibilidade à tuberculoproteína, uma vez que bacilo de Koch é persistente na área da lesão, além de ser um agente agressor muito resistente e pouco digerível para a fagocitose completa por um único macrófago. Diante disso, torna essa uma resposta crônica específica, com formação de granuloma e desencadeamento de mecanismo de imunidade tardia tipo IV. Isso também explica a etiologia dos derrames pleurais. O espessamento pleural representa outro fator elucidativo do extravasamento de líquido e formação de derrames sem hipertensão vênulo-capilar - quando associado à inflamação e à fibrose - imitando o edema pulmonar não-cardíaco da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)^(18,20,21,28). A presença de manifestações extracardíacas de TBC, nas suas formas mediastinal ou retroperitoneal, linfadenopática com necrose central, envolvendo o intestino ou estreitando o mesentério, formam as lesões sugestivas para o diagnóstico⁽³¹⁾. Ao exame físico, os pacientes podem apresentar caquexia do tronco e dos membros superiores (devido à perda de massa muscular), elevação da pressão venosa jugular com “sinal de Kussmaul” (aumento durante a inspiração), pulso arterial de amplitude normal ou ligeiramente diminuída e, raramente, pulso paradoxal (descida da pressão arterial sistólica superior a 10mmHg durante a inspiração). É possível encontrar o “knock” pericárdico (som diastólico audível na borda esquerda do esterno, após o encerramento da válvula aórtica, correspondendo à rápida desaceleração do enchimento ventricular) e o desdobramento dos componentes aórtico e pulmonar do segundo som (associado a um volume de ejeção do ventrículo direito fixo durante a inspiração, devido à compressão do pericárdio e ao encerramento prematuro da válvula aórtica, por força da diminuição transitória do volume de ejeção do ventrículo esquerdo durante a inspiração). A maioria dos casos apresenta semiologia de derrame pleural. Como consequência da congestão hepática, são frequentes: aranhas vasculares, icterícia, eritema palmar, hepatomegalia e ascite. O edema dos membros inferiores, exuberante nos idosos, pode estar ausente nos jovens, em razão da competência das válvulas venosas^(25,26). Na radiografia do tórax, podem ser observadas dimensões cardíacas normais, diminuídas ou aumentadas, além de extensas calcificações pericárdicas (em cerca de metade dos doentes com etiologia tuberculosa), sinais de hipertensão venosa pulmonar e derrame pleural (em cerca de 60% dos doentes). No ETT, é possível observar não apenas a presença de um pericárdio espessado e/ou calcificado, mas ainda o movimento posterior abrupto do septo interventricular no início da diástole, bem como a redução da amplitude do movimento da parede posterior do ventrículo esquerdo. Além do mais, constatar a abertura precoce da válvula pulmonar, o aumento

da variação da onda E do fluxo trans-valvular mitral e tricúspide com a respiração, a dilatação das veias cava inferior (VCI) e hepática e ausência de variação do diâmetro da VCI com a respiração^(23,26). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética (RMN) do coração identificam o espessamento e as calcificações do pericárdio, bem como a dilatação do átrio direito, da VCI e das veias supra-hepáticas. A pericardite constrictiva associada à pericardite pode evoluir para progressiva diminuição do débito cardíaco e insuficiências renal e hepática. O tratamento de eleição é a pericardiectomia associada à terapêutica médica para o alívio dos sintomas⁽²⁵⁾.

COMENTÁRIOS

O envolvimento tuberculoso do pericárdio, frequentemente, apresenta-se como derrame pericárdico de evolução crônica, sendo uma forma rara de TBC; nesse sentido, merece ser difundida e melhor estudada. A pericardite pode ser a única manifestação da TBC, embora não seja incomum o acometimento de outras serosas, como a pleura e o peritônio caracterizando o quadro de polisserosite. Existe uma relação direta entre pericardite tuberculosa, pericardite constrictiva e doença de Concato. Por fim, ao considerarmos a complexidade e as várias interfaces de abordagem do tema em foco, ressaltamos a relevância deste estudo, cujo intuito consiste em compreender tais relações.

REFERÊNCIAS

1. Mayo WJ. The peritoneal manifestations of chronic multiple serositis, Concato's Disease. *Ann Surg.* 1922;76(4):432-7.
2. Agrat AL. A case of polyserositis (Concato's Disease): a discussion of its possible relationship to collagen diseases. *S Afr Med J.* 1959; 33:727-30.
3. Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers. Philadelphia: Elsevier; 2012. Polyserositis – definition of polyserositis.
4. Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing and Allied Health. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003. Polyserositis – definition of polyserositis.
5. Saunders Comprehensive Veterinary. 3 ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. Polyserositis – definition of polyserositis.
6. Pedreira J. Sessão de raciocínio clínico. Polisserosite. [citado 2014 Nov 21]. Disponível em: www.slideshare.net/janinemagalhães/sessão-de-raciocínio-clínico.
7. Alencar AL, Cruz MT, Mendonça AN. Serosite por tuberculose *Rev Méd Hosp Fed Serv Estado RJ.* 2000;34(3). [pôster 16].
8. Boroujeni HR, Boroujeni PR. Polyserositis (Concato's Disease) due to granulocyte colony stimulating factor therapy for lymphoma. *Tanaffos.* 2009;8(3):65-8.
9. Leitão S, Santos R, Jesus E, Santos A, Crespo J, Martins Y, et al. Doença de Castleman. *Medicina Interna.* 1999 [citado 2015 Jan 21];3(4). Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/11829/1/Doen%C3%A7a%20de%20Castleman.pdf>
10. Pedro AJ, Ribeiro S. Um caso de polisserosite hemática. *Medicina Interna.* Lisboa. 1995;(2)4:228-32.
11. Sousa H, Teixeira F, Reis G. Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite, entidade rara ou pouco conhecida? Três casos clínicos. *Nascer e Crescer.* 2008;17(2):70-3.
12. Boinas C, Ambar JA, Machado C. Polisserosite: Relato de caso clínico. *Rev Port Pneumol.* 1999;(6):603-9.
13. Anand MK, Reddy JJ. Gastrointestinal Tuberculose imagem. Medscape. [cited 2014 nov 24]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/376015-overview>
14. Orcau À, Caylà JA, Matínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;Suppl 1: 2-7.
15. Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Tessarollo B, Cunha DL, Capone RB, et al. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. *Pulmão RJ.* 2006; 15(4):253-61.
16. Concato LM. Italian physician, 1825-1882. Concato disease: polyserositis. *Medical Eponyms.*
17. Julian DG. Doenças do Pericárdio, Miocárdio e Endocárdio. In: Julian DG. *Cardiologia.* 3^a ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1979; p.176-192.
18. Schoen FJ, Mitchell RN. O coração. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robins & Cotran, bases patológicas das doenças.* 8nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010; p589-591.
19. Higuchi ML, Aiello VD, Gutierrez PS. Coração. In: Filho GB, Bogliolo, patologia. 7nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006; p451- 453.
20. Saffitz JE. O coração. In: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwartzing R, Strayer D. *Rubin, patologia: bases clinicopatológicas da medicina.* 4nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006; p.589- 591.
21. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 1997;10(4):942-7.
22. Suwan PK, Potjalongsilp S. Predictors of constrictive pericarditis after tuberculous pericarditis. *B Heart J.* 1995;73(2):187-8.
23. Manning WJ. Pericardial Disease, In: Goldman L, Bennet JC. *Cecil Textbook of Medicine.* 21nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000; p.347-53.
24. Moosdorf R. Indications, results and pitfalls in the surgery of constrictive pericarditis. *Herz.* 2000;25(8):794-8.
25. Myers RB, Spodick DH. Constrictive pericarditis: clinical and pathophysiologic characteristics. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 1): 219-32.
26. Spodick DH. Pericardial diseases. In: Braunwald E. *Heart Disease- A Textbook of Cardiovascular Disease.* 6nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001; p.1823-76.
27. Mehta A, Metha M, Jain AC. Constrictive pericarditis. *Clin Cardiol.* 1999;22(5):334-44.
28. Braunwald E. Doenças do Pericárdio. In: Longo F, Kasper H, Jameson L. *Medicina interna de Harrison.* 18nd ed. Porto Alegre: AMGH; 2013; p1971-78.
29. Braunwald E. Pericardial disease. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; p. 243.
30. Lorell BH. Reconhecimento e tratamento dos pacientes com doença pericárdica. In: Goldman e Braunwald E. *Cardiologia na Clínica Geral.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000; p.407.
31. Gulati GS, Sharma S. Pericardial abscess occurring after tuberculous pericarditis: image morphology on computed tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Radiol.* 2004;59(6):514-9.

Depression and chronic diseases in the elderly

Depressão e doenças crônicas em idosos

Yaeko Ozaki¹, Andrea Plácido Borges Sposito¹, Denise Ribeiro Stort Bueno¹, Maria Elena Guariento¹

Recebido da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

ABSTRACT

The process of demographic transition in Brazil are underlying challenges related to the increasing prevalence of chronic diseases and the functional disability in the elderly population, and that require new answers and strategies from administrators and health services professionals. Also in this context, we highlight the chronic diseases that can affect the mental health of the elderly, among which is depression. Besides a higher prevalence, when associated with chronic diseases, depression increases morbidity and mortality, causing worsening of quality of life and burdening the health system, in addition to representing a risk factor for the development of several diseases. A review of Brazilian literature with emphasis on epidemiological aspects, diagnosis and association of depression with chronic diseases in the elderly population was conducted.

