

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

121

Uma luz à saúde cardíaca feminina

A light on women's heart health

Professor Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS ORIGINAIS

122

Hematological and dermatological adverse events during hepatitis C treatment with peg-interferon and ribavirin

Eventos adversos hematológicos e dermatológicos durante o tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina

Daniela Benedetto, Ivonete Souza e Silva, Ana Cristina Amaral Feldner, Roberto José de Carvalho-Filho, Antonio Eduardo Benedetto Silva, Maria Lucia Gomes Ferraz

129

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em hospital de referência

Clinico-epidemiological profile of patients with head and neck cancer in a reference hospital

Andréa Rodrigues de Sousa, Gisele Vieira Hennemann Koury, Erika Batista Luiz Badaranne, Henderson de Almeida Cavalcante, Cynthia Nascimento Fontelles Araújo

133

Aspectos clínicos relacionados à anticoagulação oral em pacientes atendidos ambulatorialmente

Clinical aspects related to oral anticoagulation therapy in the outpatient setting

Kleber Jordão de Souza, Cristoffer da Silva Santana, José Antonio Nascimento Bressa, Rebeca Carvalho Bressa, Rogerio Giuffrida, Ricardo Migliorini Mustafá, Margaret Assad Cavalcante

139

Avaliação do grau de funcionalidade em idosos usuários de um centro de saúde

Evaluation of functionality degree in elderly users of a healthcare center

Brenda Nazaré Gomes Andriolo, Natasha Valente dos Santos, Amanda Alves Valse, Lara Cochetete Moura Fé, Alessandra Rafaela Cardoso Amaral, Bárbara Maria Santiago Santos do Carmo, Pedro Celeira Cortez, Débora Shibayama Guterres, Luana Bastos de Mont'Alverne Ferreira, Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho

145

Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica

Therapeutic hypothermia influence on the motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy

Eliane Alves de Oliveira Juvenal, Arthur dos Santos

151

A eficácia do cicloergômetro no condicionamento cardiovascular em pacientes com lesão medular

Effectiveness of the cycle ergometer in cardiovascular conditioning of spinal cord injured patients

Eliane Alves de Oliveira Juvenal, Claudia Lunardi Savorelli

RELATOS DE CASOS

156

Síndrome do QT longo adquirido em paciente portadora de doença de Fahr

Acquired long QT syndrome in a patient with Fahr's disease

Leônio Bem Sidrim, José Barros de Almeida Filho, Gustavo Dias Prutchansky, Alexsandra Cosma Luiz Pequeno, Aline de Almeida Arruda, Anderson Menezes Cavalcanti

159

Aplasia medular transitória associada a infecção por parvovírus B19

Transient aplastic crisis caused by Parvovirus B19 infection

Isa Agudo, André Valente, César Burgi-Vieira, Ana Serrano, Antonio Murinello

163

Doença de Castleman: relato de caso

Castleman's disease: case report

Julianne Seffair Caprio, Rodrigo de Souza Leitão, Maria de Nazaré dos Santos Simão

166

Plasmodium vivax: causa de malária grave

Plasmodium vivax: a cause of severe malaria

Thais Keiko Siroma, Eduardo Cal Ferrari, Rosângela Silva Rigo

ARTIGOS DE REVISÃO

172

Terapia de Contensão Induzida na função do membro superior parético

Constraint-induced movement therapy in the paretic upper limb function

Elizabete Souza dos Anjos, Fernanda Yole Ravanelli Pacheco, Rita de Cássia Caramêz Saraiva Santos

177

Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética

Role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy

Anne Carolina Vilela Carvalho, Caroline Pereira Domingueti

Uma luz à saúde cardíaca feminina

A light on women's heart health

Durante muito tempo, as doenças cardiovasculares no sexo feminino receberam pouca atenção. Existia o mito de que elas não eram um grupo de risco importante.

Esse conceito mudou radicalmente nos últimos tempos. Com a crescente ocupação do mercado de trabalho, além da adoção de estilo de vida estressante e associado, muitas vezes, ao tabagismo e ao uso de pílula anticoncepcional, ampla parcela das mulheres encontra-se suscetível a eventos cardíacos.

Falta ainda a cultura de realizar acompanhamento preventivo. Daí a Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM) lançar, dias atrás, a Campanha Mulher Coração. Trata-se de uma iniciativa permanente para alertá-las que também estão passíveis se sofrer problemas do coração.

Aliás, a mortalidade é grande. Dados da Organização Mundial da Saúde confirmam a necessidade de trazermos esta questão à tona e, sobretudo, para dentro do consultório. Mais de 23 mil mulheres morrem por dia no mundo vítimas de doenças cardiovasculares, cerca de 8,5 milhões ao ano.

Desta forma, eventos cardíacos na mulher já ultrapassam as estatísticas dos tumores de mama e de útero. Esta foi outra das motivações para a Sociedade Brasileira de Clínica Médica criar a campanha.

Uma das ações que nos comprometemos a adotar para diminuir os números alarmantes é difundir o conhecimento para toda a população, em especial à feminina, a fim de que, diante de suspeitas, procure um médico e não subestime os sinais. O quadro clínico é variável, e a dor no peito pode passar despercebida.

Não adianta ser corajoso com doenças cardíacas, é melhor pecar pelo excesso, principalmente quando há predisposição genética, colesterol alterado, altos níveis de estresse e uso inadequado de anticoncepcional. Nestes casos, o atendimento precisa ser imediato, pois a paciente poder estar sofrendo um infarto do miocárdio, doença cardíaca mais grave.

A prevenção precisa ser mais bem trabalhada e, para tanto, o papel do ginecologista é essencial. O especialista, verdadeiro clínico da mulher, deve assumir a função de verificar os fatores de risco e adotar tratamento preventivo. Assim, caso ela venha a sofrer um infarto na vigência da prevenção, será menos grave e com menor seqüela.

Cuidados precoces são a segunda perna do tripé que estamos divulgando por meio da Campanha Mulher Coração. Mediante suspeitas, o atendimento deve ser realizado o quanto antes e o tratamento logo aplicado, reduzindo o número de sequelas e, sobretudo, mortalidade.

Por fim, um dos maiores esforços da campanha refere-se à orientação, ainda pouco incorporada pela população de maneira geral e particularmente entre as pessoas mais vulneráveis economicamente. É necessário manter hábitos de vida saudável e não praticar esporte por conta própria, sem passar por um médico. A indicação quanto à atividade física é importante tanto do ponto de vista cardíaco, quanto musculoesquelético.

Uma avaliação prévia pode detectar uma doença que ainda está silenciosa e com intervenção precoce é possível evitar morte súbita, por exemplo.

Não é à toa que os famosos *check-ups* são tão importantes. Em decorrência de acompanhamento pediátrico incompleto, encontramos frequentemente adultos com doenças cardíacas congênitas, como a comunicação entre os ventrículos e entre os átrios. O exame cardíaco adequado deve ser feito desde criança para já tratar condições como estas e evitar complicações. É fundamental que façam parte do escopo do clínico; todo médico tem a obrigação de saber identificar uma doença cardiovascular.

Compreendemos que, no Brasil, não há médicos para todos e que nosso sistema público de saúde deixa muito a desejar. Atendimento básico precário, que aumenta as chances de agravamento dos quadros, visa solucionar apenas os sintomas dos pacientes, sem se preocupar em promover análise completa, com prevenção e foco no indivíduo e sua vida social.

A prevenção é um dos fatores essenciais e engloba todo o universo no qual a mulher está inserida: alimentação, exercício físico orientado e correção de distúrbios metabólicos, só para citar alguns. São essas informações que a SBCM está multiplicando com a Campanha Mulher Coração. O cuidado com as doenças cardíacas na população feminina não pode jamais ser relegado a um segundo plano.

Professor Antonio Carlos Lopes

Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Hematological and dermatological adverse events during hepatitis C treatment with peg-interferon and ribavirin

Eventos adversos hematológicos e dermatológicos durante o tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina

Daniela Benedetto¹, Ivonete Souza e Silva¹, Ana Cristina Amaral Feldner¹, Roberto José de Carvalho-Filho¹, Antonio Eduardo Benedito Silva¹, Maria Lucia Gomes Ferraz¹

Recebido da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate frequency and impact of adverse events, mainly the hematological and dermatological ones, on sustained virological response, and compliance to hepatitis C treatment. **METHODS:** Patients were treated according to the guidelines of the Brazilian Ministry of Health. Variables associated with hematological and dermatological adverse events were: age, gender, stage of fibrosis, type of Pegylated interferon, dose reductions, temporary discontinuation and early interruption of treatment. **RESULTS:** Two hundred and twenty two patients were studied (58% females; age 49±11 years). Dose reductions, temporary interruptions, and early discontinuations were observed in 21%, 8% and 9.5% of patients, respectively. The main adverse events were hematological (anemia, neutropenia and thrombocytopenia) and dermatological (pruritus and alopecia). Anemia (Hemoglobin <10g/dL) was associated with female gender ($p<0.001$), advanced fibrosis ($p=0.047$) and dose reductions ($p<0.001$); neutropenia with advanced fibrosis ($p=0.003$) and temporary discontinuation ($p=0.002$); thrombocytopenia with advanced fibrosis ($p<0.001$) and pegylated interferon $\alpha 2a$ ($p=0.05$). Pruritus and alopecia were associated to female gender ($p=0.008$ and $p=0.02$) and treatment interruption ($p=0.029$ and $p=0.02$). **CONCLUSION:** Hematological and dermatological adverse events are frequent in hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. However, despite frequent dose reductions and interruptions, these adverse events did not affect the sustained virological response.

Key-words: Hepatitis C/drug therapy; Ribavirin/adverse effects; Interferon-alpha/adverse effects; Anemia/chemically induced; Skin manifestations

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a frequência e o impacto de eventos adversos, principalmente hematológicos e dermatológicos, na resposta virológica sustentada e na aderência ao tratamento para hepatite C. **MÉTODOS:** Os pacientes foram tratados de acordo com diretriz do Ministério da Saúde. Variáveis associadas com eventos adversos hematológicos e dermatológicos foram: idade, sexo, grau de fibrose, tipo de interferon peguilado, reduções de dose, descontinuação temporária e interrupção precoce do tratamento. **RESULTADOS:** Foram estudados 232 pacientes (58% mulheres; idade 49±11 anos). Reduções de dose, interrupções temporárias e descontinuações precoces foram observadas em 21%, 8% e 9,5% dos pacientes, respectivamente. Os principais eventos adversos foram hematológicos (anemia, neutropenia e plaquetopenia) e dermatológicos (prurido e alopecia). Anemia (hemoglobina <10g/dL) se associou a sexo feminino ($p<0,001$), fibrose avançada ($p=0,047$) e reduções de doses ($p<0,001$); neutropenia com fibrose avançada ($p=0,003$) e interrupção temporária ($p=0,002$); plaquetopenia com fibrose avançada ($p<0,001$) e interferon peguilado $\alpha 2a$ ($p=0,05$). Prurido e alopecia se associaram ao sexo feminino ($p=0,008$ e $p=0,02$) e interrupção do tratamento ($p=0,029$ e $p=0,02$). **CONCLUSÃO:** Eventos adversos hematológicos e dermatológicos foram frequentes em pacientes tratados com interferon peguilado e ribavirina. Entretanto, a despeito de frequentes reduções de dose e interrupções, estes eventos adversos não afetaram a resposta virológica sustentada.

Descritores: Hepatite C/quimioterapia; Ribavirina/efeitos adversos; Interferon-alfa/efeitos adversos; Anemia/induzido quimicamente; Manifestações cutâneas

INTRODUCTION

Infection with hepatitis C virus (HCV) is a serious public health problem that affects 180 million people worldwide, corresponding to about 3% of the world population.⁽¹⁾ Combination treatment of hepatitis C with pegylated-interferon alpha (PegIFN- α) and ribavirin is effective against HCV but is associated with many adverse events (AE).⁽²⁾ This combination has been used until 2011, when protease inhibitors were added to the dual regimen.⁽³⁾ After this introduction, AE became more intense than those observed previously, often with negative repercussions on the health and quality of life of the patients, with the success of treatment⁽⁴⁾ being significantly compromised.

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

Data de submissão: 14/06/2016 – Data de aceite: 16/06/2016
Conflito de interesse: não há.

Corresponding address:

Maria Lucia Gomes Ferraz
Rua Loeffgren, 1.726 – Vila Mariana
Zip code: 04040-000 – São Paulo, SP, Brazil
Phone: 55 (11) 5576-4050 – E-mail: marialucia.ferraz@uol.com.br

The main AE resulting from treatment with PegIFN- α and ribavirin include flu-like syndrome, gastrointestinal disorders, neuropsychiatric symptoms, dermatological manifestations, and hematological abnormalities.^(5,6) The two latter events are the most common also in triple therapy, and have the greatest impact on tolerance to treatment. Hematological abnormalities, especially anemia, are associated to treatment with two protease inhibitors (boceprevir and telaprevir), whereas dermatological manifestations such as skin rash are associated with the use of telaprevir.⁽⁷⁾

There are few studies in the literature that have investigated in detail the frequency and nature of these AE during dual therapy, AE related to dose reductions, and the association of these events with epidemiological and clinical variables and with sustained virological response (SVR) rates. Most of the data regarding the impact of AE on the success of treatment derive from controlled clinical trials, which do not reflect what happens in the “real world” or at most services where patients are not as carefully selected and not as rigorously followed up. Therefore, the effect of these AE on the response to treatment deserves further investigation and better characterization.

The aims of the present study were to evaluate the frequency of hematological alterations and dermatological manifestations during treatment with PegIFN- α and ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients; the relationship of these AE with clinical-epidemiological and histological variables, and the impact of the AE on treatment outcomes: dose reduction, temporary or definitive discontinuation of therapy, and treatment response.

METHODS

Patients chronically infected with HCV genotype 1, followed up at the Hepatitis outpatient clinic of the Department of Gastroenterology, at Universidade Federal de São Paulo between 2002 and 2010, were studied.

The study was approved by the local Ethics Committee and all patients signed the informed consent to participate.

Study design

Patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1, and treated with PegIFN- α plus ribavirin between 2002 and 2010 were eligible for the study. The patients were studied retrospectively through the analysis of standardized records for treatment monitoring and recording of AE.

Patients with the following conditions were excluded: co-infection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV), autoimmune liver disease, abusive alcohol consumption (>50g ethanol/day), chronic renal failure, and organ transplant. Records that did not contain clear safety information were disregarded.

Laboratory diagnosis

HCV infection was diagnosed by serological and virological tests. Patients infected with HCV were positive for anti-HCV antibodies and HCV RNA.

For serological testing, anti-HCV antibodies were detected by a third-generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), which uses antigens of the core, NS3 and NS4 regions, according to manufacturer's instructions.

For virological analysis, the presence of HCV RNA was investigated before treatment, during months 1, 3 and 12 of treatment, and 6 months after treatment by RT-PCR using commercial kits (Amplicor™, Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA). The lower limit of detection of the method was 50IU/mL. The HCV RNA genotype was identified by amplification and hybridization (INNo-LiPA HCV II, Innogenetics NV, Belgium).

Histological diagnosis

Tissue fragments obtained from a liver biopsy were evaluated regarding the stage of fibrosis (F) using the Metavir system,⁽⁸⁾ which classifies liver fibrosis from grade 0 to 4. For comparative analysis, fibrosis was classified into less advanced stages, characterized by the absence of septa (F0-2), and more advanced stages, characterized by the presence of fibrous septa or cirrhosis (F3-4).

Treatment regimen

Patients were treated according to the guidelines of the Brazilian Ministry of Health,⁽⁹⁾ which recommended a combination treatment with PegIFN- α and ribavirin for 48 weeks for patients infected with HCV genotype 1.

The rate of SVR was evaluated in all patients who used at least one dose of the prescribed medication (intention-to-treat analysis).

Analysis of adverse events

Hematological events

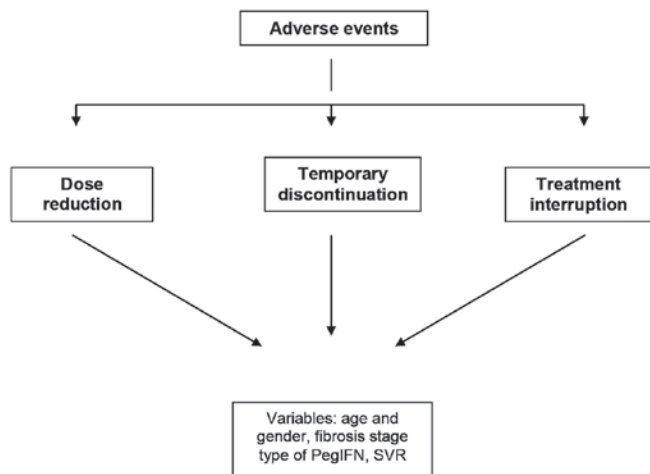
Serum levels of hemoglobin (Hb), leukocytes and platelets were determined for analysis of the following AE: anemia (Hb \leq 10g/dL), leukopenia (\leq 1,500/mm³), and thrombocytopenia (\leq 50,000/mm³). These parameters were evaluated before treatment and at 1, 3, 6 and 12 months of antiviral therapy.

Dermatological events

Dermatological alterations were analyzed throughout the period of treatment. These data were recorded on standardized treatment and AE monitoring forms.

Comparative analysis

The following outcomes that are secondary to AE were considered for comparative analysis: reduction in PegIFN- α and/or ribavirin dose due to hematological and/or dermatological alterations, temporary discontinuation of therapy (discontinuation of PegIFN- α and/or ribavirin for a maximum of 2 weeks and restart of the medications thereafter) due to hematological and/or dermatological alterations, and definitive interruption of therapy due to hematological and/or dermatological alterations (Figure 1).



PegIFN: pegylated interferon; SVR: sustained virological response.

Figure 1. Outcomes secondary to hematological and/or dermatological adverse events.

The association between the occurrence of these events and the following variables was analyzed: age, gender, stage of fibrosis, type of interferon used (PegIFN- α 2a and 2b), and SVR.

Statistical analysis

The numerical variables are expressed as the mean, median and standard deviation. The qualitative variables were compared by the C-squared test or Fisher’s exact, when appropriate. A level of significance of 0.05 ($\alpha=5\%$) was adopted. Descriptive levels below this value were considered to be significant. Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows software, version 17 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 232 patients with genotype 1 chronic hepatitis C treated with PegIFN and ribavirin was studied. Of these, 135 (58%) were females and 97 (42%) were males. Age ranged from 20 to 71 years (mean: 49 ± 11 years). Histological analysis showed that 31% of the patients had advanced fibrosis (F3-4) (Table 1) and 153 (66%) were treated with PegIFN- α 2b.

Hematological adverse events

Hematological abnormalities during treatment were observed in more than half of the patients. Anemia ($Hb\leq 10g/dL$) was the most frequent laboratory alteration (30% of patients). Table 2 shows the hematological abnormalities during treatment.

Dermatological adverse events

Dermatological AE were observed in 171/232 (74%) patients who started treatment with PegIFN and ribavirin. Pruritus was the most frequent dermatological symptom (Figure 2).

Table 1. Clinical and histological characteristics of the patients with genotype 1 hepatitis C treated with pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin (n=232)

Characteristics	n (%)
Age (years)	49±11
Gender	
Male	97 (42)
Female	135 (58)
Fibrosis	
F 0-2	158 (69)
F 3-4	72 (31)
Type of PegIFN	
$\alpha 2a$	79 (34)
$\alpha 2b$	153 (66)
SVR	
Yes	102 (45)
No	124 (55)

SVR: sustained virological response.

Table 2. Hematological abnormalities observed in the population studied (n=232)

Laboratory abnormalities	n (%)
Hemoglobin $\leq 10g/dL$	69 (29.7)
Leukocytes $\leq 1,500/mm^3$	24 (10.3)
Platelets $\leq 50,000/mm^3$	18 (7.8)

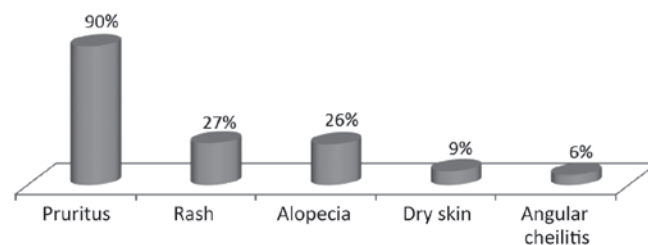


Figure 2. Distribution of the main dermatological manifestations found in the group studied (N=171).

Impact of hematological and dermatological adverse events on dual therapy with PegIFN- α and ribavirin

Forty-seven patients required dose reduction due to hematological and dermatological AE. Of these, 45 patients reduced the PegIFN- α and/or ribavirin dose due to hematological alterations and two patients due to dermatological alterations.

Temporary discontinuation of dual antiviral therapy due to hematological and dermatological AE was observed in 11 patients. Of these, 10 patients discontinued PegIFN- α and/or ribavirin due to hematological alterations and one patient due to dermatological alterations.

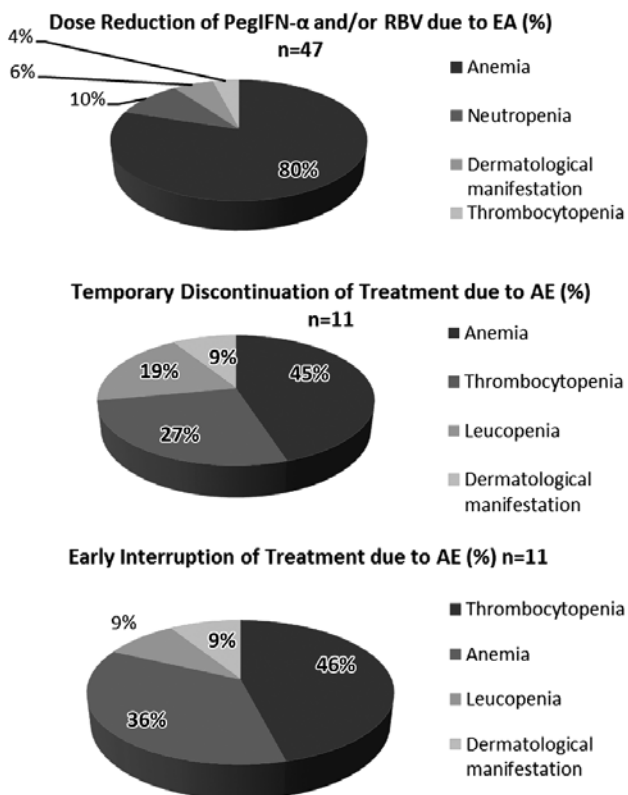
Eleven patients required early interruption of treatment due to hematological and dermatological AE, with 10 patients interrupting treatment permanently due to hematological alterations and one patient due to dermatological alterations.

The main dermatological and hematological manifestations that led to dose reductions, temporary discontinuation of therapy and treatment interruption are shown in Figure 3.

Comparative analysis between dermatological and hematological manifestations resulting from treatment with PegIFN and ribavirin and demographic, histological and treatment variables

In the population studied, the occurrence of anemia was associated with female gender ($p < 0.001$), advanced fibrosis ($p = 0.047$), and a reduction in the PegIFN- α and/or ribavirin dose ($p < 0.001$); leukopenia was associated with advanced fibrosis ($p = 0.003$) and temporary discontinuation of PegIFN- α and/or ribavirin ($p = 0.002$); and thrombocytopenia was associated with advanced fibrosis ($p < 0.001$, Chi-squared) and the type of PegIFN ($p = 0.05$) (Table 3).

A significant association was observed between pruritus and female gender ($p = 0.008$) and treatment interruption ($p = 0.029$); alopecia was associated with female gender ($p = 0.022$), treatment interruption ($p = 0.016$) and dose reduction of PegIFN and/or RBV ($p = 0.025$) (Table 4).



PegIFN: pegylated interferon; RBV: ribavirin; AE: adverse events.

Figure 3. Adverse events that resulted in dose reduction, temporary discontinuation, or early interruption of antiviral therapy in the group studied.

DISCUSSION

The success of treatment of chronic hepatitis C with PegIFN- α and ribavirin depends on good treatment compliance, which is important to obtain SVR. However, in view of the large number of AE, many patients eventually do not adhere adequately to treatment, interrupting therapy early or requiring dose adjustments or temporary discontinuation of the medications.⁽²⁾

This study specifically evaluated hematological and dermatological manifestations in 232 patients infected with HCV genotype 1. These are the most common and most striking AE in dual antiviral therapy after flu-like syndrome that occurs in almost all patients and is more easily handled with symptomatic treatment.⁽²⁾ Furthermore, these AE are the most frequently observed in triple therapy, which is currently used for patients infected with genotype 1.⁽¹⁰⁾ Thus, knowledge of the frequency of occurrence of these events during dual therapy is important in order to allow the correct identification of the implicated drug. It was also the aim of this study to understand the impact of these EAs on the response to treatment (SVR).

The rate of SVR observed in this study was 45%, in accordance with clinical trials register of PegIFN associated to ribavirin for the treatment of hepatitis C. Manns et al.⁽⁵⁾ reported 45% of SVR in patients with genotype 1 treated with PegIFN, and Fried et al.⁽⁶⁾ found 42% of SVR in genotype 1 patients treated with PegIFN.

AE occur almost universally in hepatitis C patients treated with PegIFN- α and RBV and could affect all organs and systems.⁽²⁾ In registration trials^(5,6) the rate of discontinuation of therapy due to AE was 10-14%. With the introduction of currently used new agents to treat hepatitis C, such as boceprevir and telaprevir, these AE became more intense and more frequent. Among these events, hematological and dermatological abnormalities are also the most frequently reported.⁽¹⁰⁾

In the present study, dose reductions, temporary discontinuation and early interruption of treatment due to hematological and dermatological AE occurred in 47/232 (20%), 11/232 (5%) and 11/232 (5%) patients, respectively. Hematological alterations had the greatest impact on therapy, being responsible for 94% of dose reductions as well as 91% of the temporary discontinuations and early interruptions of treatment. The dermatological manifestations, although more frequent, had less impact on adherence, contributing to 6% of dose reduction, 9% of temporary discontinuation, and 9% of early interruption.

Anemia, neutropenia and thrombocytopenia are frequent hematological abnormalities that interfere with treatment compliance.⁽¹¹⁾ Anemia is primarily caused by the accumulation of ribavirin metabolites in erythrocytes, resulting in extravascular hemolysis, and secondarily by the suppression of erythropoiesis in bone marrow mediated by interferon. Neutropenia and thrombocytopenia are also a consequence of this bone marrow suppression.

In the present study, more than half of the patients had Hb levels lower than 10g/dL. These results show that a decline in

Table 3. Occurrence of hematological alterations versus demographic, histological and treatment variables in the population studied (n=232)

Variable	Anemia (n=69)		Leukopenia (n=24)		Thrombocytopenia (n=18)	
	n (%)	p-value	n (%)	p-value	n (%)	p-value
Gender						
Female	54 (78)	<0.001	14 (58)	0.988	12 (67)	0.151
Male	15 (22)		10 (42)		6 (33)	
Age						
>40	59 (85)	0.089	20 (83)	0.539	17 (94)	0.373
<40	10 (15)		4 (17)		1 (6)	
Fibrosis						
Grade 3-4	27 (39)	0.047	15 (63)	0.003	13 (72)	<0.001
Grade 0-2	42 (61)		9 (37)		5 (28)	
SVR						
Yes	35 (51)	0.407	10 (42)	0.718	5 (28)	0.078
No	34 (49)		14 (58)		13 (72)	
PegIFN						
2b	41 (63)	0.610	11 (52)	0.180	9 (53)	0.050
2a	24 (37)		10 (48)		8 (47)	
Treatment interruption						
Yes	7 (10)	0.823	3 (12)	0.594	6 (33)	0.677
No	62 (90)		21 (88)		12 (67)	
Dose discontinuation						
Yes	7 (10)	0.480	6 (25)	0.002	5 (28)	0.733
No	62 (90)		18 (75)		13 (72)	
Dose reduction						
Yes	30 (43)	<0.001	6 (25)	0.623	3 (17)	0.207
No	39 (57)		18 (75)		15 (83)	

SVR: sustained virological response; PegIFN: pegylated interferon. Statistically significant associations in bold.

Table 4. Occurrence of dermatological alterations versus demographic, histological and treatment variables in the population studied (N=232)

Variable	Pruritus (n=154)		Rash (n=44)		Alopecia (n=45)	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Gender						
Female	90 (58)	0.008	16 (36)	0.955	27 (60)	0.022
Male	64 (42)		28 (64)		18 (40)	
Age						
>40	119 (77)	0.281	32 (73)	0.159	34 (76)	0.353
<40	35 (23)		12 (27)		11 (24)	
Fibrosis						
Grade 3-4	62 (41)	0.861	22 (50)	0.503	24 (53)	0.935
Grade 0-2	91 (59)		22 (50)		21 (47)	
SVR						
Yes	69 (46)	0.134	16 (37)	0.808	21 (50)	0.817
No	80 (54)		27 (63)		21 (50)	
PegIFN						
2b	90 (63)	0.661	33 (79)	0.741	27 (68)	0.204
2a	54 (37)		9 (21)		13 (32)	
Treatment interruption						
Yes	15 (10)	0.029	8 (18)	0.660	2 (4)	0.016
No	139 (90)		36 (82)		43 (96)	
Dose discontinuation						
Yes	15 (10)	0.186	6 (14)	0.422	2 (4)	0.849
No	139 (90)		38 (86)		43 (96)	
Dose reduction						
Yes	28 (18)	0.062	5 (11)	0.624	9 (20)	0.025
No	126 (82)		39 (89)		36 (80)	

SVR: sustained virological response; PegIFN: pegylated interferon. Statistically significant associations in bold.

Hb during treatment is frequent and intense. Manns et al.⁽⁵⁾ observed a reduction in Hb to levels below 10g/dL in 9% of cases, whereas this rate was 29% in the present study. This marked difference in anemia cases might be explained by the presence of a larger number of women in the sample studied here. Indeed, this study showed a relationship of anemia with female gender, advanced fibrosis and a reduction in the PegIFN and/or ribavirin dose. This finding is expected since women, in addition to losing blood during the menstrual period, usually receive a higher dose of ribavirin compared to men per kilogram of body weight, leading to a higher incidence of this AE. Other studies have also shown that women have a higher incidence of anemia when compared to men.^(11,12)

Neutropenia, which occurs mainly in the first two weeks of treatment, was observed in 6.5% of the patients (granulocytes $\leq 500/\text{mm}^3$). In the study of Koskinas et al.,⁽¹³⁾ 16% of patients presented neutropenia below $800/\text{mm}^3$. In the study of Fried et al.⁽⁶⁾ three patients that were receiving PegIFN- α 2a and RBV (n=453) and one patient receiving PegIFN- α 2b and RBV (n=444) prematurely discontinued treatment due to neutrophil counts below $500/\text{mm}^3$. In our study, the occurrence of leukopenia was associated with a more advanced stage of fibrosis (F3-4) and with temporary discontinuation of PegIFN and/or ribavirin. More intense stages of fibrosis sometimes are associated with portal hypertension, leading to leukocytes and platelets reduction due to hypersplenism.

Cases of thrombocytopenia of less than $50,000$ platelets/ mm^3 are uncommon. In the present study, only 8% of the patients had severe thrombocytopenia. Huang et al.⁽¹⁴⁾ observed platelet counts of less than $50,000/\text{mm}^3$ in 17% of patients older than 65 years, and in 13% of patients aged 50 to 64 years. Similar to neutropenia, thrombocytopenia was also associated with advanced fibrosis and, consequently, to temporary discontinuation of the antiviral therapy. Additionally, thrombocytopenia was associated with the type of PegIFN administered. Patients treated with PegIFN- α 2a had a higher rate of thrombocytopenia when compared with patients treated with PegIFN- α 2b. In the study of Fried et al.⁽⁶⁾ four patients treated with PegIFN- α 2a and RBV (n=453) and 1 patient treated with PegIFN- α 2b and ribavirina (n=444) had to discontinue treatment due to plaquetopenia.

Dermatological AE seem to be more related to ribavirin and disappear within a few weeks after discontinuation of this medication.⁽¹⁵⁾ In the present study, 171/232 patients (76%) receiving dual antiviral therapy had some type of dermatological manifestation. Among the 171 patients with dermatological manifestations, pruritus occurred in 153/171 (90%), and skin rash and alopecia in 27% and 26%, respectively. In the study of Manns et al.,⁽⁵⁾ alopecia was the most common dermatological manifestation (36%), followed by pruritus (29%). The higher incidence of pruritus observed in the present study is probably related to the more intense solar exposure in a tropical country, which contributes to intensify this symptom in patients exposed to drugs known to be related to pruritus, such as ribavirin. Regarding alopecia, in the study conducted by Huang et al.,⁽¹⁴⁾ this symptom was observed in 36% of patients, a higher

incidence than that of the present study. Probably this fact is related to the older age of the patients included in that study.

The occurrence of pruritus and alopecia were associated with female gender and treatment interruption. In addition, alopecia was also associated with dose reduction of PegIFN and/or RBV. Dermatological manifestations that lead to any impact in study therapy used to be severe and non-responsive to control treatments, reducing patient's quality of life significantly.

CONCLUSIONS

The present study could demonstrate that hematological and dermatological adverse events are very frequent in patients treated with pegylated-interferon alpha and ribavirin, with anemia showing the highest incidence. These adverse events lead to dose reductions, temporary interruptions, and early discontinuation of treatment. However, these modifications of therapy had no impact on sustained virological response.