Keywords: Aged; Chronic disease; Depression; Brazil

RESUMO

Ao processo de transição demográfica que se vive no Brasil estão subjacentes desafios relacionados ao aumento da prevalência de doenças crônicas e a incapacidades funcionais na população idosa, e que demandam novas respostas e estratégias por parte dos administradores e profissionais dos serviços de saúde. Também nesse contexto, destacam-se as doenças crônicas que podem afetar a saúde mental dos idosos, entre as quais está a depressão. Além de maior prevalência, quando associada a doenças crônicas, a depressão aumenta a morbidade e a mortalidade, causando piora da qualidade de vida e onerando o sistema de saúde, além de representar fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças. Realizou-se revisão de literatura brasileira com ênfase nos aspectos epidemiológicos,

diagnóstico e associação de depressão com doenças crônicas na população idosa.

Descritores: Idoso; Doença crônica; Depressão

INTRODUCTION

Depression is a disease, and it is not a feature of aging or of old age. However, it is under diagnosed in the elderly population, also on the basis that the presence of comorbidities and the use of multiple medications, which are common in this population, make the diagnosis and treatment of depression more complex⁽¹⁾. On the other hand, high prevalence of depressive symptoms has already been registered in the elderly population somewhere between 34% and 38%^(2,7).

In a cross-sectional study in 2009, by Cunha et al.⁽³⁾, with 1,184 adults from low-income community of Porto Alegre (RS), aged 20 or above, found prevalence of 16.3% elderly (aged 60 or above) with depressive symptoms, evaluated using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. It was observed the trend of a higher incidence of depressive symptoms with the increase in age and with lower levels of education and income.

Bandeira's study⁽⁴⁾ with 85 elderly of the metropolitan area of Fortaleza (CE), through the use of the Geriatric Depression Scale (GDS-15), the prevalence of depressive symptoms equal to 37.6% was identified. This was higher in a younger elderly group (39.38% in elderly people aged between 60 and 69; 37.5% in elderly people aged between 70 and 79 and 3.12% in those aged 80 and above), and 2.65 times higher prevalence in women.

Cross-sectional study carried out between 2007 and 2008 by Alvarenga et al.⁽⁵⁾ with 503 elderly of both sexes and aged 60 or above, cared for by the Family Health Strategy in the city of Dourados (MS), recorded prevalence of depressive symptoms equal to 34.4% in men and 36.0% in women. The presence of these symptoms was greater among the elderly with higher number of chronic diseases. It was not detected a statistically significant difference between genders and age groups. It was applied to GDS-15; values equal or above six were considered indicative of depression. Among the elderly with depressive symptoms, apathy and isolation were the items of the scale with greater predominance.

In another cross-sectional study carried out subsequently (2010 and 2012), by Ferreira and Tavares⁽⁶⁾, with a population of 850 elderly residents in the rural area of a municipality of the State of Minas Gerais, it was identified the prevalence of 22% of elderly aged between 60 and 70 with depressive symptoms.

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

Receive on: 24/11/2014 – Accepted on: 09/05/2015

Conflict of interest: none.

Corresponding address:

Maria Elena Guariento
Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
CEP: 13083-887 – Campinas, SP, Brazil
Tel.: (19) 3521-7878 – E-mail: meguar@fcm.unicamp.br

Females with a greater number of comorbidities and functional disabilities to perform daily activities were associated with depressive symptoms.

Batistoni et al.⁽⁷⁾ conducted a longitudinal study that evaluated data from 310 elderly aged between 60 and 103, in Juiz de Fora (MG). In this study, the data relating to the first set of measures (N=440) were collected in 2002 and 2003, and the second in 2004. Among those who participated in the two measures, 33.87% had depressive symptoms. The Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) was applied in order to evaluate depressive symptoms, comparing the score of depressive symptoms in the two study measures classified in four groups: a) those free from depressive symptoms and those remaining with this condition (50.9%) b) those incidents, which moved on to scoring for depressive symptoms (15.2%); c) those showing remission or improvement (14.2%); and (d) those showing recurrence (19.7%). In terms of prevalence of depressive symptoms, the researchers found no difference between the two measures of study. Remaining free of depression or showing remission symptoms was more frequent in men, while women presented a worse evolution in terms of new cases and recurrence.

Pinho et al.⁽⁸⁾ conducted a review of a literature about the incidence of depression in the elderly and the risk factors associated with it. Eleven prospective longitudinal studies were included which were carried out with people in the community aged over 50, conducted in the following countries: USA, England, Netherlands and Germany. The study concluded that prevalence rates differ depending on the definition, diagnostic criteria and of the population of interest. It was also found that the presence of depressive symptoms investigated in seven studies showed incidence of 12.0%, using the GDS-15. It was verified that the average incidence was of 13.23% in the elderly population of the community, ranging from 5.4% to 24.15%. According to the authors, this variation could be attributed to the use of different measurement scales, depression definitions, and methods of application of the scales, population of interest, follow-up time and cultural contexts. Among the predictors of depression, females were highlighted (only one study showed being female as a protective factor), old age (two studies found no association with age and one demonstrated that elderly aged 78 years or less presented a higher risk of developing depression), marital condition, low education level, unfavorable socio economic condition, housing conditions, low social support, stressful events, prior depression, psychiatric comorbidities, personality characteristics, sleep disorders, cognitive deficits, adverse health conditions, presence of chronic diseases, functional limitation and pain.

Nicolosi et al.⁽⁹⁾ point out that the data from the research network study about fragility in the elderly (FIBRA), conducted in the District of Ermelino Matarazzo, São Paulo (SP), showed that among the 303 elderly considered, 24.87% of women and 13.21% of men had symptoms of depression. Comparing the variables between genres, it was found statistically significant differences for three or more diseases self-reported, three or more health problems (more frequent in women) and depressive

symptoms. When compared to the scores of the Geriatric Depression Scale (GDS) with self-reported diseases, there was significant association between depressive symptoms and arthritis and diabetes. Among self-reported health problems, complaints of urinary incontinence, fecal incontinence, anorexia, falls, being bedridden, memory difficulty and fear of falling showed significant association with depressive symptoms. The findings of this study were consistent with previous publication that showed association between depressive symptoms and arthritis, diabetes, incontinence, reporting of falls and loss of appetite.

A longitudinal study developed in Australia by Prina et al.⁽¹⁰⁾, involving 5,411 elderly males aged 69 and over, upon application of the EDG, identified that the higher prevalence of depressive symptoms was found in the 75 to 79 age group (44.2%), followed by the 69 to 74 age group (25.1%) and 80 to 84 age group (23.0%) and, finally, the age group of 85 and over (7.7 percent). This study also pointed out association between depressive symptoms with higher risk of hospitalization, the greater number of new hospitalizations and increased use of hospital services.

DIAGNOSIS

In relation to the difficulties in diagnosing depression, in 2001, the Brazilian Medical Association (AMB) has developed guidelines in order to establish conducts in the diagnosis and treatment of medical conditions, including depression⁽¹¹⁾. In 2009, the AMB published a review of its guidelines for the treatment of depression, developed by Fleck et al.⁽¹²⁾. For this review, 23 articles published between 2002 and 2009 were found, five of which fulfilled the criteria of guidelines for diagnosis and treatment of unipolar depression in adults and, therefore, were considered in the review of the guidelines published in 2003. Among the highlights added in this edition are: the annual prevalence of depression in Western countries, in the general population it varies between 3% to 11%, and between 4.1% to 6.7% in the course of life; depression is two to three times more frequent in women than in men; about 80% of people will have a second depressive episode throughout their lives, and the average length of an episode varies between 16 and 20 weeks, and 12% do not have remission of symptoms; Depression is a disabling disorder when compared to other chronic conditions, equivalent to incapacitation due to severe ischemic heart disease, causing greater prejudice to health than angina, arthritis, asthma and diabetes; it is estimated that in 2020, depression will be the second most common cause of disability in developed countries and the first cause in developing countries; depression is misdiagnosed by a doctor not a psychiatrist; between 30% to 50% of cases go undiagnosed in primary care services and other general medical services.

In the same article, the authors propose two questions for identification of depression: “during the past month, did you feel bothered by feeling down, being down, depressed or hopeless?” “During the last month did you feel bothered by having little interest or pleasure in doing things?” In the case of two positive responses, the sensitivity to depression was of 96%

and specificity of 57%. In addition, we also propose the use of the Goldberg scale for depression detection, which is composed of the following questions:

1. Have you been having little energy?
2. Have you been having loss of interest?
3. Have you been having loss of confidence in yourself?
4. Have you been feeling hopeless? (If Yes to any, continue...)
5. Have you been having weight loss (due to little appetite?)
6. Have you been waking up early?
7. Have you been feeling slower?
8. Do you tend to feel worse in the morning?

If the answers are positive for three or more questions, the sensitivity is equal to 85% and the specificity is 90%.

Finally, in this article the AMB, based on the International Classification of Diseases-10 (ICD-10), presents key symptoms to diagnose depressive episodes, namely, depressed mood, loss of interest and fatigue. The additional symptoms are reduced attention and concentration, self-esteem and reduced self-confidence, ideas of guilt and worthlessness, bleak and pessimistic vision of the future, disturbed sleep and decrease in appetite. It is classified as a mild episode when the patient presents two basic symptoms plus two additional symptoms; as moderate, two episode of these fundamental symptoms more three or four additional symptoms; and as severe episode, three fundamental symptoms more four or more additional symptoms.