REFERENCES

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15
2. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1): S237-44.
3. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: standard-of-care treatment. *Adv Pharmacol.* 2013;67:169-215
4. Hézode C, Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J, Grando-Lemaire V, Hillon P, Attali P, Fontanges T, Rosa I, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;147(1):132-42.e4.
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):958-65.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13):975-82.
7. Thompson JR. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23): 7079-88
8. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-9
9. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções [Internet]. Brasília (DF): MS; 2011. [citado 2015 Nov 21]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf
10. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:32-8.

11. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in real world patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1633-9.
12. Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L, Carvalho-Filho RJ, Sampaio JP, Batah PN, Barbosa DN, et al. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(3):217-23.
13. Koskinas J, Zacharakis G, Sidiropoulos J, Elefsiniotis J, Savvas S, Kotsiou S, et al. Granulocyte colony stimulating factor in HCV genotype-1 patients who develop Peg-IFN-alpha2b related severe neutropenia: a preliminary report on treatment, safety and efficacy. *J Med Virol.* 2009; 81(5):848-52.
14. Huang CF, Yang JF, Dai CY, Selke S, Magaret A, Corey L, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2010;201(5):751-9.
15. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):917-29.

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em hospital de referência

Clinico-epidemiological profile of patients with head and neck cancer in a reference hospital

Andréa Rodrigues de Sousa¹, Gisele Vieira Hennemann Koury¹, Erika Batista Luiz Badaranne¹, Henderson de Almeida Cavalcante¹, Cyntia Nascimento Fontelles Araújo¹

Recebido de: Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos em um hospital universitário. **MÉTODOS:** Estudo epidemiológico descritivo e retrospectivo de todos os casos de câncer de cabeça e pescoço diagnosticados no período de agosto de 2009 a agosto de 2014 no setor de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Sousa da Universidade Federal do Pará. **RESULTADOS:** Dos 81 pacientes selecionados, 88,1% apresentaram carcinoma epidermoide como tipo histológico. A média de idade foi de 60,6 anos e 67% deles se declararam fumantes com tempo médio de 30 anos de tabagismo. Os sintomas mais relatados foram dor local (42%), seguida por disfonia (39%). A localização foi predominantemente laríngea em 35 pacientes (46%), seguida por câncer de boca em 15 (19,7%) pacientes e faringe em 13 (17,1%). Houve predomínio do sexo masculino e idade a partir da quinta década de vida. **CONCLUSÃO:** O tipo histológico predominante de carcinoma epidermoide e a forte associação desses tumores com o tabagismo estiveram de acordo com outros trabalhos sobre o câncer de cabeça e pescoço. A alta incidência de disfonia se deu pela predominância da localização laríngea. Exceto pela predominância de localização laríngea em detrimento das lesões de boca, o presente trabalho se mostra de acordo com os dados da literatura brasileira quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer de cabeça e pescoço.

Descritores: Neoplasias de cabeça e pescoço/epidemiologia; Neoplasias faríngeas/epidemiologia; Estadiamento de neoplasias; Sintomas cancerígenos

ABSTRACT

OBJECTIVE: To characterize the clinico-epidemiological profile of patients with head and neck cancer treated in a university hospital. **METHODS:** descriptive and retrospective epidemiological study of all cases of head and neck cancer diagnosed in the period of August 2009 to August 2014 in the Otorhinolaryngology department of Hospital Universitário Bettina Ferro de Sousa in Universidade Federal do Pará. **RESULTS:** Of the 81 patients selected, 88.1% had squamous cell carcinoma as histological type. The mean age was 60.6 years, and 67% of them reported being smokers for an average of 30 years of smoking. The most reported symptoms were local pain (42%), followed by dysphonia (39%). The location was predominantly laryngeal in 35 patients (46%), followed by oral cancer in 15 (19.7%), and pharyngeal in 13 (17.1%) patients. There was a predominance of male gender, and age from the fifth decade of life. **CONCLUSION:** The predominant histological type of squamous cell carcinoma and the strong association of these tumors with smoking are consistent with other works on head and neck cancer. The high incidence of dysphonia was due to the prevalence of laryngeal location. This study showed to be in accordance with data from the Brazilian literature regarding the clinical and epidemiological aspects of head and neck cancer, except for the predominance of laryngeal location over mouth lesions.

Keywords: Head and neck neoplasms/epidemiology; Pharyngeal neoplasms/epidemiology; Neoplasm staging; Cancer symptoms

INTRODUÇÃO

“Câncer de cabeça e pescoço” (CCP) é um termo genérico definido por bases anatomotopográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Representa aproximadamente 5% de todas as neoplasias e atinge cerca de 1,7% da população brasileira, correspondendo a um grupo grande e heterogêneo de tumores localizados principalmente em cavidade oral, laringe, faringe e seios paranasais.⁽¹⁻³⁾

É representado, em sua maioria, por neoplasias epiteliais do tipo carcinoma espinocelular, também chamado epidermoide ou carcinoma de células escamosas, presente em mais de 90% dos casos, estando entre as doenças neoplásicas mais frequentes e de alta mortalidade no Brasil.^(4,5)

1. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 04/03/2016 – Data de aceite: 04/03/2016

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Andréa Rodrigues de Sousa
Campus IV da Universidade Federal do Pará
Rua Augusto Corrêa, 1 – Guamá
CEP: 66075-110 – Belém, PA, Brasil
Tel.: (98) 98122-4142 – E-mail: andrearodrigues821@hotmail.com

Estima-se que sejam diagnosticados, no mundo, 200 mil casos novos de CCP por ano, dos quais dois terços ocorrem nos países em desenvolvimento, constituindo a sexta causa de morte por câncer. Em relação às regiões anatômicas mais acometidas, 40% dos CCP ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe e o restante nos demais sítios remanescentes.^(1,6,7)

As taxas de incidência e mortalidade para CCP variam de um país para outro e mesmo dentro de cada país. Essas variações ocorrem, principalmente, por diferenças de hábitos, características socioeconômicas, expectativa de vida, fatores ambientais, raça, educação preventiva e qualidade da assistência médica nas diversas regiões.^(5,8)

Estudos epidemiológicos demonstram maior prevalência em países de baixo nível socioeconômico, sendo mais incidente em homens que em mulheres entre a quarta e quinta décadas de vida, e apontam como fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento desse tipo de câncer o alto consumo do tabaco e álcool, tanto para os casos primários como para persistência ou recidiva da doença, relacionados à manutenção do hábito após o tratamento inicial.^(2,9,10)

O conhecimento das taxas de incidência e de mortalidade de tumores malignos, incluindo o CCP, bem como a caracterização dos pacientes acometidos, tem sido de grande importância para o estabelecimento de diretrizes públicas em âmbito nacional, estadual e municipal, para o planejamento de ações de prevenção e controle do câncer e o delineamento de formas de tratamento e assistência terapêutica.^(8,10)

Estudos epidemiológicos possuem importância fundamental para a saúde pública e para os profissionais da área da saúde, permitindo o planejamento de medidas específicas de prevenção para as populações estudadas. Como o CCP pode ser induzido por uma combinação de fatores, como hábitos pessoais, atividade profissional e a região onde o indivíduo habita, o conhecimento do perfil dos pacientes portadores dessa doença, nos diversos serviços de saúde, torna-se imprescindível do ponto de vista epidemiológico.^(11,12)

Dessa forma, a discrepância observada nos dados epidemiológicos do CCP nas diversas regiões brasileiras pode ser devido à carência de dados populacionais nas regiões menos favorecidas do país, como a Norte e Nordeste, como foi observado em estudo realizado por Wunsch-Filho⁽¹³⁾ com dados de cinco capitais brasileiras.

Este trabalho visa contribuir para uma melhor caracterização dos pacientes atendidos na Região Norte, traçando seu perfil clínico e epidemiológico, e auxiliando, dessa forma, a ampliar os dados regionais sobre o tema, na tentativa de caracterização tais pacientes, para desenvolvimento de estratégias eficazes na redução da morbidade e da mortalidade causadas por esse tipo de câncer.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e retrospectivo de todos os casos de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, arquivados no Serviço de Anatomia Patológica pertencente ao Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBS)

da Universidade Federal do Pará no período de agosto de 2009 a agosto de 2014.

A coleta de dados foi realizada após a obtenção da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer 23483213.2.0000.0018), mediante a análise dos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de CCP. Foram analisados fatores sociodemográficos dos pacientes (como sexo e faixa etária), tipo histológico, prevalência de tabagismo e tempo do hábito de fumar, sintomatologia e localização. A coleta de dados feita por meio de um protocolo padrão e, posteriormente, os dados foram reunidos em um banco eletrônico. Para a avaliação estatística descritiva e analítica dos dados, foi utilizado o programa estatístico Bioestat 5.0.

RESULTADOS

Dos 81 pacientes selecionados com diagnóstico de CCP, 76 tiveram seus prontuários avaliados. A exclusão se deu pela falta de informações por perda de seguimento dos mesmos, apesar da tentativa de contato. Eram do sexo masculino 56 (73,68%) pacientes. A média de idade foi de 60,6 anos; 38 (50%) pacientes tinham entre a 50 e 70 anos de idade, dentre os quais 29 (76,31%) eram do sexo masculino (Figura 1). O tipo histológico predominante foi o carcinoma epidermoide presente no resultado histopatológico de 88,16% dos pacientes (Figura 2).

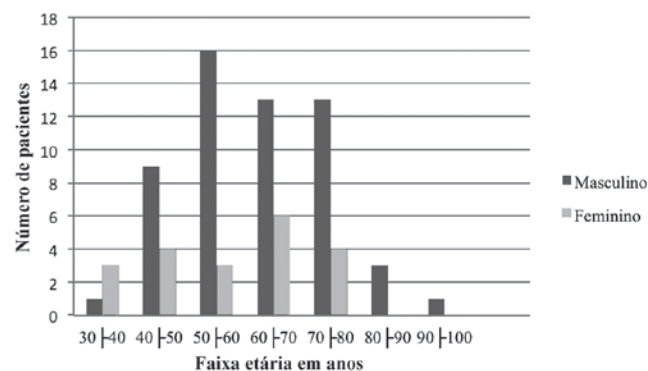
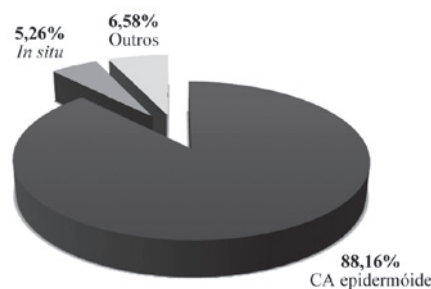


Figura 1. Relação dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo o sexo e a faixa etária (n=76).



CA: carcinoma.

Figura 2. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço, segundo o tipo de neoplasia.

Quando relacionamos tipo histológico e sexo observamos a predominância masculina no carcinoma epidermoide que mostrou uma relação estatisticamente significativa, com valor de $p=0,0008$ (Tabela 1).

A maioria dos pacientes (67,11%) declarou-se fumante, com tempo médio de 30 anos de tabagismo. Apenas um paciente (1,31%) declarou tempo de tabagismo inferior a 10 anos. Dezenove pacientes (25%) apresentaram tempo médio de tabagismo entre 10 e 20 anos (Figura 3).

O principal sintoma foi dor local, relatada por 32 pacientes (42%), seguida por disfonia e disfagia, presentes como sintomatologia inicial em 29 (39%) e 10 (13,16) pacientes, respectivamente (Figura 4). A localização foi predominantemente laríngea em 35 pacientes (46%), seguida por câncer de boca em 15 (19,7%) e de faringe em 13 (17,1%) pacientes. Houve predomínio do sexo masculino em todas as localizações do tumor primário, com exceção das lesões em fossa nasal, dentre as quais apenas 3 (5,36%) pacientes eram homens e 6 (30%) eram mulheres (Figura 5).

A relação entre o local de acometimento laríngeo e a sintomatologia inicial apresentou teste de contingência C maior que zero ($C=0,75$), mostrando que existe associação entre a localização do câncer e os sintomas relatados, e que esta relação foi estatisticamente significativa ($p<0,0001$), como mostra a Tabela 2.

DISCUSSÃO

A literatura atual mostra predominância do CCP em homens com idade entre a quinta e sexta décadas de vida e aponta

Tabela 1. Tipo histológico observado por sexo

Tipo de câncer	Sexo		Total	Estatística	
	Masculino	Feminino		Valor de p	Teste C
Carcinoma epidermoide	53	14	67	0,0008	0,3229
<i>In situ</i>	3	1	4		
Outros	0	5	5		
Total	56	20	76		

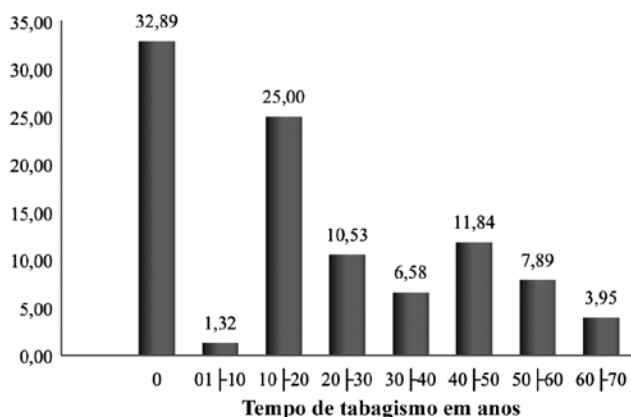


Figura 3. Pacientes com neoplasia, por tempo de uso de tabaco.

como fator de risco bem estabelecido o alto consumo do tabaco e álcool.^(1,2,9) O presente trabalho mostrou números que confirmam isto, estando 50% dos pacientes avaliados entre 50 e 70 anos de idade, e, do total de pacientes acometidos, mais de 70% foram do sexo masculino. A alta prevalência de tabagismo também se confirmou, assim como seu uso por tempo prolongado, que foi, em média, de 30 anos.

O tipo histológico predominante foi carcinoma epidermoide, presente em 88,16% dos pacientes, mostrando estatística próxima à observada em trabalhos semelhantes e na literatura mundial, que relata prevalência de até 90% deste tipo histológico.^(4,5)

A localização das lesões, porém, mostrou diferença. Em nossa casuística, predominaram lesões na região laríngea (46%), seguidas das lesões em boca (19,7%). Tal prevalência mostra uma inversão do que se observa na literatura, que mostra prevalência média de 45% de câncer de boca, seguido pelo câncer de laringe.^(6,7) Isso poderia ser explicado pela existência de serviços municipais odontológicos especializados no diagnóstico e no tratamento de pacientes com lesões orais. Desta forma, tais pacientes não chegariam à avaliação otorrinolaringológica.

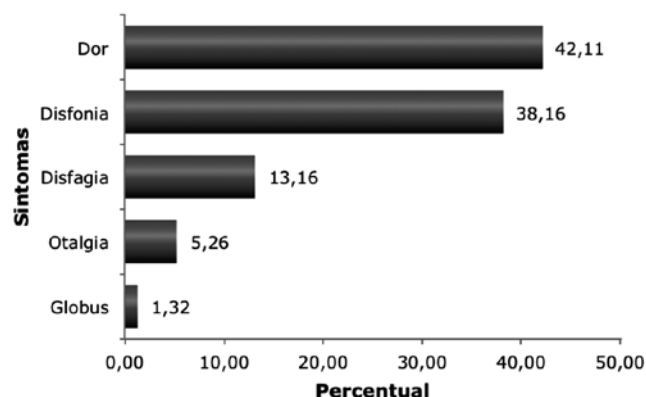
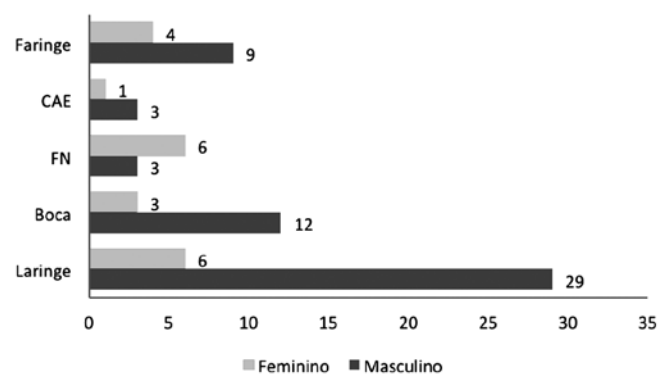


Figura 4. Relação dos pacientes com neoplasias malignas em cabeça e pescoço segundo a sintomatologia inicial (n=76).



CAE: conduto auditivo externo. FN: fossa nasal.

Figura 5. Relação do número de pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo a localização anatômica por sexo (n=76), com valor de $p=0,0493$.

Tabela 2. Relação entre a localização das lesões e a sintomatologia dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=76)

Localização	Sintomas					Estatística	
	Disfonia	Globus	Disfagia	Otalgia	Dor	Valor de p	Teste C
Laringe	27	0	4	1	3	p<0,0001	0,75
Boca	0	0	1	0	14		
Fossa nasal	0	0	1	0	8		
CAE	0	0	0	3	1		
Faringe	2	1	4	0	6		
Total	29	1	10	4	32		

CAE: conduto auditivo externo.