Del Porto⁽¹³⁾ explains that the term depression has been used to refer to: a) a normal emotional state (sadness); b) a symptom; c) a syndrome; or d) to one or various diseases. Sadness is a universal reaction to situations of loss and other adversities; may be an adaptive response, but also a warning sign. As symptoms, depression may be associated with clinical disease and may be response to stressful situations or adverse economic and social conditions. As a syndrome, depression includes changes of mood and cognitive changes, psychomotor and vegetative (sleep, appetite). As a disease, depression can be classified into major depressive disorder, melancholy, dysthymia, bipolar depression, among others. The feelings of sorrow and emptiness characterize depressive disorder. The author also reports that major depressive disorder is the most severe form of depression. By the DSM-IV criteria, this disorder is characterized when a person presents "depressed mood, loss of interest or pleasure, during a two-week period in addition to four more symptoms from a list of nine.

DEPRESSION AND CHRONIC DISEASES

About the association of depression with other morbid events, Buber & Engelhardt⁽¹⁴⁾ identified a study demonstrating that the greater impairment of health is an important risk factor for both the emergence and persistence of depression in the elderly. This study is called SHARE (Survey of Health Ageing and Retirement in Europe), it is a research on health, ageing and retirement developed in Europe. The first set of data was collected between 2004 and 2005 and the sample included 28,538 participants, aged between 50 and 89 (data on elderly aged between 90 and 104 were excluded due to the small

number of this population, 285). In this study, the average age of men was 64 and women 66 years old. Euro-D scale was used. The results showed that women had a higher prevalence of depression than men. When compared with the reference group of individuals aged between 50-54, the age groups of 70-74, 75-79, 80-84 and 85-89 showed higher levels of depressive symptoms and this increase was evidenced in both men women. When compared to socio-demographic variables, health conditions and economic tensions, the association between depressive symptoms and age disappears in men and reverts to women. This way, the study signals that the association between age and mental health is mediated by life and health conditions of the elderly.

One of the relevant issues in assisting the elderly with the diagnosis of depression refers to self-destruction, which can take to suicide. Minayo & Cavalcante⁽¹⁵⁾ identified 52 references corresponding to the period from 1980 to 2008, which showed strong associations between ideation, attempts, and suicide in elderly people. Elderly women think more about suicide but it is men who most commit suicide. American studies showed that there is a relationship of 4:1 between attempts and completion of suicides among elderly. Suicide in the elderly is a complex event with multiple causes and it is strongly associated with diseases and mental disorders. The presence of neoplastic diseases, neurodegenerative, urogenital and cardiopulmonary diseases in men is a risk factor for suicide in elderly. These authors found studies about postmortem information concerning the circumstances of suicide; 63% of those who committed suicide were suffering from depression on the occasion of their death, and 77% suffered from some psychiatric disorder, besides finding that elderly people from the age of 80 were the most prone to having thoughts, suicide attempts and suicides. The study concluded that suicide associated with depression in the elderly can be prevented.

On the other hand, Galizzi⁽¹⁶⁾ states that, often, depression is associated with clinical disease. Depression increases the complications and reduces the response to treatment of underlying clinical conditions, prolonging the evolution and causing economic and social losses. When affected by a disease, the immune and the metabolic-neuroendocrine systems suffer changes associated with increased morbidity and mortality. Depression, when associated with another clinical condition, can represent comorbidity, a response to the process of illness, or a direct consequence of the primary clinical picture. Depression, associated with other clinical conditions, worsens recovery, bringing in complications and the risk of death four to five times higher when compared to the population that does not have this diagnosis.

According to Telles et al.⁽¹⁷⁾, cardiovascular disease often coexist with psychiatric disorders, but can develop as a complication of psychiatric problems and vice versa. There are some European studies showing that depression is associated with coronary artery disease and presents itself as the largest risk factor for this disease; in addition, numerous studies show a prevalence of depression around 18.0% in patients after acute myocardial infarction.

Teng et al.⁽¹⁸⁾ argue that the association between depression and other chronic non contagious diseases can cause worse evolution of both, mental conditions and clinical disease, leading to less adherence to treatment, in addition to greater morbidity and mortality. According to these researchers, in the field of cardiovascular, neurological, kidney, endocrine disorders, oncology diseases and chronic pain syndromes are associated with depression. The adequate assessment of depressive symptoms in patients with associated morbid conditions becomes more difficult due to the superposition of symptoms such as fatigue, loss of appetite, pain, insomnia and low mood, the conditions that are associated to hospitalization and the perception of adverse consequences of these diseases, such as low self-esteem. When depressed cardiac patients were compared with non-depressed, mortality among those who presented depression was 3.1 times higher. On the other hand, the systemic arterial hypertension, which is a risk factor for heart diseases, seems to occur more in patients with depressive symptoms. Also, it has already been evidenced that the prevalence of depression in diabetic patients is between 11% and 31%, and the presence of diabetes increases twice the risk of depression. In patients with neoplastic disease, the association between lower survival and the presence of depression is clear. Patients with chronic pain have depression (30% to 54%); severe pain conditions are associated with a higher frequency of suicidal thoughts, suicide attempts and suicide. Depression after brain stroke occurs on about 19% to 23% of patients, the presence of depression increases the risk of brain stroke events in a period between 10 and 15 years.

It should be noted that the assessment of elderly people who have complaints of sadness and/or anhedonia can contribute to the improvement and identification of chronic illnesses⁽¹⁾, including depression.

In a cross-sectional study of population-based observation, held in 2009, developed by Hoffmann et al.⁽¹⁹⁾, in Montes Claros (MG), identified by means of the Geriatric Depression Scale, 20.96% of 258 elderly aged 60 to 98 years (average age of 71.1; DP=±8.08), had depressive symptoms. In bivariate analysis, these symptoms were significantly associated with the reference to not be eating well ($p=0.001$), using three or more drugs ($p=0.017$), have lost a relative or partner in the past few months ($p=0.017$), presenting difficulty sleeping ($p=0.002$), partial dependence to the basic activities of daily living ($p<0.001$) and dependency for instrumental activities of daily living ($p<0.001$). There was higher a prevalence of depressive symptoms among women.

Oliveira et al.⁽²⁰⁾ evaluated 240 elderly residents in João Pessoa (PB), whose average age stood at 71.8. The study was carried out in 2010, with the application of GDS-15, and identified that 24.2% of elderly had depressive symptoms (19.6% low level and 4.6% high/severe level, with 29.9 percent of women classified as low or severe degree), a higher number these symptoms were recorded among those who were aged 71-76 years old (7.5% of the total).

Duarte & Rego's study⁽²¹⁾ carried out between 2001 to 2004, with convenience samples of 1,120 elderly (age ranging from 60

to 99, average of 75.4), seen in a geriatric outpatient clinic of reference, in Salvador (BA). Using the standardized history of the institution, researchers showed the presence of depression in 23.4% of elderly people, of whom 47.6% were in the age group of 70-79 years old, no statistically significant difference by gender. The number of associated chronic diseases ranged from zero to eight, with the average of three; only 5.3% did not present any illnesses. Parkinson's disease was the most associated with depression, but it was also found association with postural instability, urinary incontinence, constipation, and with over three chronic diseases.

Pinho et al.⁽⁸⁾ identified that chronic diseases such as hypertension, heart disease, lung disease, arthritis, and diabetes were significantly associated with depression in five studies. In four of the eleven studies, it was observed that the emergence of depression was associated with frequency and intensity of pain symptom.

According to Fráguas Junior's⁽²²⁾ observation, depression in diabetic patients was the main factor for worsening of predictive evolution considering hospitalizations and mortality. Later, this same author⁽²³⁾ pointed out that the presence of depression could increase by 40%, and up to double the risk of onset of type 1 diabetes, due to changes in lifestyle.

Cafalli et al.⁽²⁴⁾ found studies that showed association of depression with rheumatoid arthritis, lupus, osteoarthritis, systemic Lupus erythematosus and fibromyalgia in the elderly, in addition to considering the low level of diagnosis of depression in the elderly population with rheumatological disorders, orthopedic or traumas represent a complicating factor, which leads to worse evolution of functional capacity and increased mortality.

Finally, it must be considered that the depressive syndrome may accompany almost every chronic diseases and their presence leads to worse developments, worse adherence to treatment, worse quality of life and increased morbidity and mortality⁽¹⁷⁾.

REFERENCES

1. Paradelo EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saúde Pública.* 2005;39(6): 918-23.
2. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchoa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in Community-Dwelling Older Adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiqu.* 2008;30(2):104-9.
3. Cunha RV, Bastos GAN, Del Duca GF. Prevalence of depression and associated factors in a low income community of Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(2):346-54.
4. Bandeira CB. Profile of depressed aged in a city community of Fortaleza. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2008;15(4):189-204.
5. Alvarenga MRM, Oliveira MAC, Faccenda O. Depressive symptoms in the elderly: analysis of the items of the Geriatric Depression Scale. *Acta Paul Enferm.* 2012; 25(4): 497-503.
6. Ferreira PCS, Tavares DMS. Prevalence and factors associated with the rates of depression among elderly residents in rural areas. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(2):396-401.
7. Batistoni, SST, Neri AL, Cupertino APFB. Prospective measures of depressive symptoms in community-dwelling elderly individuals. *Rev Saúde Pública.* 2010; 44(6):137-43.

8. Pinho MX, Custódio O, Makdisse M. Incidence of depression and associated factors among elderly community-dwelling people: a literature review. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2009;12(1):123-40.
9. Nicolosi GT, Falcão DVS, Batistoni SST, Lopes A, Cachioni M, Neri AL et. al. Depressive symptoms in old age: relations among sociodemographic and self-reported health variables. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(6): 941-9.
10. Prina AM, Huisman M, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L, Brayne C et al. Association between depression and hospital outcomes among older men. *CMJAJ.* 2013;185(2):1-7.
11. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diagnóstico e Tratamento da depressão. IN: Projeto Diretrizes, AMB & CFM, 2001, p. 1-9.
12. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF et al. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Full version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Supl I):S7-17.
13. Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21:SI6-11.
14. Buber I, Engenhardt H. The association between age and depressive symptoms among older men and women in Europe. Findings from SHARE. *Comparative Population Studies – Zeitschrift für Bevölkerungswissenschaft Jg.* 2011;1(36):103-26.
15. Minayo MCS, Cavalcante FG. Suicide in elderly people: a literature review. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(4):750-7.
16. Galizzi HR. Depressão nas diversas especialidades. In: Fráguas Junior R, Figueiró JAB. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões secundárias.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 97-108.
17. Telles RMS, Rays J, Ramires JAF, Wajngarten M, Salco M, Neri A. Coronariopatia e insuficiência cardíaca. In: Fráguas Junior R, Figueiró JAB. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões secundárias.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 173-9.
18. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clín.* 2005;32(3):149-159.
19. Hoffmann EJ, Ribeiro F, Farnese JM, Lima EWB. Depressive symptoms and associated factors among elders dwelling in a community in the North of Minas Gerais state, Brazil. *J Bras Psiquiatr.* 2010; 59(3):190-7.
20. Oliveira MF, Bezerra VP, Silva AO, Alves MSCF, Moreira MASP, Calda CP. The simptomatology of self-referred depression by elderly people who live in a shantytown. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2012; 17(8):2191-9.
21. Duarte MB, Rego MAV. Depression and clinical illness: comorbidity in a geriatric outpatient clinic. *Cad Saúde Pública.* 2007;3(3):691-700.
22. Fráguas Júnior R. Depressão no diabetes. In: Fráguas Junior R, Figueiró JAB. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões secundárias.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 237-41.
23. Fráguas Júnior R. Depressão e condições médicas. *Rev Psiq Clín.* 2009; 36(3):77-8.
24. Cafalli F, Amatuzzi MM, Leme LEG, Godoy Jr RM, Barros Filho TEP. Doenças osteometabólicas e traumatismo osteoarticular. In: Fráguas Junior R, Figueiró JAB organizadores. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões secundárias.* São Paulo: Atheneu; 2000; p. 283-301.

Destaques do VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Highlights of VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Pedro G. M. de Barros e Silva¹, Eric D. Peterson², Christian T. Ruff³, Samuel Z. Goldhaber³, Mark A. Crowther⁴, Antonio C. Carvalho⁵, Otavio Berwanger⁶, Angelo Amato de Paola⁵, Alexandre Abzaid⁷, Edson Romano⁶, Jose Francisco Kerr Saraiva⁸, Roberto R. Giraldez⁹, Gisele Sampaio¹⁰, João Guerra¹⁰, Antônio Carlos Bacelar¹⁰, Eduardo Pesaro¹⁰, Leopoldo Piegas⁷, Luciana Armaganijan⁷, Ricardo Pavanello^{6,7}, Kenneth W. Mahaffey¹¹, Roberto Kalil⁹, Amanda de Souza^{6,7}, Antonio C. Lopes⁵, David A. Garcia¹², Renato D. Lopes^{1,2,5}

Recebido do Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica (BCRI), Duke Clinical Research Institute (DCRI) e Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração (IPHC).

RESUMO

O VII Simpósio Internacional de Trombose e Anticoagulação (ISTA) foi realizado em São Paulo, SP, Brasil, nos dias 24 e 25 de outubro de 2014, tendo como principais propósitos a discussão e o compartilhamento de conhecimentos sobre os avanços recentes na abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com distúrbios tromboticos, nas suas diversas formas de apresentação clínica. O programa científico deste simpósio foi cuidadosamente desenvolvido por líderes de três importantes institutos de pesquisa clínica: o Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica (BCRI), o *Duke Clinical Research Institute* (DCRI), e Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração. Composto por dois dias de apresentações acadêmicas e discussão aberta, o simpósio teve como principal objetivo educar, motivar e inspirar os clínicos, cardiologistas, hematologistas, e outros médicos através de apresentações e discussões de aspectos práticos de condutas que envolvem síndromes relacionadas à trombose e suas respectivas terapias antitrombóticas. Estas atividades possibilitaram uma

interação direta entre a plateia e o corpo de palestrantes, composto por médicos de grande experiência clínica e pelos médicos pesquisadores que desenvolveram os principais estudos publicados que guiam nossas condutas em situações relacionadas ao tema “trombose e anticoagulação”. Este artigo resume os anais deste simpósio.

Descritores: Trombose; Anticoagulantes; Inibidores da agregação de plaquetas; Terapia trombolítica; Hemorragia; Doenças cardiovasculares

ABSTRACT

The VII International Symposium on Thrombosis and Anticoagulation (ISTA) was held in São Paulo, Brazil, on 24 and 25 October 2014, with the main objectives to discuss and share knowledge on recent advances in the diagnosis and management of patients with thrombotic disorders. The scientific program of this symposium was carefully developed by leaders of three major clinical research institutes: the Brazilian Institute of Clinical Research (BCRI), the Duke Clinical Research Institute from Duke University, and the Research Institute from Hospital do Coração. Comprising two days of academic presentations and open discussion, the symposium aimed to educate, motivate and inspire clinicians, cardiologists, hematologists, and other doctors through presentations and discussions of practical aspects in themes related to thrombosis and anticoagulation. These activities were presented by physicians of great clinical experience and who participated in the main publications that guide our approach on situations related to the theme “thrombosis and anticoagulation.”. This article summarizes the proceedings of this symposium.

Keywords: Thrombosis; Anticoagulants; Platelet aggregation inhibitors; Thrombolytic therapy; Hemorrhage; Cardiovascular diseases

INTRODUÇÃO

O VII Simpósio Internacional de Trombose e Anticoagulação (ISTA) ofereceu aos seus participantes a rara oportunidade para

1. Brazilian Clinical Research Institute, São Paulo, SP, Brasil.
2. Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, EUA.
3. Harvard Medical School, Boston, MA, EUA.
4. McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
5. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.
6. Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil.
7. Hospital Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.
8. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
9. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
10. Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
11. Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EUA.
12. University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, EUA.

Data de submissão: 18/05/2015 – Data de aceite: 19/05/2015

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Renato D. Lopes
Box 3850, 2400 Pratt Street, Room 0311
Terrace Level, Durham – NC 27705
Phone: 919-668-8241 – Fax: 919-668-7056 – E-mail: renato.lopes@duke.edu

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

estabelecer uma rede de discussão e oportunidades de trabalho com clínicos e pesquisadores de todo o mundo, durante um evento em que os resultados de pesquisas clínicas mais relevantes e atuais eram apresentados e discutidos pelos próprios autores destes trabalhos. Além disso, os aspectos práticos destas evidências científicas foram abordados por médicos atuantes com larga experiência clínica vindo de diversos países. Um total de 23 temas foram cuidadosamente selecionados e envolveram as principais questões nos temas trombose e anticoagulação, nas suas mais diversas formas de manifestação, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Dessa forma, trata-se de um programa científico que atende aos interesses da prática médica em várias especialidades. Este evento foi apoiado pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, pelo Fórum Anticoagulação dos Estados Unidos e pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). Os presidentes da reunião foram o Dr. Renato D. Lopes, da Duke University School of Medicine e do Duke Clinical Research Institute, e o Dr. David Garcia, da Universidade do Novo México.

O presente artigo tem como objetivo fazer um resumo dos anais do VII ISTA ao apresentar de maneira objetiva os aspectos mais relevantes das principais síndromes trombóticas que foram discutidas neste simpósio.