Observamos ainda uma relação estatisticamente significativa entre a localização da lesão e a sintomatologia inicial, mostrando alta prevalência de disfonia nos cânceres de laringe. De forma semelhante, Campana e Goiato⁽¹⁴⁾ relatam que a sintomatologia dos CCP varia de acordo com a localização e o estágio da doença, demonstrando em seus achados alta prevalência de disfonia nos tumores em região glótica.

O conhecimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos constitui a base para uma prevenção efetiva das doenças, bem como o reconhecimento da sintomatologia por parte do paciente e do médico, podendo o diagnóstico ser precoce e o indivíduo encaminhado mais rapidamente para tratamento.^(12,15) Desta forma, esperamos ter contribuído para esse conhecimento, principalmente por fornecer dados da Região Norte, ainda carente em pesquisas nesta área, e auxiliar na redução da morbidade e mortalidade causadas pelo CCP.

CONCLUSÃO

O perfil clínico e epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço da Região Norte é composto predominantemente por pacientes do sexo masculino, a partir da quinta década de vida, a maioria com tempo entre 10 e 20 anos de tabagismo. O tipo histológico predominante foi o carcinoma epidermoide.

A localização mais prevalente foi a laríngea, seguida por lesões orais, o que poderia ser explicado pelo desvio de pacientes com lesões de boca para serviços odontológicos especializados na região. Houve ainda alta prevalência de dor e disfonia como sintomatologia inicial, relacionada à presença de lesões em boca e laringe, respectivamente.

É de extrema importância conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de cada região do país, para que se possam detectar possíveis variações no comportamento da doença, direcionar as atividades de promoção e prevenção em saúde, e promover o diagnóstico precoce, visando a um tratamento mais efetivo da população.

REFERÊNCIAS

- Alvarenga LM, Ruiz MT, Paarino-Bertelli EC, Ruback MJ, Maniglia JV, Goloni-Bertollo M, et al. Avaliação epidemiológica

de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(1):68-73.

- Casati MF, Vasconcelos JA, Verghnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012;41(4):186-91.
- Vieira SC. *Oncologia básica.* Teresina, MA: Fundação Quixote; 2012.
- Dedivitis RA, França CM, Mafra AC, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e Orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(1):35-40.
- Loffredo LC, Pinlli C, Vitussi TR, Sundefeld ML, Campos JA. Oral cancer mortality trends in Brazilian geographical regions from 1996-2001. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2006;27(2):133-8.
- Pedruzzi G, Andrea P, Valdecir de Oliveira B, Correa JD, Silva RC, Dinarte O. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que evoluíram a óbito antes de receber tratamento. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2011;40(2):57-60.
- Siegel R, Naishadham DM, Jemal AD. *Cancer statistics, 2012.* *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
- Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti HA. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):63-9.
- Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 2001;65(4):328-39.
- Gervásio OL, Dutra RA, Tartaglia SM, Vasconcelos WA, Barbosa AA, Aguiar MC. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. *Braz Dent J.* 2001; 12(1):57-61.
- Lima MA, Martins Filho PR, Silva LC, Piva MR, Santos TS. Perfil dos pacientes portadores de neoplasias malignas orais em uma população brasileira. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2010;10(4):93-102.
- Melo LC, Silva MC, Bernardo JM, Marques EB, Leite IC. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. *Rev Gaúcha Odontol.* 2010;58(3):351-5.
- Wunsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol.* 2002;38(8):737-46.
- Campana IG, Goiato MC. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Rev Odontológica de Araçatuba.* 2013;34(1):20-6.
- Colombo J, Rahal P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(2):165-74.

Aspectos clínicos relacionados à anticoagulação oral em pacientes atendidos ambulatorialmente

Clinical aspects related to oral anticoagulation therapy in the outpatient setting

Kleber Jordão de Souza¹, Cristoffer da Silva Santana², José Antonio Nascimento Bressa^{1,2}, Rebeca Carvalho Bressa^{1,2}, Rogerio Giuffrida², Ricardo Migliorini Mustafá^{1,2}, Margaret Assad Cavalcante^{1,2}

Recebido da Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Comparar parâmetros clínicos relacionados aos pacientes em uso de varfarina sódica. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, cujos dados foram buscados em prontuários e, em seguida, os pacientes foram categorizados em dois grupos: Grupo 1, composto por indivíduos que passaram por consultas nas quais apresentaram ao menos um episódio de valor de Coeficiente Internacional Normalizado (INR) abaixo do limite de normalidade, e Grupo 2, com ao menos uma dosagem de valor de INR acima do limite de normalidade. **RESULTADOS:** Foram incluídos 73 pacientes que totalizaram 363 consultas em uso de anticoagulante oral, sendo 42 pacientes homens. O intervalo médio entre as consultas foi de 36 dias. Quanto à etnia, a mais prevalente foi a branca, com 56,16%, e a escolaridade mais prevalente foi o primeiro grau completo (72,6%). As doses semanais de varfarina 5mg não diferiram entre as indicações de uso ($F=0,218$; $p=0,953$). **CONCLUSÃO:** Mais da metade das consultas estava fora da faixa terapêutica, demonstrando que a estratégia atual no atendimento clínico-ambulatorial tem suas limitações como o grande intervalo interconsultas e a dificuldade de comunicação com o paciente, seja pelo baixo grau de instrução ou pelo alto fluxo de pacientes. As interações medicamentosas e a interferência do sexo e de comorbidades nos valores de INR devem ser melhores avaliadas em estudos controlados.

Descritores: Vitamina K; Anticoagulantes; Varfarina; Coeficiente Internacional Normalizado; Monitorização ambulatorial

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare some clinical parameters related to patients taking warfarin sodium. **METHODS:** This is a retrospective study, the data of which was collected in medical records, with patients then being categorized into two groups: Group 1, consisting of individuals presenting for consultation who had at least one episode of an International Normalized Ratio (INR) value below the normal range, and Group 2, with at least one dose of INR values above the normal range. **RESULTS:** The study included 73 patients with a total of 363 visits, on oral anticoagulant therapy, with 42 patients being males. The average interval between visits was 36 days. As for ethnicity, the most prevalent was the white one with 56,16%, and the most prevalent educational level was primary school (72.6%). The weekly doses of warfarin 5mg did not differ within the indications of use ($F=0.218$, $p=0.953$). **CONCLUSION:** More than half of the visits were outside therapeutic range, demonstrating that the current strategy in clinical and ambulatory care has its limitations, such as the large interval between consultations, and the difficulty of communication with the patient, either because of the low educational level or the high flow of patients. Drug interactions, the interference of gender, and comorbidities in INR values should be better evaluated in controlled studies.

Keywords: Vitamin K; Anticoagulants; Warfarin; International Normalized Ratio; Monitoring, ambulatory

INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita por Henrik Dam em 1929 sob a denominação de fator anti-hemorrágico, a vitamina K (VK) é um micronutriente lipossolúvel encontrado em alimentos animais e vegetais, com a maior concentração em folhas verde escura. Estudo norte-americano sugere que a ingestão diária adequada de VK varie de 90mcg/dia para mulheres e 120mcg/dia para homens.⁽¹⁾

A ação mais difundida da VK é a de ativadora das proteínas de coagulação como os fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S,⁽²⁾ e, para que estes fatores se tornem ativos, é necessário que a VK reduzida (KH₂) atue como cofator essencial para o processo da gama carboxilação desses fatores, possibilitando a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação.⁽³⁾

As drogas antagonistas da VK (AVK), como a varfarina, inibem a ação de duas redutases,⁽⁴⁾ e estão indicadas em situações

1. Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.
2. Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Data de submissão: 15/06/2016 – Data de aceite: 16/06/2016

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: Programa de Bolsa de Iniciação Científica da Universidade do Oeste Paulista.

Endereço para correspondência:

Margaret Assad Cavalcante
Hospital Regional de Presidente Prudente
Rua José Bongiovani, 1.297 – Cidade Universitária
CEP: 19050-680 – Presidente Prudente, SP, Brasil
Tel.: (18) 3229-1500 – E-mail: margaret_assad@hotmail.com

como fibrilação atrial, prótese valvar cardíaca,⁽⁵⁾ trombozes arteriais e venosas, embolia pulmonar, doenças cardiovasculares e síndrome antifosfolípide.⁽⁶⁾

Apesar disso, a terapia com anticoagulante oral (ACO) é altamente perigosa, pois a estabilidade farmacocinética e farmacodinâmica está relacionada com aderência, idade, comorbidades, polimorfismo genético, ingestão de VK e uso concomitante de outras drogas,⁽⁷⁾ considerando que a via de metabolismo dos ACO é via citocromo p450, que é a via mais comum utilizada pela maioria das drogas.⁽⁵⁾

A consequência da instabilidade relacionada ao tratamento falho durante a terapia com ACO, seja pelo medicamento em excesso ou insuficiente, resulta, respectivamente, em sangramento ou em eventos trombóticos. Deve-se, então, realizar controle regularmente da anticoagulação, a fim de assegurar a prevenção destes eventos,⁽⁸⁾ e a monitorização do efeito de AVK é realizada por meio do tempo de protrombina (TP), expresso em Coeficiente Internacional Normalizado (INR, sigla do inglês *International Normalized Ratio*).⁽⁹⁾

O objetivo deste trabalho foi analisar retrospectivamente alguns parâmetros clínicos relacionados ao atendimento ambulatorial, comparando-os à eficácia terapêutica de drogas AVK com base no INR.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (protocolo 663/11), sendo analisados individualmente dados dos prontuários de pacientes atendidos ambulatorialmente para controle da anticoagulação oral no Hospital Regional de Presidente Prudente, na cidade de Presidente Prudente (SP), no período de janeiro a julho de 2011.

Os critérios de inclusão dos pacientes neste estudo foram: a terapêutica anticoagulante crônica com varfarina 5mg, que compareceram no ambulatório para reavaliação em pelo menos três consultas e que tiveram as variáveis pesquisadas neste estudo. Assim, dos 110 pacientes que passaram ao menos uma vez no ambulatório de anticoagulação no período estudado, foram excluídos 37.

Os resultados, expressos em INR, foram considerados dentro da faixa terapêutica para valores entre 2 e 3 para os pacientes com tromboembolismo venoso,⁽¹⁰⁾ fibrilação atrial,⁽¹¹⁾ troca de válvula cardíaca por biológica⁽¹²⁾ e tromboembolismo pulmonar,⁽¹³⁾ e entre 2,5 e 3,5 para pacientes com válvula cardíaca metálica.⁽¹²⁾

Na rotina do serviço de anticoagulação, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue venoso acondicionado em tubos com citrato de sódio, sendo que, para avaliação do TP foram utilizados kits comerciais (recombinante Dade® Innovin®, Índice de Sensibilidade Internacional - ISI de 1 e tempo padrão de protrombina - TPP de 12,5). Os TP foram analisados pelo método de Quick et al.,⁽¹⁴⁾ em Quick Timer – série 91 (Drake Eletrônica e Comércio Ltda., São José do Rio Preto, SP, Brasil) sendo, portanto o INR calculado conforme a equação 1.

$$\text{INR} = \text{R}^{\text{ISI}}, \text{ onde } \text{R} = \frac{\text{TP}_{\text{paciente}}}{\text{TP}_{\text{padrão}}} \quad \text{Equação 1}$$

As coletas de sangue para análise aconteceram às 8h da manhã e os resultados foram avaliados pelo médico responsável às 15h do mesmo dia.

Os dados referentes aos resultados de INR de cada paciente foram consultados no prontuário, sendo que, durante os atendimentos, foram anotados a indicação do uso do ACO, a data, a dose de medicamento para anticoagulação oral, o valor de INR e observações como presença de outros medicamentos e complicações, além de alterações na dose diária de AVK, seja pelo uso incorreto do medicamento pelo paciente, seja pela dose que se encontra insuficiente para estabilizar os exames laboratoriais e mudanças de hábitos alimentares, como aumento ou diminuição da ingestão de alimentos ricos em VK, tais como vegetais verdes escuros.

Os pacientes foram categorizados em dois grupos: Grupo 1, composto por indivíduos que passaram por consultas nas quais apresentaram ao menos um episódio de valores de INR abaixo do limite de normalidade, e Grupo 2, composto por indivíduos que passaram por consultas e apresentaram pelo menos uma dosagem de valores de INR acima do limite de normalidade. Para cada paciente, foi calculada a média de INR referente às consultas realizadas nas quais os valores se encontraram fora dos limites especificados.

Dentro de cada grupo, as médias de INR foram comparadas entre sexos, faixas etárias (menos de 60 anos; entre 60 e 69 anos; e acima de 70 anos), etnias (branco, pardo e negro), número de consultas (três ou quatro consultas; cinco ou seis consultas; sete ou mais consultas), grau de escolaridade (analfabeto, primeiro grau completo, segundo grau completo), tempo de acompanhamento (até 5 meses, entre 6 e 9 meses, 10 ou mais meses), presença de comorbidades (como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabete, dislipidemia, hipertireoidismo, hipotireoidismo e psicopatia) e os medicamentos utilizados (inibidor da enzima conversora de angiotensina - IECA, espironolactona, furosemida, digoxina, sinvastatina, betabloqueador, losartana e hidroclorotiazida).

Para determinar se as doses médias de varfarina diferiram entre as indicações de uso, foi utilizada Análise de Variância (ANOVA *one-way*) com contrastes pelo método de Tukey. O mesmo procedimento foi empregado para avaliar se os valores de INR dentro dos Grupos 1 e 2 diferiram entre etnias, faixas etárias, número de consultas, graus de escolaridade e tempos de acompanhamento. As médias de INR para as variáveis com apenas duas categorias (sexo, presença de comorbidade e uso de medicamento) foram comparadas pelo teste t não pareado. Os pressupostos de normalidade dos dados e homogeneidade entre variâncias foram validados, respectivamente, pelo testes de Shapiro-Wilk e Levene. Todos os testes estatísticos foram realizados segundo os procedimentos descritos por Maroco⁽¹⁵⁾ com auxílio do *software Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 13.0. O valor de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos 73 pacientes, que totalizaram 363 consultas em uso de ACO, sendo 42 pacientes do sexo masculino, o tempo

médio de acompanhamento foi de 17,17±26,43 meses. O intervalo médio entre as consultas foi de 36 dias. Quanto à etnia, a mais prevalente foi a branca, com 56,16%, e a escolaridade mais prevalente foi o primeiro grau completo, com 72,6%. Os perfis dos pacientes estão na tabela 1.

As doses semanais de varfarina 5mg não diferiram entre as indicações de uso ($F=0,218$; $p=0,953$). As estimativas das médias de varfarina e respectivos desvios padrão estimados por ponto e intervalo com 95% de confiança estão sumarizados na tabela 2.

As médias de INR de indivíduos do Grupo 1 diferiram significativamente entre sexos ($t=-2,92$; $p=0,0049$), mas não diferiram entre faixas etárias, etnias, grau de escolaridade, número de consultas, tempo de acompanhamento e presença de comorbidades ($p>0,05$). Os resultados dessas análises estão descritos na tabela 3. Quando comparadas as médias de INR entre indivíduos que faziam uso de outros medicamentos, foram observadas diferenças significativas apenas entre os que faziam ou não uso de sinvastatina ($p=0,0045$) (Tabela 4). As médias de INR de indivíduos do Grupo 2 não diferiram entre os parâmetros individuais avaliados. Indivíduos que apresentaram diabetes ($p=0,0126$), hipotireoidismo ($p=0,0392$) e psicopatias ($p=0,0437$) apresentaram valores de INR estatisticamente diferentes dos que não apresentavam essas comorbidades. Os resultados destas análises estão descritos na tabela 3. Quando comparadas as médias de INR entre indivíduos que faziam uso de outros medicamentos, foram observadas dife-

renças significativas apenas entre os que faziam ou não uso de hidroclorotiazida ($p=0,0174$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O uso de drogas AVK na prevenção, primária e secundária, de eventos cardioembólicos é bem conhecido, assim como sua indicação.⁽¹³⁾ Portanto, este trabalho compara alguns parâmetros clínicos dos pacientes em tratamento com varfarina sódica devido ao tromboembolismo venoso/pulmonar, valvuloplastia por prótese biológica e metálica, e fibrilação atrial.

A absorção da VK é um processo lento e influenciado por fatores como a fisiologia do indivíduo, doenças específicas, má absorção gastrointestinal, secreção biliar, estado nutricional, ingestão insuficiente das fontes dessa vitamina, uso de anticoagulantes cumarínicos, nutrição parenteral total e ingestão de megadoses de vitaminas A e E, que são AVK,⁽¹⁶⁾ e, por isso, estabelecer a dose adequada para cada paciente assim como a avaliação da ACO torna-se extremamente difícil.

Ansell et al.,⁽¹⁷⁾ sugerem que o paciente inicie o uso de AVK com doses entre 5 e 10mg para os primeiros dias e, após este período, faça o ajuste de acordo com o INR. Concordante, observamos que a dose média de AVK não diferiu entre as indicações de uso, e que a dose semanal utilizada ficou dentro deste intervalo.