UM PANORAMA DE TROMBOSE E ANTICOAGULAÇÃO EM 2014

O conhecimento adquirido sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas diferentes manifestações clínicas de fenômenos trombóticos tem aumentado sobremaneira nas últimas décadas o que possibilitou o desenvolvimento de uma gama enorme de terapias potencialmente úteis para o tratamento de tais situações clínicas. Diversos antiplaquetários, anticoagulantes, fibrinolíticos e dispositivos foram inseridos na prática clínica para uso isolado ou de maneira concomitante. Apesar da terapia cada vez mais agressiva ter proporcionado importantes reduções em eventos isquêmicos, por outro lado, aumentou o risco de sangramento nestes pacientes, especialmente naqueles com maior potencial hemorrágico. Análises em diferentes estudos têm demonstrado de maneira consistente que pacientes que apresentam sangramento maior (clínicamente importante) evoluem com maior de morte (Figura 1)⁽¹⁾. A figura 2 ilustra de maneira didática qual seria o alvo do médico ao usar terapias antitrombóticas, embora encontrar esse alvo na prática clínica dependa não apenas do conhecimento e análise crítica das evidências científicas, mas também de um correto julgamento clínico de acordo com as características do paciente. Este julgamento depende da experiência médica conciliada ao uso de diversas ferramentas validadas que são úteis para indicar o prognóstico da doença de base e ponderar sobre o risco x benefício de um determinado tratamento de acordo com o perfil do paciente. Um exemplo importante destas ferramentas pode ser visto na fibrilação atrial com os escores clínicos CHADS2 e CHA2DS2VASC (Tabela 1) para avaliação do risco de acidente vascular encefálico (AVE). Veremos a seguir o panorama em 2014 da terapia antitrombótica de acordo com as principais síndromes clínicas:

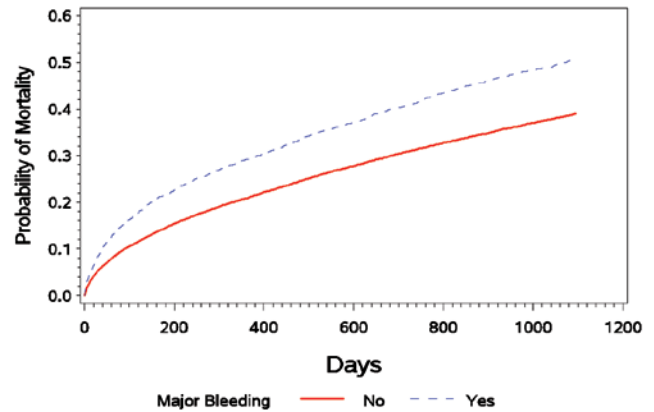


Figura 1. Curvas de mortalidade em 3 anos de acordo com a ocorrência de sangramento maior (linha pontilhada) em 32.895 pacientes com síndrome coronária aguda.⁽¹⁾

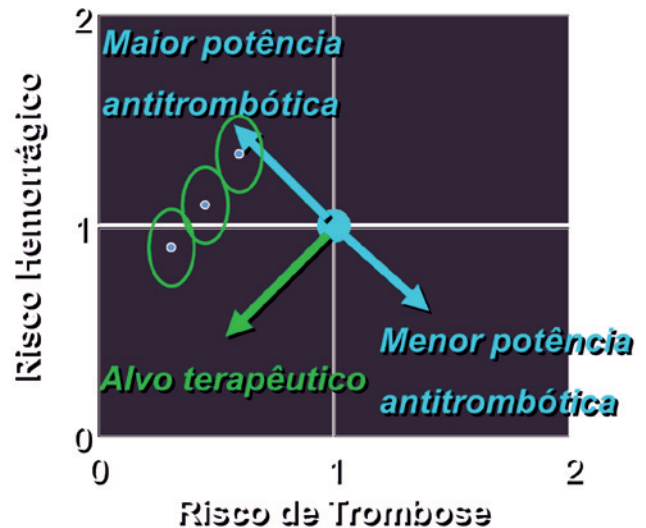


Figura 2. Medicação antitrombótica ideal seria aquela que reduz eventos isquêmicos de maneira importante com menor risco hemorrágico possível.

Tabela 1. Risco anual (%) de acidente vascular encefálico (AVE) de acordo com pontuação no escore CHA2DS2-VASC⁽³²⁾

Pontuação	Risco anual de AVE
0	0.78
1	2.01
2	3.71
3	5.92
4	9.27
5	15.26
6	19.78
7	21.50
8	22.38
9	23.64

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA (SCA)

SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST)

Escolher a melhor combinação terapêutica para cada tipo de paciente é algo muito complexo frente às novas opções aprovadas nos últimos anos. Em 2014, há aprovação no Brasil de 3 opções de anticoagulantes (Heparina não Fracionada, Heparina de Baixo Peso Molecular e Fondaparinux), 4 antiplaquetários orais (Ácido acetilsalicílico, Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor), 2 antiplaquetários venosos (Abciximab e Tirofiban) e 3 possibilidades de estratégias de abordagem (invasiva precoce, seletivamente invasiva e estritamente conservadora). Considerando que em muitos casos não se utiliza antiplaquetário venoso, o conjunto dessas abordagens terapêuticas possibilita na prática clínica atual brasileira um total de 108 combinações diferentes. Estas possibilidades de combinações diferentes tendem a ser cada vez maiores tendo em vista que novas opções terapêuticas continuam em desenvolvimento. O benefício ao paciente varia de acordo com a opção da combinação escolhida e as evidências científicas são o melhor guia na avaliação da eficácia e segurança destes vários esquemas terapêuticos utilizados nos pacientes com SCASST. De maneira resumida, seguem as principais conclusões das evidências acerca destas terapias na SCASST:

Antiplaquetários orais na SCASST

Ácido acetilsalicílico (AAS) ainda é o pilar no tratamento dos pacientes com SCA e deve ser feito rotineiramente nestes pacientes (exceto se contra-indicação).

O uso de um segundo agente antiplaquetário deve ser feito de rotina nos pacientes com SCA e há 3 opções principais para serem associadas ao AAS (todos inibidores do receptor P2Y12): Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor. Enquanto o clopidogrel mostrou redução de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em relação ao placebo no estudo CURE⁽²⁾ de 2001, os outros foram superiores ao clopidogrel na avaliação dos mesmos desfechos nos estudos TRITON⁽³⁾ (Prasugrel) e PLATO⁽⁴⁾ (Ticagrelor). A tabela 1 nos mostra os principais aspectos de cada um destes estudos. Um novo antiplaquetário oral com ação no receptor de trombina chamado vorapaxar, foi testado recentemente em 2 estudos (TRACER⁽⁵⁾ e TRA2P TIMI 50⁽⁶⁾) e apesar de ter demonstrado benefício na redução de eventos isquêmicos, aumentou de maneira relevante o risco de sangramento, o que gerou um balanço risco x benefício desfavorável para sua utilização no momento.

Antiplaquetários venosos na SCASST

Quanto aos antiplaquetários venosos, embora os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa tenham demonstrado previamente benefício em pacientes de maior risco, o desenvolvimento de potentes antiplaquetários orais como prasugrel e ticagrelor, limitaram o uso dessas medicações venosas para casos selecionados, habitualmente após avaliação angiográfica. Recentemente foi testado um novo antiplaquetário venoso chamado cangrelor, o qual também apresenta ação no receptor P2Y12, porém atua de

início imediato e com meia-vida de poucos minutos (cessa efeito em 60 minutos após interrupção). O estudo CHAMPION PHOENIX⁽⁷⁾ comparou o uso desta medicação com dose de ataque de clopidogrel peri-angioplastia e demonstrou redução de eventos isquêmicos, especialmente trombose de stent ao utilizar o cangrelor (medicação ainda não aprovada no Brasil).

Anticoagulantes na SCASST

Dentre as opções de anticoagulante atualmente disponíveis a enoxaparina foi o primeiro a demonstrar superioridade em relação à heparina não-fracionada (HNF) em estudos feitos antes de estratégias de tratamento contemporâneas (TIMI IIB⁽⁸⁾, ESSENCE⁽⁹⁾). O estudo SYNERGY⁽¹⁰⁾ comparou HNF e Enoxaparina em pacientes submetidos a estratificação invasiva com uso frequente de dupla antiagregação plaquetária compatível com estratégias atuais de tratamento. O resultado deste estudo na análise por intenção de tratar demonstrou ausência de superioridade da enoxaparina em termos de eventos isquêmicos porém houve aumento de sangramento. Avaliação pormenorizada destes casos de sangramento evidenciou que tais eventos estavam relacionados principalmente aos pacientes que fizeram “cross-over” da HNF com enoxaparina. Análise por protocolo (pacientes que de fato usaram apenas enoxaparina) o resultado tinha sido favorável à enoxaparina. Dessa forma, a enoxaparina continuou como anticoagulante mais utilizado tomando-se o cuidado de não combinar o uso das heparinas. Além da enoxaparina, um pentassacarídeo sintético chamado fondaparinux foi aprovado para uso na SCA sem supra tendo como base o estudo OASIS 5⁽¹¹⁾ o qual demonstrou que esta medicação teve eficácia semelhante à enoxaparina em termos de eventos isquêmicos, porém com menos sangramento maior e esteve associada à menor mortalidade em 30 dias. Um ponto de preocupação com fondaparinux foi a taxa de trombose de cateter de 1,5% nos pacientes que não receberam HNF, porém tal taxa reduziu para valores próximos ao da enoxaparina quando se associou HNF no momento do procedimento.

Estratificação na SCASST

Diversos estudos⁽¹²⁾ têm demonstrado que a melhor estratégia de estratificação depende do risco de complicações do paciente. Casos de SCA sem supra de alto risco devem ser submetidos a estratégia invasiva precoce, preferencialmente nas primeiras 24 horas.

Em resumo, o tratamento atual para SCA sem supra se baseia no uso de AAS + 1 inibidor de P2Y12 (preferência por prasugrel ou ticagrelor) + 1 anticoagulante (preferência por fondaparinux se alto risco de sangramento) e estratificação invasiva precoce nos casos de maior risco. Entretanto diversas outras combinações são possíveis e devem ser consideradas de acordo com as características clínicas e sócio-econômicas do paciente.

SCA com elevação do segmento ST (SCACST)

Boa parte das evidências já citadas aplica-se também na SCACST, pois muitos estudos incluíram tanto casos de SCA

com Supra como sem Supra de ST, sendo indicado em ambos os casos o uso de anticoagulante associado a dupla antiagregação plaquetária. O clopidogrel fez estudos específicos em SCASST (CURE⁽²⁾) e SCACST (Clarity⁽¹³⁾ e COMMIT⁽¹⁴⁾) que demonstraram redução de eventos isquêmicos sem aumentar risco de sangramento maior.

Um diferencial fundamental no tratamento da SCACST é a necessidade de recanalização coronária imediata se sintomas <12 horas. Este ponto é primordial no prognóstico da SCACST e deve ser feito o mais rápido possível. Há duas opções de terapia de recanalização e a depender da forma que for utilizada, a escolha dos medicamentos antitrombóticos também será modificada:

- Angioplastia primária: Terapia de reperfusão preferencial quando puder ser feita em até 90 minutos do primeiro contato se realizada no mesmo serviço ou até 120 minutos do primeiro contato se necessitar transferência. A terapia antitrombótica nos casos de SCACST tratados com angioplastia primária é muito semelhante aos casos de SCA sem supra, mas uma diferença importante seria quanto ao fondaparinux que não demonstrou benefício na angioplastia primária. Dessa forma, na ausência de contra-indicações, as melhores evidências nestes casos são para uso de AAS + Inibidor de P2Y12 (preferencialmente prasugrel ou ticagrelor) + Heparina (HNF ou Enoxaparina).
- Fibrinolítico: Quando não for possível realizar angioplastia primária no tempo apropriado, estará indicado o uso de fibrinolítico que deve ser feito em até 30 minutos do início do atendimento. Ao optar por um fibrinolítico a única opção de terapia antiplaquetária seria AAS + Clopidogrel uma vez que os novos antiplaquetários prasugrel e ticagrelor não foram testados nestes pacientes. Quanto ao anticoagulante, tanto enoxaparina como fondaparinux demonstraram superioridade em relação à HNF, respectivamente nos estudos EXTRACT TIMI 25⁽¹⁵⁾ e OASIS 6⁽¹⁶⁾. Importante lembrar que diferente da SCA sem supra, nos casos com supra tratados com fibrinolítico, é recomendado uma dose de ataque endovenosa além da subcutânea. A terapia anticoagulante atualmente é indicada tanto ao usar fibrinolítico fibrino-específico (tenecteplase e alteplase) como não-fibrino específico (estreptoquinase). Dentre as opções atuais de fibrinolítico, o uso da tenecteplase possibilitou uma rápida administração em bolus que pode ser feita em ambiente pré-hospitalar, além de ter demonstrado bons resultados quando seguida de estratificação invasiva rotineira nas primeiras horas, na chamada estratégia fármaco-invasiva. O estudo TRANSFER-AMI⁽¹⁷⁾ comparou a estratégia fármaco-invasiva com a conduta padrão de mandar os casos com critérios de reperfusão para cateterismo após 24 horas; foi demonstrado que o risco de complicações hemorrágicas foi similar e houve redução de eventos isquêmicos com a estratégia fármaco-invasiva. Em 2013, o estudo STREAM⁽¹⁸⁾ comparou a melhor terapia com fibrinolítico (estratégia fármaco-invasiva) versus a estratégia padrão-ouro (angioplastia primária <90 minutos) nos pacientes até 3 horas de sintomas e mostrou semelhante taxa de morte, choque, insuficiência cardíaca e reinfarto até

30 dias, porém com hemorragia intracraniana (HIC) discretamente maior no grupo fibrinolítico (isso ocorreu quando se utilizou dose plena de tenecteplase em pacientes >75 anos; após correção da dose, não houve diferença em HIC).

Perspectivas

Anticoagulação oral em pacientes com SCA: há indicação?

Existe uma importante necessidade clínica não atendida atualmente que é o risco residual de eventos cardiovasculares após SCA apesar da terapia contemporânea (em torno de 5% ao ano) e há um forte racional fisiopatológico para terapia anticoagulante a longo prazo após SCA. Os anticoagulantes orais, especificamente antagonistas da vitamina K (AVK) têm sido avaliados como um tratamento pós-infarto do miocárdio (IM) desde meados do século XX⁽¹⁹⁾. Meta-análise recente⁽²⁰⁾ que incluiu mais de 25.000 pacientes mostrou redução relativa de 27% na razão de chances (OR) para morte CV, IM ou AVC com AVK (INR alvo 2,0-3,0) e aspirina (AAS), em comparação com o AAS isolado. Esta redução de eventos isquêmicos foi a custa de um aumento de mais de 2 vezes em sangramentos maiores e aumento de 3 vezes nas chances de HIC. Cinco anticoagulantes orais foram avaliados em populações pós-SCA: Apixaban, dabigatran, darexaban, rivaroxaban, e ximelagatran (Estudos principais citados na tabela 2). Revisão sistemática recente de 7 ensaios clínicos controlados e randomizados, incluindo cerca de 31.000 pacientes em meta-análise⁽²¹⁾ mostrou que o uso de um anticoagulante combinado com AAS em comparação com AAS sozinho reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em 30% (0,70; 0,59- 0,84), mas aumentou sangramento clinicamente significativo em quase duas vezes (1,79; 1,54-2,09). Ao comparar a terapia anticoagulante associada à terapia antiplaquetária dupla (clopidogrel e AAS) com a terapia antiplaquetária dupla sem anticoagulante, o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foi reduzido em 13% (0,87; 0,80-0,95), mas resultou em um aumento > 2 vezes em hemorragia (2,34; 2,06-2,66). No momento, há aprovação do departamento regulatório europeu para uso de rivaroxaban 2,5mg se IAM (troponina positiva) em paciente sem história de AIT/AVE com base em análise de subgrupo do estudo ATLAS-ACS⁽²²⁾ (Tabela 3).

Ainda não foi encontrado o equilíbrio certo entre risco e benefício com terapia anticoagulante pós-SCA. Encontrar o ponto de maior benefício líquido será um desafio, dada a complexidade dessa população de pacientes, e alterações na dosagem, duração, ou combinações alternativas devem ser consideradas para encontrar o benefício dos NOACs neste cenário.

FIBRILAÇÃO ATRIAL (FA)

Há espaço para o ácido acetilsalicílico (AAS)?

Até cerca de 8 anos atrás, tínhamos apenas duas opções de terapia antitrombótica na fibrilação atrial: AAS e Antagonistas da vitamina K.

Em relação ao AAS, apesar de meta-análise⁽²³⁾ de estudos heterogêneos ter demonstrado benefício discreto do uso de an-

Tabela 2. Características dos 3 estudos principais para dupla antiagregação plaquetária na SCA

	Clopidogrel (Estudo CURE 2001)	Prasugrel (Estudo TRITON 2007)	Ticagrelor (Estudo CURE 2009)
Pacientes incluídos	SCASST com evidência de isquemia no ECG ou marcadores elevados	SCACST e SCASST tratados com ICP que tenham desvio de ST ≥ 1 mm e/ou marcador de necrose positivo.	SCACST e SCASST que tenham alteração do segmento ST indicativa de isquemia e/ou marcador de necrose positivo.
Resultado do desfecho principal (morte CV, IAM ou AVE) e do desfecho de segurança	Clopidogrel superior a placebo em relação a desfechos combinados porém com aumento de sangramento maior	Prasugrel foi superior ao clopidogrel em relação a desfechos combinados porém causou excesso de sangramentos maiores	Ticagrelor foi superior ao clopidogrel no mesmo desfecho primário e apesar do desfecho de segurança ter sido semelhante entre os grupos, houve aumento de sangramentos não relacionados à CRM.
NNT	48	45	53
NNH	100	167	143 (Não CRM)

* NNT: número necessário para tratar; NNH: número necessário para causar dano; SCASST: síndrome coronária sem supra de ST; SCACST: síndrome coronária com supra de ST.

Tabela 3. Estudos com novos anticoagulantes orais em SCA (Em destaque o único estudo com resultados positivos e que foi aceito pela agência reguladora europeia)

Droga	Estudo clínico	Mecanismo de ação
Ximelagatran	ESTEEM	Anti- IIa
Apixaban	APPRAISE 1 & 2	Anti- Xa
Rivaroxaban	ATLAS-ACS 1 & 2	Anti-Xa
Dabigatran	REDEEM	Anti-IIa
Darexaban	RUBY-1	Anti-Xa

tiplaquetário em relação ao placebo na FA, este benefício com o AAS só foi evidenciado em 1 estudo (SPAF). Outro aspecto importante, é que muitas vezes consideramos o uso de AAS ao invés de anticoagulante oral em idosos, mas análise por idade demonstra que o discreto benefício para prevenção de eventos isquêmicos do AAS em pacientes mais jovens se torna nulo em idosos enquanto o risco de sangramentos importantes aumenta de maneira significativa⁽²⁴⁾. Desse modo, apesar de aceitável em algumas situações muito específicas, o uso de AAS na FA apresenta benefício incerto e risco hemorrágico real, especialmente nos mais idosos.

Apesar do uso de AAS nos pacientes com FA ter um perfil não favorável para a maioria dos pacientes, nos casos com contra-indicação aos antagonistas da vitamina K, o uso de um antiplaquetário seria a única opção até alguns anos atrás. Tendo como racional esta situação, foi feito o estudo AVERROES⁽²⁵⁾ que testou um novo anticoagulante oral chamado apixaban comparando ao AAS nos casos com contra-indicação aos antagonistas da vitamina K. Este estudo foi interrompido precocemente, pois houve claro benefício do anticoagulante na redução de AVC e evento embólico sistêmico com taxa de sangramento maior semelhante. Os resultados deste estudo corroboraram com a observação de que o benefício do AAS para prevenção de eventos isquêmicos é muitas vezes superestimado na prática clínica enquanto o risco de sangramento habitualmente é subestimado.