A avaliação dos pacientes em uso de drogas AVK é realizada pela dosagem do TP expresso em INR, que, em nosso trabalho,

Tabela 1. Características dos pacientes atendidos no Ambulatório de Anticoagulação do Hospital Regional de Presidente Prudente (n=73)

Característica	n (%)
Idade*	60,68±13,16 anos
Sexo masculino	42 (57,5)
Etnia	
Caucasiano	41 (56,1)
Pardo	7 (9,6)
Negro	25 (34,3)
Escolaridade	
Analfabeto	12 (16,4)
Primeiro grau completo	53 (72,6)
Segundo grau completo	8 (11,0)
Tempo uso AVK*, meses	17,17±26,43
Média consulta por paciente*	4,97±1,40
Comorbidades	
Hipertensão arterial	70 (95,9)
Insuficiência cardíaca congestiva	4 (5,5)
Dislipidemia	17 (23,3)
Diabetes melito	12 (16,5)
Hipotireoidismo	8 (11)
Psicopatia	7 (9,6)

*Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão. AVK: antagonista de vitamina K.

Tabela 2. Indicações de uso, médias, desvios de confiança padrão (DP) e intervalos de 95% (IC95%) das doses médias semanais de varfarina (5mg) (n=73)

Indicações de anticoagulação	n (%)	Média±DP	IC95%
Fibrilação atrial	25 (34,25)	33,63±13,24	28,16-39,10
Flebotrombose/ embolia pulmonar	17 (23,29)	35,45±12,99	28,25-42,64
Prótese valvular mecânica (PVM)	15 (20,55)	35,98±11,97	29,83-42,14
Prótese valvular biológica (PVB)	7 (9,59)	32,95±18,92	-14,06-79,97
Fibrilação atrial + prótese valvular mecânica	5 (6,85)	30,54±19,44	6,40-54,69
Fibrilação atrial + flebotrombose/ embolia pulmonar	2 (2,73)	37,59±16,81	19,95-55,24
Fibrilação atrial + prótese valvular mecânica *	1 (1,37)	-	-
Fibrilação atrial + prótese valvular biológica + flebotrombose/ embolia pulmonar*	1 (1,37)	-	-
Total	73 (100)	-	-

*As indicações só têm um paciente, portanto não existe análise de média± desvio padrão e intervalo de confiança de 95% para elas.

Tabela 3. Médias e desvios padrão de Coeficiente Internacional Normalizado de pacientes com valores abaixo dos limites inferiores (Grupo 1; n=57) e acima dos limites superiores (Grupo 2; n=53), e valor de significância (p)

Parâmetro	Condição	Grupo 1	p	Grupo 2	p
Sexo*	Masculino	1,394±0,321	0,0049†	4,335±0,913	0,1345
	Feminino	1,668±0,382		4,872±1,528	
Faixa etária, anos‡	<60	1,597±0,384	0,3779	4,629±1,327	0,656
	60-69	1,434±0,423		4,747±1,533	
	>70	1,495±0,275		4,344±0,735	
Etnia‡	Caucasiano	1,583±0,349	0,2265	4,635±1,474	0,871
	Pardo	1,425±0,369		4,451±1,012	
	Negro	1,374±0,481		4,699±0,769	
Número de consultas‡	3 ou 4	1,394±0,452	0,0873	4,498±1,447	0,910
	5 ou 6	1,612±0,330		4,662±1,189	
	7 ou mais	1,398±0,258		4,547±1,124	
Grau de escolaridade‡	Analfabeto	1,564±0,299	0,1177	4,303±0,574	0,678
	Primeiro grau completo	1,467±0,383		4,609±1,284	
	Segundo grau completo	1,855±0,166		4,883±1,869	
Tempo de acompanhamento‡	Até 5 meses	1,330±0,326	0,0892	4,619±1,638	0,883
	Entre 6 e 9 meses	1,563±0,352		4,435±0,771	
	10 ou mais meses	1,582±0,388		4,649±1,246	

*Teste T não pareado; ‡ análise de variância em uma via; †P <0,05.

Tabela 4. Médias e desvios padrão de Coeficiente Internacional Normalizado de pacientes em uso ou não do medicamento para os Grupos 1 e 2 e valor de significância (p)

Parâmetros		Grupo 1	p	Grupo 2	p
IECA	Sim	1,446±0,352	0,1595	4,643±1,540	0,906
	Não	1,585±0,384		4,601±0,928	
Espironolactona	Sim	1,477±0,339	0,4928	4,741±1,243	0,562
	Não	1,545±0,406		4,522±1,367	
Furosemida	Sim	1,434±0,350	0,139	4,490±0,976	0,616
	Não	1,583±0,387		4,670±1,531	
Digoxina	Sim	1,511±0,329	0,9869	4,593±1,300	0,914
	Não	1,509±0,388		4,638±1,321	
Sinvastatina	Sim	1,246±0,322	0,0045*	4,761±2,008	0,800
	Não	1,580±0,353		4,590±1,086	
Betabloqueador	Sim	1,531±0,390	0,5557	4,555±1,165	0,641
	Não	1,470±0,338		4,735±1,519	
Losartan	Sim	1,553±0,360	0,5322	4,627±0,906	0,990
	Não	1,487±0,378		4,623±1,515	
Hidroclorotiazida	Sim	1,458±0,360	0,5963	3,870±0,760	0,0174*
	Não	1,523±0,376		4,772±1,340	

*p<0,05. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

demonstrou uma taxa de 63%, de um total de 363 consultas, consideradas fora da faixa terapêutica na prevalência média – dados estes que são superiores ao apresentado por Lourenço et al.⁽¹⁸⁾, que observaram 47% das consultas.

Considerando que o tempo de análise, que foi de 6 meses, e também a quantidade média de consultas por pacientes neste

período, observou-se que o intervalo médio interconsultas foi de 36 dias, fato esse que pode indicar a causa da proporção de INR inadequados, considerando que Rose et al.⁽¹⁹⁾ sugerem que esse intervalo não ultrapasse 28 dias.

Barreira et al.⁽²⁰⁾ descrevem a importância de se avaliar o paciente em uso de AVK sob uma clínica especializada neste ser-

viço, demonstrando que a taxa de consultas cujo INR estava irregular é de 28,4% e 46,4% (para índices de INR de 2 a 3 e de 2,5 a 3,5, respectivamente) e, quando avaliados por um médico assistente, a taxa de INR irregular foi de 54,2% e 69,9%, demonstrando a semelhança do perfil de anticoagulação dos pacientes atendidos no nosso serviço em relação àqueles atendidos em clínicas não especializadas.

Concordante com esses dados, van Walraven et al.⁽²¹⁾ realizaram uma metanálise na qual observaram que a média global do período em que os pacientes estão devidamente tratados, sob uso de AVK, é de 63,5%. Demonstraram ainda que os menores períodos dentro da faixa terapêutica são daqueles pacientes provenientes de estudos baseados na comunidade, comparado àqueles provenientes de clínicas de anticoagulação ou estudos clínicos randomizados.

Outro fator que está altamente relacionado ao elevado índice de consultas irregulares é a não aderência ao tratamento, considerando que um em cada cinco tomadas do medicamento é feita incorretamente⁽²²⁾ e que há uma grande diferença entre o que é explicado pelo médico e o que é absorvido pelo paciente em relação às informações sobre a anticoagulação, sendo que 69,2% dos pacientes fora da faixa terapêutica apresentam dificuldade de aderência ao tratamento, devido a aspectos emocionais e psicológicos, e 38,6% dos pacientes, mesmo estando dentro da faixa terapêutica, a deficiência no seguimento foi devido ao nível de cognição.⁽²³⁾

Neste trabalho, não observamos diferença significativa para os Grupos 1 e 2, em relação ao nível de escolaridade, faixa etária, etnia ou tempo de acompanhamento, indicando que o nível de cognição e/ou o grau de escolaridade e/ou o grau de compreensão relacionado ao envelhecimento não diferem entre os grupos quando o INR está fora da faixa terapêutica, dados que corroboram o estudo de Kalra et al.,⁽²⁴⁾ com exceção do sexo, que, em nosso trabalho, mostrou diferença significativa no masculino para baixo no Grupo 1.

Sabe-se que o uso de AVK não é isento de riscos, e a possibilidade de um evento hemorrágico representa um fator a mais para o uso incorreto do medicamento, sendo que Esmério et al.⁽²³⁾ relatam que 68,6% dos pacientes têm a preocupação quanto à possibilidade de sangramento. De fato, a existência de eventos hemorrágicos e trombóticos são riscos reais, sendo que a taxa de eventos hemorrágicos pode variar de 1,4 a 6%^(17,24-26) e trombóticos de 0,7 a 6,3%.^(17,24)

Analisando os pacientes que tiveram alguma intercorrência no período analisado, um (1,4%) paciente, dentre os 73 acompanhados neste trabalho, teve um evento trombótico; outro paciente (1,4%) teve um evento hemorrágico na forma de grande hematoma. Em 13 (3,6%) das 363 consultas, o paciente chegou para avaliação clínica com o TP incoagulável, isto quer dizer que o paciente estava com o INR acima de 9,68, que é o limite máximo que a máquina consegue observar pelo método Quick,⁽¹⁴⁾ porém sem sinais clínicos de sangramento, sendo que estes pacientes foram encaminhados ao pronto-socorro para repetir o exame e receber as devidas orientações.

A resposta terapêutica esperada com o uso da varfarina está sujeita a diversas interações, como as relativas a comorbidades, medicamentos e alimentação.⁽²⁷⁾ Quanto às comorbidades, este

trabalho apresentou diferença significativa entre os grupos, quando o INR estava acima do limite superior de normalidade, para o *diabetes mellitus* e para a psicopatia, como fatores que limitavam o INR para mais próximo da normalidade, e o hipotireoidismo como fator que aumentava a distância entre o INR do paciente em relação ao limite superior.

Este trabalho apresenta uma elevada taxa de pacientes que possuem alguma comorbidade, e isso implica na utilização de um ou mais medicamentos concomitante ao uso da varfarina.⁽²⁸⁾ Na lista de medicamentos que os pacientes utilizaram, vários deles estão descritos na literatura como agentes que potencializam ou reduzem o efeito da anticoagulação como a amiodarona, bloqueadores de receptor beta-adrenérgicos, omeprazol, furosemida,⁽²⁹⁾ espironolactona, hipoglicemiantes orais e anti-inflamatórios não esteroidais,⁽³⁰⁾ porém apenas dois medicamentos apresentaram diferença significativa entre os grupos: o hidroclorotiazida e a sinvastatina.

O caderno de terapêutica do Marevan® (varfarina sódica)⁽²⁹⁾ descreve os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) como um potencial redutor do efeito anticoagulante. Neste trabalho, pôde-se observar que pacientes que utilizaram este medicamento tiveram um INR mais próximo do limite superior de normalidade do que aqueles que não utilizavam, demonstrando a diminuição do efeito da AVK.

Quanto à sinvastatina, Holbrook et al.⁽³⁰⁾ descrevem este medicamento como um provável potencializador da varfarina, fato este que não observamos em nosso trabalho, considerando que pacientes que utilizaram este medicamento tiveram médias de INR inferiores aqueles que não fizeram uso.

Outro importante preditor de resposta terapêutica na anticoagulação oral à base de AVK é a alimentação,⁽²⁷⁾ mas, apesar disso, este trabalho não foi capaz de contemplar este aspecto, por se tratar de um trabalho retrospectivo, e não contar com informações consistentes nos prontuários.

CONCLUSÃO

Pacientes que receberam antagonistas da vitamina K acompanhados ambulatorialmente estiveram em mais da metade das consultas fora da faixa terapêutica, demonstrando que a estratégia atual no atendimento clínico-ambulatorial tem suas limitações, como o grande intervalo interconsultas e a dificuldade de comunicação com o paciente (seja pelo baixo grau de instrução ou pelo alto fluxo de pacientes, fato este que deve ser melhor investigado), assim como as interações medicamentosas e a interferência das comorbidades nos valores de INR devem ser melhores avaliadas em estudos controlados.

Observamos ainda a necessidade de implantar um sistema de acompanhamento clínico-ambulatorial capaz de avaliar melhor os pacientes em um menor período interconsultas, criar uma equipe multidisciplinar no acompanhamento deste paciente para que ele passe a tomar corretamente o medicamento, que o atendimento seja individualizado no sentido de que cada paciente esteja seguro em fazer a terapia com antagonistas da vitamina K, a ponto de que o paciente compreenda ainda que a aderência ao tratamento e a compreensão sobre o problema diminui ainda mais os riscos relacionados a essa terapia.

REFERÊNCIAS

- Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm*. 2008;78:35-62.
- Morelli VM, Lourenço DM. Fisiologia da hemostasia. In: Figueiredo MS, Kerbauy J, Lourenço DM, coordenadores. *Hematologia*. Barueri: Manole; 2011. p. 239-48. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM*.
- Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy; an overview of antithrombotic therapy: an overview of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002;325(7367):762-5. Erratum in: *BMJ*. 2002;325(7374):1231.
- Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com varfarina. *Rev Soc Cardiol*. 2004;5:770-8.
- Tadros R, Shakib S. Warfarin: Indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician*. 2010;39(7):476-9.
- Melchior C. Nutrição e anticoagulantes orais – implicações clínicas. IMEN – Inst Metab Nutr [Internet]. 2006. [citado 2016 Jan 21]. Disponível em: <http://www.nutricaoclinica.com.br/nutricao-clinica/nutricao-e-anticoagulantes-orais-%E2%80%93-implicacoes-clinicas>
- Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*. 2007;109(6):2419-22.
- Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;9(3):283-92.
- Loeliger EA, Poller S, Samama M, Thomson JM, Van den Besselaar AM, Vermynen J, et al. Questions and answers on prothrombin time standardization in oral anticoagulant control. *Thrombos Haemost*. 1985;54(2):515-7.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S. Erratum in: *Chest*. 2008. 134(4):892.
- Smith ED, Xuereb CB, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Trial of an educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT) *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:21.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.
- Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation*. 1994;89(3):1469-80. Erratum in: *Circulation*. 1995;91(2):A55-A56.
- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci*. 1935;190:601-11.
- Maroco J. *Análise Estatística - com utilização do SPSS*. 3a ed. Lisboa: Símbolo; 2007.
- Mourão DM, Sales NS, Coelho SB, Pinheiro-Santana HM. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev Nutr*. 2005; 18:529-39.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists - American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S-98.
- Lourenço DM, Lopes LH, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(5):353-6.
- Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Ash AS, Reisman JI, Hylek EM. Reexamining the recommended follow-up interval after obtaining an in-range international normalized ratio value: results from the veterans affairs study to improve anticoagulation. *Chest*. 2011;140(2):359-65.
- Barreira R, Ribeiro J, Farinha M, Martins R, Rodrigues I, Mendes Z, et al. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais: consulta de anticoagulação vs médico assistente. *Acta Med Port*. 2004;17:413-6.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control - a systematic review and meta-regression. *Chest*. 2006;129(5):1155-66.
- Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio adherence and genetics (IN-Range) study. *Chest*. 2010;137(4):883-9.
- Esmério FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):508-54.
- Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000; 320(7244):1236-9.
- Person P, Boysen G, Gostfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thrombotic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet*. 1989; 1(8631):175-9.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.
- Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;120(12): 1115-22.
- Ávila CW, Aliti GB, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the International Normalized Ratio stability. *Rev Latinoam Enferm*. 2011;19(1):18-25.
- Grinberg M. Anticoagulação oral: uma abordagem bioética. *Caderno de Terapêutica*. Rio de Janeiro: FQM; 2003.
- Holbrook A, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095-106.

Avaliação do grau de funcionalidade em idosos usuários de um centro de saúde

Evaluation of functionality degree in elderly users of a healthcare center

Brenda Nazaré Gomes Andriolo¹, Natasha Valente dos Santos¹, Amanda Alves Volse², Lara Cochete Moura Fé², Alessandra Rafaela Cardoso Amaral², Bárbara Maria Santiago Santos do Carmo¹, Pedro Celeira Cortez², Débora Shibayama Guterres², Luana Bastos de Mont'Alverne Ferreira², Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho²

Recebido da Universidade Federal do Pará.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o grau de independência funcional, por meio das Atividades Básicas de Vida Diária, entre idosos usuários de um centro de saúde. **MÉTODOS:** Estudo do tipo transversal e descritivo, realizado no Centro de Saúde Escola do Marco, em Belém (PA). A coleta de dados foi feita por meio de dois protocolos de pesquisa: um de dados pessoais e um contendo perguntas sobre as Atividades Básicas de Vida Diária, de acordo com o índice de Katz. A coleta de dados foi realizada de forma aleatória às terças, quartas e sextas-feiras. Foram pesquisados 165 idosos. As Atividades Básicas de Vida Diária foram avaliadas pelo índice de Katz. Para análise estatística, foram utilizados os testes não paramétricos qui quadrado e G de independência. **RESULTADOS:** Houve correlação significativa entre nível de dependência e *diabetes mellitus*, prática de atividades físicas e Atividades Básicas de Vida Diária. Dentre os idosos, 69,7% foram considerados independentes, sendo 69,09% alocados na classificação A da escala, 24,85% como B, 0,61% como C e 5,45% em outras classificações. A Atividade Básica de Vida Diária que mais apresentou idosos dependentes foi a relacionada a continência. **CONCLUSÃO:** A maioria dos idosos pesquisados é independente para as Atividades Básicas de Vida Diária.