Estas evidências tiveram impacto nas mais recentes diretrizes que deixam AAS como opção apenas em pacientes de baixo risco embólico, e mesmo nestes casos o AAS seria sempre uma segunda opção (não preferencial).

Qual a evidência dos novos anticoagulantes orais (NOACs) ?

Há dois grupos principais de NOACs usados para prevenção de AVC na FA: Os anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e a classe com ação anti-IIa (dabigatran).

Todos estes novos anticoagulantes foram testados em comparação aos antagonistas da vitamina K (AVK) como a varfarina, a qual é uma medicação muito efetiva que proporciona redução de 64% na taxa de eventos embólicos.⁽²³⁾ Superar esta redução de eventos do AVK seria algo muito difícil para demonstrar em um estudo, entretanto, tendo em vista a dificuldade no controle do RNI (Razão Normalizada Internacional) tanto pelo incômodo de mensurações frequentes quanto pelos riscos ao permanecer fora da faixa terapêutica, seria bastante atrativo ter um anticoagulante oral estável mesmo que a comprovação de eficácia seja de que a medicação é tão boa quanto a varfarina. O surgimento destas novas opções traria um ganho não apenas em comodidade aos pacientes individualmente mas também poderia representar um ganho importante em termos de saúde pública ao se considerar que cerca de metade dos pacientes com indicação de anticoagulação oral, não recebem esta terapia na prática clínica (muitas vezes por dificuldade na administração de um AVK). Tendo em vista estes aspectos, foram calculadas amostras de pacientes para demonstração de que os novos anticoagulantes seriam pelo menos não-inferiores aos AVK e uma vez confirmado a não-inferioridade, seria então testada superioridade (Tabela 4 apresenta um resumo dos principais estudos)⁽²⁶⁾.

Apesar da evidência acerca dos NOACs ser algo ainda recente, a robustez destes dados é incontestável, pois enquanto 6 estudos totalizando cerca de 2900 pacientes ditam a indicação de AVKs, desde 2009, já existem 4 estudos para NOACs totalizando quase 72.000 pacientes⁽²⁶⁾ (isso sem contar estudos

Tabela 4. Resumo dos principais estudos de NOACS em FA

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Número de pacientes	18.113	14.266	18.201	21.150
Medicação comparada ao AVK	Dabigatran 110mg 2xdia Dabigatran 150mg 2xdia	Rivaroxaban 20mg 1 x ao dia	Apixaban 5mg 2 x ao dia	Edoxaban 30/15mg 1 x ao dia Edoxaban 60/30mg 1 x ao dia
Delineamento	Não-inferioridade Aberto com adjudicação cega	Não-inferioridade Duplo-cego	Não-inferioridade Duplo-cego	Não-inferioridade Duplo-cego
Perfil dos pacientes	FA + CHADS2 ≥1	FA + CHADS2 ≥2	FA + CHADS2 ≥1	FA + CHADS2 ≥2
Função renal limite	CrCl <30ml/min	CrCl <30ml/min	CrCl <25ml/min	CrCl <30ml/min
Desfecho primário*	Dabigatran 110mg foi não-inferior Dabigatran 150mg foi superior	Rivaroxaban foi não-inferior	Apixaban foi superior	Edoxaban foi não-inferior nas duas doses
Desfecho de segurança	Dabigatran 110mg menor risco hemorrágico Dabigatran 150mg foi não-inferior	Rivaroxaban foi não-inferior	Apixaban apresentou menor risco hemorrágico	Edoxaban apresentou menor risco hemorrágico

* desfecho primário em todos os estudos: AVE (isquêmico ou hemorrágico) ou embolia sistêmica; ** desfecho de segurança em todos os estudos: primário: sangramento maior; secundário: sangramento maior + CRNM.

similares como o AVERROES⁽²⁵⁾ previamente citado). Dessa forma, o número de pacientes incluídos e a consistência dos resultados trazem realmente segurança acerca das avaliações feitas nos estudos com NOACs. Uma das conclusões que podem ser feitas com confiança é de que todos os NOACs são tão bons ou melhores que os AVKs e apresentam menor risco de hemorragia intracraniana (HIC)⁽²⁶⁾. Apesar de não haver comparação direta entre estes NOACs, alguns atributos podem ser úteis na escolha do mais apropriado para cada paciente de acordo com o risco hemorrágico, função renal, posologia, etc.

Pacientes com FA e RNI estável: devemos trocar para NOAC?

A diretriz americana de FA de 2014⁽²⁷⁾ orienta como indicação classe I nível de evidência C o uso de Novos anticoagulantes orais (NOAC) em paciente que não consiga manter RNI estável o que representa mais de 70% dos casos em uso de AVK segundo análise do registro GARFIELD-AF⁽²⁸⁾ com mais de 12.000 pacientes apresentada no congresso europeu de cardiologia em 2014. Esta mesma análise mostrou que a taxa de AVC/embolia sistêmica, sangramento maior e morte foi 2 a 3 vezes maior naqueles com tempo na faixa terapêutica (TTR) <70% em relação aos que tinha TTR > 70%. Dessa forma, estabilidade de fato do RNI é incomum, e ausência desta estabilidade se associa com piores desfechos clínicos.

Não há um estudo específico para avaliar trocar ou manter AVK se TTR >70%, mas nos 4 estudos principais dos NOACs em pacientes com FA (ARISTOTLE, ENGAGE-AF, RE-LY, ROCKET-AF)⁽²⁶⁾ cerca de 57% dos 71.000 pacientes estavam em uso prévio de antagonista da vitamina K. Os resultados gerais (eficácia e segurança) destes estudos que foram descritos no parágrafo acima foram consistentes nos pacientes com e sem uso prévio de AVK. Especificamente em relação à redução de HIC, uma análise do estudo RE-LY mostrou que não houve interação

entre o benefício do dabigatran em 4 grupos com diferentes percentuais de tempo na faixa terapêutica (TTR), ou seja, mesmo naqueles que mantêm RNI dentro da faixa terapêutica por mais de 72,6% do tempo, houve benefício do dabigatran na redução de HIC.

Caso seja optado por modificar a terapia, é importante ter atenção na fase de transição das medicações, pois a frequência de eventos hemorrágicos é um pouco maior e apesar do protocolo de rivaroxaban e edoxaban terem feito transição com RNI <2,5-3, provavelmente um RNI próximo de 2 seria mais seguro.

Manejo de sangramento em pacientes em uso de terapia antitrombótica: Onde nós estamos?

O uso de novos anticoagulantes nos trouxe uma dúvida quanto ao manejo de eventuais complicações hemorrágicas, tendo em vista a ausência de evidência científica de alta qualidade em relação a antídotos para estas medicações. Entretanto, devemos começar este questionamento, pelo dimensionamento do problema “sangramento com novos anticoagulantes”. Os principais estudos que compararam NOACS com varfarina nos mostram que de uma maneira geral, a taxa de sangramento importante provavelmente é menor nos pacientes que usam NOACS (certamente naqueles que usam apixaban e doses baixas de dabigatran), sendo demonstrada tal redução de maneira consistente em relação ao risco de HIC.

Apesar de ser menor, a possibilidade de sangramento existe, e quando ocorre, qual seria o risco de evolução fatal neste grupo em uso de NOACS? Estes mesmos estudos nos sugerem fortemente que após um sangramento maior, a mortalidade em 30 dias é menor naqueles que usaram NOACS. Além disso, a maioria destes sangramentos maiores ocorrem no trato gastrointestinal e sítio cirúrgico (poucos casos intracranianos) e geralmente ocorrem no cenário de disfunção renal não-suspeitada e casos de alto risco de sangramento.

Apesar dos sangramentos com NOACS serem menos comuns e menos graves, uma vez que ocorra o sangramento, algumas perguntas devem ser feitas para buscar o melhor manejo destes casos e avaliar indicação de antídoto:

1. Há drogas em quantidades significativa? Decisão baseada na história clínica (hora da última tomada e quantidade de comprimidos), além de exames complementares quando aplicáveis como HEMOCLOT® (dabigatran), além de Tempo de Trombina e TTPa (podem alterar na ação do dabigatran), e RNI e anti-Xa para avaliar ação do apixaban e rivaroxaban.
2. Se houver drogas em quantidades significativa, avaliar se o sangramento justifica o uso de um antídoto (sangramentos menores facilmente controláveis via de regra se resolvem com cuidados locais e interrupção da medicação).
3. Se houver drogas em quantidades significativa e o sangramento não for facilmente controlável, aí sim, questionar como devo reverter. Isso varia com o tipo de droga e aspectos do paciente. De uma maneira geral, recomenda-se que seja uma decisão compartilhada (hematologia, cirurgia, etc) em que deve-se considerar o uso de DDAVP, anti-fibrinolíticos e complexo protrombinico. O fator recombinante VII ativado pareceu inefetivo em modelos testados. Em sangramentos ameaçadores a vida em uso de dabigatran, considerar hemodiálise.

Agentes específicos estão em desenvolvimento, como Andexanet alfa (reverte efeito do rivaroxaban em modelos animais), Idarucizumab (reverteu efeito de dabigatran em voluntários saudáveis) e o PER 977. Na ausência de antídotos específicos, os quais deverão ter custo muito alto, o paciente deve ser manejado seguindo os princípios gerais de manejo de sangramento, independente da droga em uso.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

Trombólise no tromboembolismo pulmonar (TEP)

A classificação de risco tem sido utilizada como guia para a escolha do tratamento apropriado, sendo indicado o uso de terapia fibrinolítica nos casos de TEP maciço (instabilidade hemodinâmica). A diretriz da sociedade europeia de cardiologia⁽²⁹⁾ sugere o uso do score PESI e separa o risco intermediário em alto (se troponina positiva e disfunção de ventrículo direito) e em intermediário baixo (ou troponina positiva ou disfunção). Esta diretriz recomenda considerar fibrinolítico nos casos de risco intermediário-alto baseada nos resultados de estudos recentes que mostraram que há melhor evolução clínica com o uso do trombolítico neste grupo nos pacientes trombolisados embora haja maior risco de hemorragia grave, inclusive intracraniana. Dessa forma, devemos individualizar a indicação desta terapia haja vista que muitos pacientes têm alto risco de sangramento (pacientes oncológicos, idosos, etc)

Novos anticoagulantes orais (NOACS) no tratamento de TEV

Diversos estudos avaliaram a eficácia e segurança dos NOACS na profilaxia e tratamento de TEV (Tabela 5). Os estudos que avaliaram os 4 NOACS no tratamento de TEV foram incluídos

Tabela 5. Estudos avaliaram a eficácia e segurança dos NOACS na profilaxia e tratamento de TEV

Droga	Prevenção de TEV após cirurgia ortopédica	Tratamento de TEV
Dabigatran	RE-MOBILIZE	RECOVER
	RE-MODEL	RECOVER 2
	RE-NOVATE	RESONATE REMEDY
Rivaroxaban	RECORD 1	EINSTEIN DVT
	RECORD 2	EINSTEIN PE
	RECORD 3	EINSTEIN
	RECORD 4	EXTENSION
Apixaban	ADVANCE 1	AMPLIFY
	ADVANCE 2	AMPLIFY
	ADVANCE 3	EXTENSION

em meta-análise recente⁽³⁰⁾ que mostrou que estes medicamentos, de uma maneira geral, são “não-inferiores” ao tratamento habitual com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e antagonista da vitamina K (AVK). Entretanto, estudos com NOACS incluíram poucos pacientes com câncer (<10%) e até o momento HBPM prolongada foi melhor ao ser comparada com AVK e não há comparação direta representativa entre NOACS e HBPM prolongada neste grupo de pacientes.

O esquema de uso dos NOACS variou nos diferentes estudos tendo sido feito tratamento parenteral inicial com HBPM quando utilizado Edoxaban e Dabigatran, enquanto apixaban e rivaroxaban poderiam ser iniciados desde o início do tratamento.

INVESTIGAÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

A investigação etiológica nos pacientes que sofreram um AVE é um desafio pois na grande maioria dos casos a etiologia do evento se baseia em inferências. No geral, cerca de 30 a 40% dos eventos são considerados criptogênicos, os quais representam >50% dos casos de AVE abaixo dos 45 anos de idade. É recomendável pesquisar trombofilia nestes casos de AVE criptogênico em pacientes jovens, embora alguns achados nesta investigação podem ser pouco úteis na conduta subsequente como em pacientes heterozigotos para o fator V de Leiden (justificativa limitada para AVE por trombofilia).

Seguimento com monitor de ritmo cardíaco de longa duração tem demonstrado que cerca de 30% dos casos apresentam episódios de fibrilação atrial incidental. O estudo ASSERT⁽³¹⁾ mostrou que casos de FA incidental com duração >6 minutos estiveram associados a maior risco de AVE. Análise deste estudo mostrou que muitos casos de AVE não tiveram FA próxima do evento vascular encefálico o que gera dúvida se de fato a arritmia atuou como fator causal ou apenas esteve associada a um perfil de risco mais elevado.

ACKNOWLEDGMENTS

The Seventh International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA) was sponsored by unrestricted grants

from Bristol-Myers Squibb, Pfizer, SANOFI and UNIFENAS, and received special support from Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Anticoagulation Forum, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). The symposium was organized by the Brazilian Clinical Research Institute and Hospital do Coracao Research Institute, and the chairmen of the meeting thank Otávio Berwanger and Amanda de Souza for all of their assistance in organizing the event.

REFERÊNCIAS

- Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, et al. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2044-53.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;345(23):1716. *N Engl J Med* 2001;345(20):1506. Comment in: *ACP J Club*. 2002; 136(2):45. *N Engl J Med*. 2002;346(3):206-8. *N Engl J Med*. 2006;355(4):419; author reply 420-1. *Natl Med J India*. 2002; 15(2):84.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. Comment in: *N Engl J Med*. 2008;358(12):1298; author reply 1299-301. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2078-81. *Kardiol Pol*. 2008;66(2):222-5; discussion 225-6. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(4):301-2. *Postgrad Med*. 2010;122(1):198-200. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2008;20(2):223-4.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 ;361(11):1045-57. Comment in: *Am J Ther*. 2015;22(1):85-6. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):JC6-4. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2385-6; author reply 2387-8. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(2):325-9. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2385; author reply 2387-8. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(4):283-5. *Rev Cardiovasc Med*. 2010;11(2):117-20. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1108-11.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33. Comment in: *Nat Rev Cardiol*. 2011;29;9(1):2.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. Comment in: *Kardiol Pol*. 2012;70(10):1076. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):311
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Généreux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303-13. Comment in: *Ann Intern Med*. 2013;158(12):JC5. *N Engl J Med*. 2013 ;368(14):1356-7. *N Engl J Med*. 2013;369(4):393. *N Engl J Med*. 2013;369(4):393-4.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpey AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI-IIB) Trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-601. Comment in: *Circulation*. 1999;100(15):1586-9.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, Fromell GJ, Demers C, Turpie AG, Califf RM, Fox KA, Langer A. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):693-8.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54. Comment in: *JAMA*. 2004;292(1):101-3. *JAMA*. 2004;292(16):1952; author reply 1952-3.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76. Comment in: *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7(3):166-7. *ACP J Club*. 2006;145(2):30-1. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830-1; author reply 2831-2. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):474-5. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2829; author reply 2830. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1524-7.
- Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:32-40. Comment in: *Eur Heart J*. 2011 ;32(1):13-5.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89. Comment in: *N Engl J Med*. 2005;352(25):2647-8; author reply 2647-8. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1248-50.

14. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21. Comment in: *Lancet*. 2005;366(9497):1587-9. *Evid Based Med*. 2006;11(3):82-3. *Lancet*. 2006;368(9536):642; author reply 642-3. *ACP J Club*. 2006;144(3):58-9.
15. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI
- 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830-1; author reply 2831-2. *ACP J Club*. 2006;145(2):30-1. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830; author reply 2831-2. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1524-7.
16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30. Comment in: *JAMA*. 2006;296(17):2087; author reply 2088-9. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):478-9. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7(3):166-7. *JAMA*. 2006;296(17):2087-8; author reply 2088-9. *JAMA*. 2006;295(13):1579-80. *ACP J Club*. 2006;145(2):29.
17. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18. Comment in: *Ann Intern Med*. 2009;151(10):JC5-4. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2779-81. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1507; author reply 1509-10.
18. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. Comment in: *N Engl J Med*. 2013;369(3):279; discussion page 281. *Med Intensiva*. 2013;37(7):499. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(8):409-11. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1446-7. *N Engl J Med*. 2013;369(3):280-1; discussion page 281.
19. AN ASSESSMENT of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J*. 1959;1(5125):803-10.
20. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25, 307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519-26.
21. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1670-80. Comment in: *Ann Intern Med*. 2013;159(2):JC7. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1618-20.
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. Comment in: *Internist (Berl)*. 2013;54(1):118-20. *Kardiol Pol*. 2012;70(4):433-6. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):1. *N Engl J Med*. 2012;366(1):85-7.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
24. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6. Comment in: *Praxis (Bern 1994)*. 2010;99(7):449-50. *Evid Based Med*. 2009;14(5):140. *Ann Intern Med*. 2009;151(2):JC1-4.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. Comment in: *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9.
26. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. Comment in: *Lancet*. 2014;384(9937):24. *Semergen*. 2014;40(5):276-7. *Lancet*. 2014;384(9937):23-4. *Evid Based Med*. 2014;19(5):182. *Lancet*. 2014;383(9921):931-3. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(8):942-3.
27. Rajagopalan B, Curtis AB. Management of atrial fibrillation: What is new in the 2014 ACC/AHA/HRS guideline? *Postgrad Med*. 2015;127(4):396-404.
28. Haas S, Goto S, Fitzmaurice D, Eikelboom J, Ten Cate H, Koretsune Y, et al. International normalized ratio control and 1-year outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: the GARFIELD-AF Registry. Poster session presented at: European Society of Cardiology Congress 2014 Aug 30- Sept 3. Barcelona, Spain. Abstract P6256. Available from: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=69&sessId=14109&subSessId=3771>
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Authors/Task Force Members. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015;pii: ehv131.]
30. van Es N, Coppens M, Schulman S. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75. Comment in: *Blood*. 2014;124(12):1851-2.
31. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Baillieu C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. Comment in: *N Engl J Med*. 2012;366(2):178-80. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(3):126. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1351; author reply 1352-3. *J Neurol*. 2013;260(2):692-4. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(5):585-8. *Praxis (Bern 1994)*. 2012;101(13):877-8.
32. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. Comment in: *BMJ*. 2011;342:d530. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):JC5-13. *BMJ*. 2011;342:d1153.