Descritores: Idoso; Centros de saúde; Envelhecimento; Atividades cotidianas; Qualidade de vida; Estilo de vida

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate functional independence degree among elderly users of a healthcare center through their Activities of daily living (ADL). **METHODS:** This is a cross-sectional, descriptive study performed at Centro de Saúde Escola do Marco, in the city of Belem (PA, Brazil). Data collection was performed through two research protocols: one containing personal information, and the other containing questions about participants' ADL, according to Katz Index. Data collection was randomly performed on Tuesdays, Wednesdays and Fridays. A total of 165 elderly participated in this study. Activities of daily living were analyzed according to Katz Index. For statistical analysis, Chi-square test, and G-test of independency were used. **RESULTS:** There was a significant correlation between the dependence degree and diabetes mellitus, physical activities practices and Activities of daily living. Among the elderly, 69,7% were classified as independent, with 69,09% being allocated in classification A of the Index, 24,85% in B, 0,61% in C, and 5,45% in others classifications. The Activity of daily living that was mostly related to dependent elderly was continence. **CONCLUSIONS:** Most of the surveyed elderly were independent for Activities of daily living.

Keywords: Aged; Health centers; Aging; Activities of daily living; Quality of life; Life style

INTRODUÇÃO

O aumento da população idosa brasileira conduz o país a uma reestruturação dos grupos etários. Tal modificação ocasiona não somente uma transformação demográfica, mas também uma transformação no sistema de saúde, tendo em vista que, com o aumento do número de idosos, há a necessidade de direcionar o atendimento as necessidades dessa população. Apesar de discretos, alguns esforços já podem ser percebidos no país no sentido de melhorar a assistência à saúde da pessoa idosa. O Ministério da Saúde, por exemplo, já incluiu a saúde do idoso como item prioritário em sua agenda e promulgou uma nova Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, na qual são introduzidos conceitos contemporâneos. Essa política está embasada no paradigma da capacidade funcional, que é abordada de maneira multidimensional.^(1,2)

A avaliação da capacidade funcional é relevante em geriatria e gerontologia como indicativo de qualidade de vida do idoso.

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

2. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 07/04/2016 – Data de aceite: 08/04/2016

Conflitos de interesse: não há.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há.

Endereço para correspondência:

Natasha Valente dos Santos

Rua dos Mundurucus, 4.487 – Guamá

CEP: 66073-000 – Belém, PA, Brasil

Tel.: (91) 98164-9693 – E-mail: natashavalentes@gmail.com

Número de aprovação no CEP: 36128414.1.0000.5174, Universidade do Estado do Pará

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O desempenho das atividades de vida diária é considerado um parâmetro acurado durante a avaliação, sendo amplamente utilizado pelos profissionais da área de saúde. Há muitas escalas que avaliam a capacidade funcional; o índice de Katz, por exemplo, contempla as atividades descritas como Atividades Básicas de Vida Diárias (AVD), pois se relacionam com o cotidiano do indivíduo. A análise desse índice mostra-se bastante eficaz para avaliar a capacidade funcional do idoso em relação ao seu autocuidado, tendo em vista que itens como “lavar-se”, “vestir-se” e “utilizar o vaso sanitário” são avaliados. Além desses itens, a Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (EIAVD), também conhecida por escala de Katz, ainda avalia mobilidade, continência e capacidade de se alimentar, importantes componentes funcionais no processo do envelhecimento.⁽³⁾

Paralelamente ao processo de envelhecimento populacional, o desenvolvimento de doenças crônicas tem sido crescente dentre a população idosa brasileira. A hipertensão arterial, por exemplo, chega a atingir mais de 30% da população geral⁽⁴⁾ e 53,4% da população acima de 60 anos de idade. A prevalência do *diabetes mellitus* também tem sido crescente na população brasileira, o que pode ser relacionado com a mudança no estilo de vida, aumento dos níveis de estresse, sedentarismo e piora da qualidade da dieta alimentar. Em 2008, essa síndrome metabólica já atingia cerca de 16% da população acima de 60 anos de idade⁽⁵⁾.

A capacidade funcional do idoso pode estar intimamente relacionada à prática de exercícios físicos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo “atividade física” define-se como a execução de um movimento corporal por contração muscular que resulte em gasto de energia. O exercício físico é entendido como um subtipo de atividade física que é realizado de maneira planejada, visando melhorar ou manter o condicionamento físico do indivíduo que o pratica.⁽⁶⁾

A adesão à prática regular de exercício físico tem mostrado impacto positivo no controle e no desenvolvimento de tais doenças crônicas, notadamente mais comuns na terceira idade. Isso porque o próprio excesso de peso apresenta-se como um dos principais fatores de risco para a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes.⁽⁷⁾

O objetivo do presente estudo foi Avaliar o grau de independência funcional, por meio das Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD), entre idosos usuários de um centro de saúde.

MÉTODOS

O estudo foi do tipo transversal, descritivo, realizado no Centro de Saúde Escola do Marco, em Belém (PA). A coleta de dados foi feita por meio de um protocolo de pesquisa elaborado pelos pesquisadores, baseado em dois questionários: um questionário de dados pessoais e um questionário das ABVD baseado na escala de Katz.

A escala de Katz foi desenvolvida para avaliação dos resultados de tratamento em idosos e para prever o prognóstico nos doentes crônicos. Consta de seis itens que medem o desempenho do indivíduo nas atividades de autocuidado, obedecendo uma hierarquia de complexidade: alimentação, controle de esfíncteres, transferência, higiene pessoal, capacidade para se vestir e tomar banho, baseando-se em funções primárias biológicas e psicossociais.

Além disso, levando em consideração as funções avaliadas pela escala, é realizada uma classificação em oito grupos, categorizados em A, B, C, D, E, F, G e outro, que se referem ao grau de independência ou dependência de cada indivíduo para a realização das funções. Os participantes que são classificados no Grupo A são independentes para todas as atividades; no grupo B, são independentes para todas as atividades menos uma; no grupo C, são independentes para todas as atividades menos banho e mais uma adicional; no grupo D, são independentes para todas as atividades menos banho, vestir-se e mais uma adicional; no grupo E, são independentes para todas as atividades menos banho, vestir-se, ir ao banheiro e mais uma adicional; no grupo F, são independentes para todas as atividades menos banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferência e mais uma adicional; no grupo G, são dependentes para todas as atividades; e como Outro, dependente em pelo menos duas funções, mas que não se classificasse em C, D, E, e F.

Foram entrevistados 165 idosos, com 60 anos ou mais, de ambos os sexos, que estivessem no posto de saúde para consultar com qualquer profissional da saúde, bem como para realização de vacinas e marcação de consultas, entre outubro de 2014 e janeiro de 2015. A coleta de dados foi realizada de forma aleatória às terças, quartas e sextas-feiras. Todos os pacientes do presente estudo foram analisados segundo as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), respeitando os preceitos pregados pela Declaração de Helsinkí e pelo Código de Nuremberg, após aprovação do anteprojeto, pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e autorizado pelo coordenador do Centro de Saúde Escola do Marco.

Para a análise e interpretação dos dados, utilizou-se o teste não paramétrico qui quadrado de proporções esperadas iguais, e o G de independência. Os testes não paramétricos foram aplicados baseado na amostra, na variável e no tipo de dado (categórico); o qui quadrado de independência foi aplicado nas tabelas de dupla entrada (cruzamentos) para verificar se as diferenças estatisticamente eram significativas na casuística composta por 165 indivíduos. O teste não paramétrico G de independência foi utilizado quando o teste do qui quadrado ficou inviabilizado (valores esperados e observados inferiores a 5 e também quando alguma tabela apresentou frequência observada igual a zero), respeitando-se os pressupostos básicos para aplicação dos referidos testes. Utilizou-se como nível de significância na presente pesquisa alfa igual a 5% para rejeição da hipótese de nulidade. Todos os testes foram utilizados com o suporte do *software* Bioestat versão 5.0.

RESULTADOS

No período descrito, foram entrevistados 165 idosos que frequentaram o posto de saúde, sendo 118 (71,5%) do sexo feminino (Tabela 1). Em relação à EIAVD, 69,7% dos idosos apresentaram resultados equivalentes a independência, enquanto 30,3% apresentaram dependência parcial (Tabela 2). Nenhum dos idosos entrevistados apresentou dependência total. Quanto à faixa etária, independência foi observada em 68,0% dos idosos entre 60 e 69 anos, 72,2% dos idosos entre 70 e 79 anos e 75,0% nos acima de 80 anos (Tabela 3).

Nos hipertensos, a porcentagem de independência foi de 64,5% (Tabela 4). Já nos pacientes portadores de *diabetes mellitus*, 18 (48,6%) apresentaram dependência parcial, enquanto apenas 32 (25,0%) dos pacientes não portadores de *diabetes mellitus* a apresentaram (Tabela 5). Quanto à relação entre a prática de exercício físico e a dependência, evidenciou-se dependência parcial em 34 (36,2%) dos não praticantes de atividade física (Tabela 6). Porém, a frequência dessas atividades físicas não demonstrou diferenças significativas no grau de dependência dos pacientes (Tabela 7).

Do total de 165 idosos, o Grupo A ficou com a maior parte da população, abrangendo 114 (69,09%) participantes desta. O Grupo B ficou com 41 (24,85%), o Grupo C com apenas 1 participante (0,61%), e 9 participantes (5,45%) foram classificados como "Outro". Estes resultados estão demonstrados na tabela 8.

Para cada item da escala Katz usado para avaliar o grau de dependência, estão representados, na tabela 9, quais possuíam

Tabela 1. Distribuição dos idosos segundo sexo e grau de dependência da escala de Katz

Sexo	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=115	%	n=50	%	n=165	%
Feminino	80	67,8	38	32,2	118	100
Masculino	35	74,5	12	25,5	47	100

Valor de $p>0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,5131$).

Tabela 2. Distribuição dos idosos quanto ao grau de dependência, conforme escala de Katz

Dependência	Quantidade n (%)
Independente	115 (69,7)
Dependência parcial	50 (30,3)
Total	165 (100,0)

Valor de $p<0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0001$).

Tabela 3. Distribuição dos idosos segundo faixa etária e grau de dependência da escala de Katz

Faixa etária, anos	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=115	%	n=50	%	n=165	%
60-69	70	68,0	33	32,0	103	100
70-79	39	72,2	15	27,8	54	100
+80	6	75,0	2	25,0	8	100

Valor de $p>0,05$ (teste G de independência; $p=0,5131$).

Tabela 4. Distribuição dos idosos em relação à hipertensão e ao grau de dependência da escala de Katz

Hipertensão	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=115	%	n=50	%	n=165	%
Sim	69	64,5	38	35,5	107	100
Não	46	79,3	12	20,7	58	100

Valor de $p>0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0836$).

Tabela 5. Distribuição dos idosos em relação a *diabetes mellitus* e grau de dependência da escala de Katz

Diabetes	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=115	%	n=50	%	n=165	%
Sim	19	51,4	18	48,6	37	100
Não	96	75,0	32	25,0	128	100

Valor de $p<0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0107$).

Tabela 6. Distribuição dos idosos segundo prática de atividade física e grau de dependência da escala de Katz

Exercício físico	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=115	%	n=50	%	n=165	%
Sim	55	77,5	16	22,5	71	100
Não	60	63,8	34	36,2	94	100

Valor de $p<0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0415$).

Tabela 7. Distribuição dos idosos em relação a frequência de atividade física e grau de dependência da escala de Katz

Atividade física, vezes na semana	Independência		Dependência parcial		Total	
	n=53	%	n=17	%	n=70	%
2	15	71,4	6	28,6	21	100
3-4	16	80,0	4	20,0	20	100
5-6	5	83,3	1	16,7	6	100
Todos os dias	17	73,9	6	26,1	23	100

Valor de $p>0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,8834$).

Tabela 8. Distribuição dos idosos segundo classificação de independência nas Atividades Básicas de Vida Diária da escala de Katz

Classificação	Quantidade n (%)
A	114 (69,09)
B	41 (24,85)
C	1 (0,61)
Outro	9 (5,45)
Total	165 (100,00)

Valor de $p<0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0001$).

Tabela 9. Desempenho dos idosos nas seis Atividades Básicas da Vida Diária, conforme grau de dependência da escala de Katz

Atividade	Independência		Dependência		Total	
	n	%	n	%	n	%
Banhar	164	99,4	1	0,6	165	100,0
Vestuário	158	95,8	7	4,2	165	100,0
Banheiro	164	99,4	1	0,6	165	100,0
Transferência	157	95,2	8	4,8	165	100,0
Continência	123	74,5	42	25,5	165	100,0
Alimentação	163	98,8	2	1,2	165	100,0

Valor de $p<0,05$ (teste qui quadrado; $p=0,0001$).

maior contingente de participantes dependentes ou independentes. Para os itens banheiro e banhar, apenas um (0,6%) participante foi classificado como dependente. Alimentação apresentou apenas dois (1,2%); vestuário teve apenas sete (4,2%) de seus participantes classificados como dependentes; transferência apenas oito (4,8%); e continência obteve 42 (25,5%) participantes classificados como dependentes.

DISCUSSÃO

A predominância de mulheres neste estudo é condizente com o censo demográfico brasileiro de 2010, segundo o qual a proporção registrada foi de 1 mulher para cada 0,96 homens.⁽⁸⁾ As mulheres têm maiores chances de serem dependentes para as ABVD do que os homens.^(9,10) Tal fato pode ser explicado pelo sexo feminino ser mais propenso a limitações funcionais, por serem frequentemente portadoras de maior número de condições crônicas, tais como depressão, artrose, artrite, entre outras, comparadas aos homens.⁽¹⁰⁾ No entanto, nosso estudo divergiu dos achados da literatura ao demonstrar que tanto indivíduos do sexo masculino como do feminino apresentaram igual probabilidade de serem acometidos.

A presença de doenças crônicas, como HAS e *diabetes mellitus*, aumentou na proporção direta à expectativa de vida. Nessa perspectiva, o grau de dependência do indivíduo pode aumentar gradualmente até atingir proporções que o impeçam de realizar suas tarefas cotidianas com independência e segurança⁽¹¹⁾.

No estudo, a HAS não foi considerada um fator agravante para a dependência das AVD. De modo contrário, Zattar et al.⁽¹²⁾ encontraram relação entre a dependência funcional e a presença de HAS, afirmando que a prevalência de HAS mantinha relação com idosos com grau moderado a grave de dependência funcional. Da mesma forma, em outra pesquisa, percebeu-se que a maioria dos idosos hipertensos possuía dependência parcial ou total.⁽¹³⁾

A partir dos dados de estudo que utilizou a média de idades dos pacientes para relacionar com o grau de dependência dos idosos, verifica-se que esta aumenta de 77,19±8,07 em pacientes independentes em pacientes com dependência parcial para 80,92±7,90; e com dependência total para 81,90±9,26;⁽¹⁴⁾ entretanto, os valores de p não são significativos. Já em outros estudos, verificou-se que a faixa etária superior a 80 anos possui maior relação do que as restantes com o grau de dependência dos idosos. Tal característica pode estar relacionada ao aumento do número de morbidades que idosos tendem a apresentar com o avanço da idade.⁽¹⁵⁾ Contrapondo-se a isso, nossa pesquisa demonstrou que todas as faixas etárias possuem igual probabilidade de serem acometidas, cabendo ressaltar que houve menor representatividade de idosos com mais de 80 anos.

Há relatos na literatura que, assim como os dados apresentados, também demonstram a forte influência de DM na funcionalidade dos idosos,⁽¹⁴⁾ sendo, portanto, fator agravante para a capacidade funcional nessa população. O *diabetes mellitus* é uma doença relacionada a complicações neuropáticas e vasculares,⁽¹⁵⁾ o que pode ser associado à incapacidade funcional observada nos idosos diabéticos da pesquisa. Alguns autores afirmam, ain-

da, que a simples presença de uma doença crônica por si só não causa prejuízo significativo para a função cognitiva, mas quando associada à inatividade física e social, pode gerar algum tipo de declínio funcional.⁽¹⁶⁾

Diante da variável referente à prática de atividade física e grau de dependência da escala de Katz, sugere-se que a falta de exercício físico seja um fator agravante para a dependência funcional, tendo em vista que essa prática pode tardar e minimizar os efeitos do envelhecimento, além de diminuir as chances de acometimento por doenças, proporcionando qualidade de vida, saúde e um desempenho funcional melhor.⁽¹⁷⁾ Constatou-se que idosos praticantes de exercícios físicos são mais independentes e, conseqüentemente, apresentam menos comorbidades. A prática de atividade física associada a hábitos alimentares e de vida adequados são importantes para a determinação da capacidade funcional entre idosos.

Idosos que praticam exercícios físicos regularmente demonstram maior capacidade funcional e melhor desempenho na realização de suas tarefas, além de apresentarem maior disposição e qualidade de vida, quando comparados ao grupo de idosos sedentários.⁽¹⁸⁾ Nessa perspectiva, Cipriani et al.⁽¹⁹⁾ evidenciaram desenvolvimento significativo e positivo na agilidade/equilíbrio dinâmico e coordenação de idosos participantes de um programa de atividades físicas no decorrer de 10 meses, fomentando, assim, a importância das atividades físicas, como forma de manutenção e preservação da saúde, e autonomia da pessoa idosa.

A identificação da funcionalidade dos idosos é essencial no sentido de promover um envelhecimento ativo e manter o idoso com independência pelo maior tempo possível.⁽²⁰⁾ A pesquisa evidenciou que a maioria dos idosos é independente para as ABVD, confirmando os resultados de estudos⁽²⁰⁾ que destacam a independência funcional da maior parte dessa população.

Bem-estar e funcionalidade são equivalentes. Eles representam a presença de autonomia e independência, permitindo que o indivíduo cuide de si e de sua vida. A funcionalidade global é o ponto de partida para a avaliação da saúde do idoso. A presença de declínio funcional não pode ser atribuída ao envelhecimento normal, e sim às incapacidades mais frequentes no idoso.⁽²¹⁾

Assim como demonstram outros autores,^(22,23) a maior frequência de dependência foi para a incontinência urinária. Tal fato pode levar ao isolamento social pelo constrangimento que causa,^(22,24,25) além de alterações na autoestima e autoimagem, influenciando nas atividades diárias.⁽²⁵⁾ Equivocadamente, a incontinência urinária é vista como processo natural do envelhecimento e, apesar da frequência e das repercussões funcionais, é a queixa mais negligenciada no exame clínico usual.⁽²³⁾

A ABVD que mais apresentou pacientes dependentes foi a relacionada a continência. Tal resultado é semelhante ao de trabalho realizado na mesma região deste trabalho, que constatou que a continência possuía o maior contingente de pacientes com dependência (32,3%).^(26,27) Em ambos os estudos, as atividades com maior contingente de dependentes são o vestuário e a transferência.

Outro estudo, realizado em Londrina (PR), com idosos institucionalizados, verificou que a atividade banho foi a que continha maior número de sujeitos com dependência (59,8%), seguida

por vestuário (56,4%) e continência (49%). Os autores relacionaram tal fato à teoria de que as habilidades mais complexas declinam primeiro, preservando as habilidades que têm impacto na sobrevivência.⁽¹⁰⁾ No entanto, destaca-se a dificuldade para encontrar trabalhos na literatura com parâmetros semelhantes aos deste estudo, impedindo, assim, uma comparação coerente e bem embasada dos dados registrados.

Estudos sobre avaliação funcional de idosos são importantes por caracterizarem não só o estilo de vida daquela população, mas também por servirem como parâmetro na observação clínica, permitindo o direcionamento do tratamento de patologias e limitações de forma mais adequada a realidade de cada pessoa. Identificar os principais itens de dependência dos idosos e os limites que causam na qualidade de vida, tal como demonstrado por esse estudo, são fatores fundamentais para garantir o bem-estar na população idosa.

CONCLUSÃO

A maioria dos idosos era independente para as Atividades Básicas da Vida Diária, sendo classificados como “A” no índice de Katz. Tal fato contrapõe a ideia de que o envelhecimento implica em declínio funcional, perda da autonomia, aumento da dependência e isolamento social, que perpetua no imaginário da sociedade.

Nota-se a importância da realização de estudos com aplicação de escalas que avaliem a verdadeira capacidade funcional da população idosa, pois esse grupo caracteriza-se por grande complexidade e heterogeneidade, necessitando de intervenções, por vezes, específicas e individuais.

REFERÊNCIAS

1. Piuvezam G, de Lima KC, de Carvalho MS, Xavier VG, da Silva RA, Dantas AR, et al. Atenção primária à saúde e os idosos institucionalizados: a perspectiva da gestão municipal no Brasil. *Rev Port de Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 2016 Ago 05];34(1):92-100. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.05.003>
2. Souza F, Alessandra MD. Condição multidimensional de saúde dos idosos inscritos na estratégia saúde da família. *Arq de Ciências da Saúde* [Internet]. 2015 [citado 2016 Ago 05];22(4):73-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17696/2318-3691.22.4.2015.157>
3. de Paula AF, Ribeiro LH, D'Elboux MJ, Guariento ME. Avaliação da capacidade funcional, cognição e sintomatologia depressiva em idosos atendidos em ambulatório de Geriatria. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2013;11(3): 212-8.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 [citado 2016 Fev 21];95(1 Supl 1):1-51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>
5. Nascimento CM, Mambri JV, De Oliveira CM, Giacomini KC, Peixoto SV. Diabetes, hypertension and mobility among Brazilian older adults: findings from the Brazilian National Household Sample Survey (1998, 2003 e 2008). *BMC Public Health.* [Internet]. 2015 [citado 2016 Fev 21];15:591. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1956-2>
6. World Health Organization (WHO). Physical activity. Media Centre [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 25];385. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en>
7. Guimarães Filho GC, Sousa AL, Jardim TS, Souza WS, Jardim PC. Evolução da pressão arterial e desfechos cardiovasculares de hipertensos em um Centro de Referência. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015 [citado 2015 Nov 21];104(4):292-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150001>
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010 [Internet]. Brasília (DF); IBGE; 2010 [citado 2016 Fev 20]. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>
9. Silva JM, Barbosa MF, Castro PO, Noronha MM. Correlação entre o risco de queda e autonomia funcional em idosos institucionalizados. *Rev Bras. Geriatr Gerontol* [Internet]. 2013 [citado 2016 Fev 21];16(2):337-46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232013000200013>
10. Smanioto FN, Haddad MC. Índice de Katz aplicado a idosos institucionalizados. *Rev Rene.* [Internet]. 2011 [citado 2016 Fev 22];12(1):18-23. Disponível em: http://www.revistarene.ufc.br/vol12n1_pdf/a03v12n1.pdf
11. Silveira SC, Faro AC, Oliveira CL. Atividade física, manutenção da capacidade funcional e da autonomia em idosos: revisão de literatura e interfaces do cuidado. *Estud Interdiscipl Envelhec* [Internet]. 2011 [citado 2016 Fev 22];16(1):61-77. Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/RevEnvelhec/article/viewFile/9804/14650>
12. Zattar LC, Boing AF, Giehl MW, d'Orsi E. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2013 [citado 2015 Jan 30];29(3):507-21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000300009>
13. Silva PC, Monteiro LA, Graciano AD, Terra FS, Veiga EV. Avaliação da depressão em idosos com hipertensão arterial sistêmica. *Rev Rene* [Internet]. 2014 [citado 2016 Jan 30];15(1):151-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15253/2175-6783.2014000100019>
14. Alves LC, Leite IC, Machado CJ. Fatores associados à incapacidade dos idosos no Brasil: análise multinível. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [citado 2016 Mar 17];44(3):468-78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010005000009>
15. Francisco PM, Belon AP, Barros MB, Carandina L, Alves MC, Goldbaum M, et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2010 [citado 2016 Mar 20];26(1):175-84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000100018>
16. Vargas LS, Lara MV, Mello CP. Influência da diabetes e a prática de exercício físico e atividades cognitivas. *Rev Bras Geriatr Gerontol* [Internet]. 2014 [citado 2016 Mar 22];17(4):867-78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13178>
17. Zago AS. Exercício físico e o processo saúde-doença no envelhecimento. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* [Internet]. 2010 [citado 2016 Mar 12];13(1):153-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232010000100016>
18. Silva MF, Goulart NB, Lanferdini FJ, Marcon M, Dias CP. Relação entre os níveis de atividade física e qualidade de vida de idosos sedentários e fisicamente ativos. *Rev Bras Geriatr Gerontol* [Internet]. 2012 [citado 2016 Mar 12];15(4):635-42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232012000400004>
19. Cipriani NC, Meurer ST, Benedetti TR, Lopes MA. Aptidão funcional de idosas praticantes de atividades físicas. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* [Internet]. 2010 [citado 2016 Mar 13];12(2):106-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5007/1980-0037.2010v12n2p106>
20. Barros EJ, Santos SS, Gomes GC, Erdmann AL. Gerontotecnologia educativa voltada ao idoso estomizado à luz da complexidade. *Rev Gaúcha Enferm* [Internet]. 2012 [citado 2016 Mar 12];33(2):95-101. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472012000200014>

21. Barbosa AR, Souza JM, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci MF. Functional limitations of Brazilian elderly by age and gender differences: data from SABE Survey. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2005 [citado 2016 Abr 3];21(4):177-85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400020>
22. Quadros LB, Aguiar A, Menezes AV, Alves EF, Nery T, Bezerra PP. Prevalência de incontinência urinária entre idosos institucionalizados e sua relação com o estado mental, independência funcional e comorbidades associadas. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2015 [citado 2016 Abr 3];22(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0104-7795.20150025>
23. Barbosa BR, Almeida JM, Barbosa MR, Rossi-Barbosa LA. Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2014 [citado 2016 Fev 21];19(8):3317-25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014198.06322013>
24. Del Duca GF, Silva MC, Hallal PC. Incapacidade funcional para atividades básicas e instrumentais da vida diária em idosos. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2009 [citado 2016 Mar 11];43(5):796-805. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000057>
25. de Oliveira GS, Botaro NA, Botaro CA, Rocha CQ. Análise da incontinência urinária na qualidade de vida de idosas frequentadoras de um grupo de convivência em Muriaé-MG. *Rev Pesq em Fisiot.* [Internet]. 2014 [citado 2016 Mar 11];43(5):796-805. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v4i1.379>
26. Nogueira SL, Ribeiro RC, Rosado LE, Franceschini SC, Ribeiro AQ, Pereira ET. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. *Rev Bras Fisioter* [Internet]. 2010 [citado 2016 Mar 28];14(4):322-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010005000019>
27. Lopes GL, Santos MI. Funcionalidade de idosos cadastrados em uma unidade da Estratégia Saúde da Família segundo categorias da Classificação Internacional de Funcionalidade. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* [Internet]. 2015 [citado 2016 Mar 3];18(1):71-83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14013>

Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica

Therapeutic hypothermia influence on the motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy

Eliane Alves de Oliveira Juvenal¹, Arthur dos Santos²

Recebido da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência da hipotermia no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. **MÉTODOS:** Foi realizada pesquisa nas bases de dados LILACS, MEDLINE, SciELO, Bireme e PubMed, em português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma das principais causas de morte neonatal e de deficiência a longo prazo. Todos os estudos utilizaram a hipotermia leve, e os critérios para inclusão de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica não se diferenciaram entre si. A redução de taxa de mortalidade foi de 15%, e houve redução de deficiências a longo prazo. **CONCLUSÃO:** A técnica foi eficaz e segura, quando iniciada no prazo de 6 horas após o nascimento em crianças a termo. Ela reduziu a taxas de mortalidade e melhorou da gravidade neurológica, reduzindo a presença de deficiência motora e cognitiva na infância. São de grande importância a intervenção precoce e o acompanhamento do desenvolvimento.

Descritores: Hipóxia-isquemia encefálica; Deficiências do desenvolvimento; Hipotermia induzida/métodos; Doenças do recém-nascido/terapia

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the influence of hypothermia on motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. **METHODS:** Research was conducted in the databases LILACS, MEDLINE, SciELO, Bireme and PubMed, in Portuguese, English

and Spanish. **RESULTS:** Hypoxic-ischemic encephalopathy is a major cause of neonatal death and the presence of long-term disability. All studies used mild hypothermia, and the criteria for inclusion of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy did not differ among themselves. The reduction of mortality rate was 15%, and decreased long-term disabilities. **CONCLUSION:** The technique was safe and effective when started within 6 hours after birth in full-term infants. She has reduced mortality rates and improved neurological severity of, reducing the presence of motor and cognitive impairment in children. They are of great importance to early intervention and monitoring of development.

Keywords: Hypoxia-ischemia, brain; Developmental disabilities; Hypothermia, induced/methods; Infant, newborn, diseases/therapy

INTRODUÇÃO

A encefalopatia neonatal (EN) é definida como uma síndrome caracterizada por uma disfunção neurológica com início no primeiro dia de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar ou manter a respiração, diminuição do tônus e reflexos primitivos, depressão do estado de consciência e convulsões.⁽¹⁾ Quando resultante de um processo hipóxico-isquêmico, é denominada encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI).⁽²⁾ Sua incidência em países desenvolvidos está estimada em um a dois por nascidos vivos, constituindo causa importante de morte e incapacidade nos recém-nascidos, (RN) além de ser responsável por cerca de 20% de indivíduos com paralisia cerebral.⁽³⁻⁶⁾

Vários estudos e esforços têm sido realizados com objetivo de diminuir sequelas e deficiências futuras. Nos últimos 20 anos, pesquisadores observaram que a hipotermia terapêutica iniciada precocemente (resfriamento do corpo inteiro ou resfriamento seletivo da cabeça) pela redução da temperatura do corpo por 72 horas pode trazer benefícios para o recém-nascido com idade gestacional de 36 semanas e EHI moderada a grave.^(5,7)

A hipotermia terapêutica tem sido objeto de diversos estudos controlados e randomizados. Os resultados divulgados têm sido amplamente difundidos na prática clínica.⁽¹⁾ O dispositivo de hipotermia cerebral selectiva Coolcap® foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico em 2006. No Reino Unido, a hipotermia é utilizada neste contexto, desde o fim do recrutamento do estudo TOBY, em 2008, e foi incluído nas recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em 2010.⁽⁸⁾

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

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

Data de submissão: 02/09/2015 – Data de aceite: 10/09/2015

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Eliane Alves de Oliveira Juvenal

Rua Dr. Henrique Calderazzo, 321 – Paraíso

CEP: 09190-615 – Santo André, SP, Brasil

Tels.: (11) 2829-5000/98060-4811 – E-mail: elianedeoliveira@live.com

Apesar da grande quantidade de estudos envolvendo os benefícios da hipotermia terapêutica, é necessário que estes RN tenham acesso a essa terapêutica. Seu sucesso irá depender do reconhecimento precoce dos RN em risco, assim como da melhor forma de estabilizá-los e, principalmente, da aplicação de protocolos homogêneos e confiáveis de hipotermia.⁽³⁾ O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da hipotermia no desenvolvimento motor de recém-nascidos com EHI.

MÉTODOS

Levantamento bibliográfico nacional e internacional sobre a influência da hipotermia induzida em recém-nascidos com EHI utilizando-se as palavras-chave: “recém-nascido”, “hipóxia-isquêmica” e “hipotermia”, em português, inglês e espanhol. A pesquisa baseou-se em artigos publicados entre os anos de 2010 e 2012, nas bases de dados: LILACS, MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), BIREME e PubMed. Referências conhecidas pelo autor também foram utilizadas. Estudo experimental, experimental com animais, hipotermia em uso pediátrico e cirurgias cardíacas foram excluídos deste estudo.

RESULTADOS

Após levantamento nas bases de dados, foram selecionados 11 artigos nos idiomas inglês, espanhol e português. Seis destes estudos visaram avaliar o desenvolvimento neuropsicológico de crianças submetidas à hipotermia meses e/ou anos mais tarde. A tabela 1 apresenta as características básicas destes estudos. Foram incluídos nos estudos recém-nascidos com idade gestacional de 36 semanas ou mais e 2.000g de peso, menos de 6 horas de idade, EHI moderada a grave, índice de Apgar <7 ou necessidade de ventilação nos primeiros 10 minutos de vida, história obstétrica sugestiva de hipóxia intraparto e achados eletrofisiológicos com encefalograma de amplitude integrada. Houve variação de inclusão quanto à idade gestacional e ao peso, sendo incluídos recém-nascidos de 35 a 39 semanas de gestação com peso >2.500g; Thompson >5 nas primeiras 3 horas e 30 minutos assim como APGAR <6 nos primeiros 5 minutos foram critérios de inclusão.

Foram excluídos recém-nascidos com idade gestacional <36 semanas e peso <2.000g ao nascer; morte iminente na avaliação, má formação e admissões externas. Anomalias congênitas, hemorragia ativa, sepse, hipertensão pulmonar persistente, necessidade de fração inspirada de oxigênio (FiO₂) acima de 0,8 para manter a saturação de oxigênio de 94%, hipoglicemia grave ou anormalidades em eletrólitos que não respondessem à terapia usual.

DISCUSSÃO

A EHI continua a ser uma das principais causas de morte neonatal e, em longo prazo, de deficiências. O recém-nascido apresenta um quadro multissistêmico com acometimento de vários sistemas e diferentes graus de gravidade.⁽¹³⁾

O mecanismo fisiológico da EHI é iniciado por um insulto que leva à diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro, seguido de restauração do fluxo e iniciação de cascata de vias, acumulando glutamato extracelular que, de forma excessiva, ocasiona o influxo de cálcio e a produção de oxigênio reativo, levando à morte celular e a danos cerebrais definitivos. O principal alvo das intervenções neuroprotetoras é a cascata bioquímica, que acompanha o reestabelecimento da perfusão cerebral, minimizando a lesão de reperfusão, reduzindo o metabolismo cerebral de ativação e basal, diminuindo o edema cerebral citotóxico e a pressão intracraniana, e inibindo a apoptose.^(14,15,20) O resfriamento terapêutico tem sido empregado nas primeiras horas de vida. Dentre os 11 artigos revisados, apenas quatro definiram hipotermia terapêutica.⁽⁹⁻¹¹⁾ A definição comum de hipotermia foi redução da temperatura entre 33 e 34° iniciada no prazo de 6 horas de nascimento e mantida durante 12 horas.^(9,10) O estudo de Zhou et al. define hipotermia como resfriamento da cabeça iniciado dentro de 6 horas de vida com temperatura nasofaríngea de 34°C e retal 34,5 a 35°C durante 72 horas. Robertson et al. determinam hipotermia como resfriamento central do corpo a uma temperatura de 33 a 34°C utilizando-se água dentro das 3 primeiras horas de vida.^(11,12)

A hipotermia pode ser classificada como leve (34 a 33°C), moderada (32 a 28°C) ou profunda (menor que 28°C). O tempo de duração de arrefecimento para então reaquecimento modifica-se entre si. Nos estudos analisados, todos fizeram uso de hipotermia leve durante o período de 72 horas e reaquecimento em seguida, porém somente dois estudos descrevem o procedimento com arrefecimento em temperatura ambiente, reduzindo de 2°C em 2°C a cada 1 hora, até a temperatura desejada. As formas para aplicabilidade da redução de temperatura foram uso de garrafas d'água e gel.^(9,10,13)

Zhou et al. apresentam estudos com animais e mostram efeitos protetor da hipotermia leve ao cérebro, com tempo crítico de 6 horas após lesão no período de 24 a 72 horas.⁽¹¹⁾

Todos os artigos utilizavam como método de avaliação o eletroencefalograma (EEG) sendo método simples e de baixo custo. Corbo et al. fizeram uso da espectroscopia e da ressonância magnética com objetivo de mensurar os metabólitos cerebrais e a lesão de substância branca e cinzenta, respectivamente, em recém-nascidos com EHI. O grupo de hipotermia apresentou pontuações mais baixas de ressonância magnética, ou seja, menos danos em todas as sequência de imagem; espectros mostraram níveis diminuídos de ANA metabólito comparado ao indivíduo saudável; o lactato foi detectado na massa cinzenta e no tálamo, sendo maior em recém-nascidos não submetidos à hipotermia - 31,6% e 35,3%, respectivamente, em comparação do grupo submetido a hipotermia, sendo 10,5% e 15,8%, respectivamente.

Wintemark demonstrou que a perfusão por marcação de *spin* arterial (ASL-PI) pode ser utilizada na identificação de recém-nascidos asfíxiados em risco de desenvolver lesão cerebral. A hipotermia pode não evitar lesão quando encontrada hiperperfusão no período de 72 horas do curso da encefalopatia, sugerindo outras terapias neuroprotetora, pois a hiperperfusão encontrada parece não ter haver com lesões futuras.⁽¹⁴⁾

Tabela 1. Características básicas dos estudos

Autor	Título	Revista	Tipo do estudo	Objetivo	Amostra
Shankaran et al. ⁽⁹⁾	<i>Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy</i>	<i>The Journal of Pediatrics</i>	Prospectivo	Avaliar predição do estágio de encefalopatia hipóxico-isquêmica por morte ou deficiência moderada/grave em 18 meses, com a hipótese de avaliação nos 3 primeiros dias de vida	204 crianças (101 hipotermia e 103 controle)
Horn et al. ⁽¹⁰⁾	<i>Evaluating a simple method of neuroprotective hypothermia for newborn infants</i>	<i>Journal of Tropical Pediatrics</i>	Prospectivo	Determinar se a temperatura retal alvo foi alcançada dentro de um tempo aceitável, determinando se o método de controle de temperatura através da pele e colchão é uma forma adequada de monitoramento da temperatura retal	5 crianças
Zhou et al. ⁽¹¹⁾	<i>Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China</i>	<i>The Journal of Pediatrics</i>	Multicêntrico, controlado e randomizado	Investigar a eficácia e a segurança de resfriamento seletivo da cabeça com hipotermia leve	194 crianças (100 hipotermia e 94 controle)
Robertson et al. ⁽¹²⁾	<i>Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda: study protocol</i>	<i>Trials Journal</i>	Estudo piloto controlado e randomizado	Obtenção e consentimento para variabilidade da temperatura interior 33°C-34°C perfil da severidade e da evolução do tecido cerebral no ultrassom e acompanhamento 18-22 meses	36 crianças
Simbruner et al. ⁽¹³⁾	<i>Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT</i>	<i>Pediatrics</i>	Randomizado, controlado e multicêntrico	Determinar se a indução de hipotermia em recém-nascido a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica diminuiu as proporções de mortalidade ou sobrevida com incapacidade grave, em comparação com recém-nascidos mantidos a temperatura normal do corpo; determinar se o efeito protetor da hipotermia foi relacionado com a gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica	125 recém-nascidos
Wintermark et al. ⁽¹⁴⁾	<i>Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia</i>	<i>Neuroradiology</i>	Coorte prospectivo	Avaliar a perfusão cerebral na primeira semana de vida do recém-nascido	18 asfíxiado e 4 controle
Shankaran et al. ⁽¹⁵⁾	<i>Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy</i>	<i>The England Journal of Medicine</i>	Prospectivo	Avaliar taxa de morte, déficit cognitivo, atenção e executivo, função visuoespacial, saúde física, psicossocial e neurológica em criança com 6 e 7 anos	190 (97 hipotermia e 93 controle) encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada-grave (102 hipotermia, 106 tratamento usual)
Corbo et al. ⁽¹⁶⁾	<i>The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury</i>	<i>Pediatric Research</i>	Retrospectivo	Avaliar se a hipotermia melhorou a lesão por meio de ressonância magnética	19 grupo controle e 19 hipotermia

continua...

...Continuação

Tabela 1. Características básicas dos estudos

Autor	Título	Revista	Tipo do estudo	Objetivo	Amostra
Jacobs et al. ⁽¹⁷⁾	<i>Whole-body hypothermia for term and near-term newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled Trial</i>	<i>Journal Club</i>	Multicêntrico, internacional, randomizado, controlado	Determinar eficácia e segurança do corpo na hipotermia moderada	221 crianças (110 hipotermia e 111 convencional)
Guillet et al. ⁽¹⁸⁾	<i>Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy</i>	<i>Pediatrics Research</i>	Multicêntrico, randomizado e controlado	Avaliar crianças em idade escolar precoce para determinar se a avaliação motora aos 18 meses é preditiva de resultados funcionais aos 7 e 8 anos	234 lactentes; 83 morreram (38 hipotermia e 45 convencional); 16 não avaliadas aos 18 meses; 135 crianças; 62 avaliadas e 58 perdidas no <i>follow-up</i> e 14 recusa familiar
Koshy et al. ⁽¹⁹⁾	<i>Neurodevelopmental outcomes following whole body cooling for perinatal asphyxia</i>	<i>Indian Pediatrics</i>	<i>Follow-up</i>	Avaliação de desenvolvimento neurológico em crianças submetidas à hipotermia	20 crianças

Crianças submetidas à hipotermia apresentam redução das taxas de mortalidade com melhor prognóstico de vida quando comparadas ao uso de tratamento convencional.

No estudo de Shankaran et al., a mortalidade e um quociente intelectual (QI) abaixo de 70 ocorreu em 47% das crianças do grupo hipotermia e 58% das crianças do grupo controle. Das 122 crianças sobreviventes, 70 foram no grupo hipotermia e 52 no controle, com presença de deficiência moderada a grave em 35% e 38%, respectivamente.^(9,15,16)

A mortalidade em 2 anos foi reduzida significativamente nos bebês submetidos à hipotermia em comparação com crianças do grupo controle, e a maioria das mortes ocorreu dentro de 4 semanas, apresentando redução de 15% no resultado primário composto de morte ou invalidez neurossensorial.⁽¹⁷⁾

No estudo de Guillet et al., 62 recém-nascidos participaram da avaliação do neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade, sendo 32 submetidos à hipotermia. Eles realizaram o *Functional Independence Measure* (WeeFIM) para avaliar a independência da criança na vida diária, e a taxa de êxito foi de 68% em crianças submetidas à hipotermia e de 54% a tratamento conservador. O tratamento obteve índices melhores na função motora do que na cognitiva. Com uma avaliação precoce, é possível obter a predição a longo prazo, prevendo resultados em idade escolar.⁽¹⁸⁾ Neste artigo, não houve observador neutro, o que poderia beneficiar ou aumentar os resultados a favor da técnica, e não houve delimitação do estudo, que foi realizado em 12 países diferentes, podendo ter alteração quanto ao ambiente. Existiu, porém, evidência de que a hipotermia em EHI leve a moderada pode reduzir a deficiência do desenvolvimento neurológico e melhorar asobrevivência sem deficiência em 18 meses.

Shankaran et al. apresentam resultado disponível em 190 crianças, correlacionando o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) com QI. A presença de paralisia foi significativamente menor na hipotermia na avaliação aos 6 e 7

anos de idade e demonstra que as crianças sobreviventes à paralisia foi de 30% versus 19% do grupo de hipotermia, com taxas correspondentes de cegueira de 14% versus 7% e deficiência auditiva de 6% versus 4%; toda criança que teve paralisia moderada a grave continuou afetada na infância.⁽⁹⁾

Taxa de incapacidade grave foi significativamente menor para os bebês tratados com hipotermia (51%) em comparação com normotermia (83%).⁽¹³⁾

No estudo realizado na China, foram feitos resfriamento da cabeça e hipotermia leve, apresentando benefícios em crianças com EHI moderada.

Alguns benefícios podem ser encontrados na EHI grave, não apresentando diferenças significativas em crianças com encefalopatia leve.⁽¹³⁾

O desenvolvimento da criança fica condicionado aos estímulos oferecidos. No estudo de Koshy et al., 60% das crianças apresentaram bom desenvolvimento mesmo em ambiente pobre em recursos para intervenções terapêuticas.⁽¹⁹⁾ A estimulação precoce visa possibilitar ao indivíduo desenvolver-se em todo seu potencial. Quanto mais imediata é a intervenção, maiores são as chances de prevenir ou minimizar a instalação de padrões posturais e movimento anormais. Esta intervenção baseia-se no desenvolvimento da criança, sendo realizado um conjunto de atividades eficazes na potencialização do desenvolvimento de criança com atraso.⁽²¹⁾

Oberg et al. propõem protocolo de intervenção precoce, relatando que o cérebro humano na infância é altamente plástico, e que há um crescimento ativo de dendritos e formação de sinapses. A atividade motora é altamente influenciada pela intervenção precoce. Poucos são os estudos que escrevem a fisioterapia precoce nos prematuros; o objetivo é sempre o de melhorar o desenvolvimento motor, o controle postural e os movimentos seletivos da criança. Em 2012, no estudo de Oberg et al., 150 crianças foram incluídas para intervenção duas vezes por dia.

A intervenção é realizada antes da idade do lactente a termo em semanas. O fisioterapeuta ensina os pais a realizarem a intervenção na criança e a avalia aos 3, 6, 12 e 24 meses. Ele ainda estimula a criança em todas as posturas com o objetivo de ganho de controle cervical e de tronco. A intervenção é realizada duas vezes por dia durante 10 minutos, ou finalizada na presença de estresse e desconforto, sendo utilizado o Teste Infantil de Desempenho Motor (TIMPS) com 34 semanas, que aborda os principais alvos para intervenção e função motora grossa.⁽²²⁾

O objetivo formal da intervenção precoce é reduzir os efeitos negativos de uma história de risco. As crianças com EHI que iniciam tratamento precoce apresentam melhor recuperação devido à plasticidade neuronal. Em conjunto com a hipotermia terapêutica, tais crianças apresentariam resultados benéficos com maior redução de anormalidades motoras.⁽²³⁾

A hipotermia demonstra ser uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave, em recém-nascidos de termo sujeitos à asfixia perinatal aguda, reduzindo a presença de déficit neurológico com melhor desempenho no desenvolvimento neuropsicomotor.⁽¹⁶⁾ Sugere-se que novos estudos sejam realizados associados à intervenção precoce e ao acompanhamento no desenvolvimento.

CONCLUSÃO

Crianças com encefalopatia hipóxico-iscêmica podem apresentar comprometimento no desenvolvimento neuropsicomotor. A hipotermia é um tratamento promissor para redução da lesão cerebral de forma eficaz e segura, quando iniciada no prazo de 6 horas do nascimento em crianças a termo, reduzindo a gravidade e as taxas de mortalidade, bem como presença de deficiência motora e cognitiva na infância, e obtendo melhor resultado neurológico. Desta forma, faz-se necessário o uso da técnica, identificando precocemente a criança com encefalopatia hipóxico-iscêmica moderada a grave, sendo de grande importância a implementação de protocolos e a inserção da intervenção precoce desde a internação, acompanhando o desenvolvimento motor do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio I, Graça AM, Moniz C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(4): 184-90.
2. Graça A, Pinto F, Vilan A, Dinis A, Sampaio I, Matos C, et al. Hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipóxico-iscêmica neonatal: consenso nacional [Internet]. Lisboa, Sociedade Portuguesa de Neonatologia; Seção de Neonatologia SSP 2012. [citado 2016 Jan 21]. Disponível em: <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2012-Hipotermia.pdf>
3. Sousa S, Vilan A. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-iscêmica. *Nascer e Crescer.* 2011;20(4):248-54.
4. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(3):224-34.
5. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev.* 2012;34(2):165-70.
6. Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, Merritt TA, Peverini R, Wycliffe N, et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Res.* 2011;71(1):85-92.
7. Verklan MT. Hypothermia strategies: where is the evidence in your practice? *Neonatal Netw.* 2012;31(1):3-4.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury [Internet]. London(UK): NICE; 2010. [cited 2015 Nov 21]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/IPG34>
9. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, Higgins RD, Bara R, Pappas A, McDonald SA, Goldberg RN, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;160(4):567-572.e3.
10. Horn AR, Harrison MC, Linley LL. Evaluating a simple method of neuroprotective hypothermia for newborn infants. *J Trop Pediatr.* 2012;56(3):172-7.
11. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, Zhou CL, Du LZ, Cao Y, Yang Q, Wang LS; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.
12. Robertson NJ, Hagmann CF, Acolet D, Allen E, Nyombi N, Elborune D, et al. Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in low resource hospital setting in Uganda: study protocol. *Trials.* 2011;12:138.
13. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mueche R; neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics.* 2010;126(4):e771-8. Comment in: *J Pediatr.* 2011;158(3):514-5; *Pediatrics.* 2010;126(4):e965-6.
14. Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2023-9.
15. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, Gustafson KE, Leach TM, Green C, Bara R, Petrie Huitema CM, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Das A, Hammond J, Peralta-Carcelen M, Evans PW, Heyne RJ, Wilson-Costello DE, Vaucher YE, Bauer CR, Dusick AM, Adams-Chapman I, Goldstein RF, Guillet R, Papile LA, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-92. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(11):1073.
16. Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, Merritt TA, Peverini R, Wycliffe N, et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Res.* 2011;71(1):85-92.
17. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart KR, McNamara PJ, Wright IM, Kirpalani HM, Darlow BA, Doye LW; Infant Cooling Evaluation Collaborating. Whole-body hypothermia for term

- and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692-700.
18. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(2):205-9.
 19. Koshy G, Padankatti CS, George K, Thomas N. Neurodevelopmental outcomes following whole body cooling for perinatal asphyxia. *Indian Pediatr.* 2011;(11):982-3.
 20. Anjos CN, Cerqueira LA, Santiago GP, Moraes TM. O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítica. *O Mundo da Saúde.* 2008;32(1):74-8.
 21. Hallai CZ, Marques NR, Braccialli LM. Aquisição de habilidades funcionais na área de mobilidade em crianças atendidas em um programa e estimulação precoce. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.* 2008;18(1):27-34.
 22. Oberg GK, Campbell SK, Girolami GL, Ustad T, Jorgensen L, Kaaresen PI. Study protocol: an early intervention program to improve motor outcome in preterm infants: a randomized controlled trial and a qualitative study of physiotherapy performance and parental experiences. *BMC Pediatr.* 2012;12:15.
 23. Gusman S. Fisioterapia em paralisia cerebral: In: Ferraretto I, Souza AM, organizadores. *Paralisia cerebral: aspectos práticos.* São Paulo: Memmon; 1998. p.13-25.

A eficácia do cicloergômetro no condicionamento cardiovascular em pacientes com lesão medular

Effectiveness of the cycle ergometer in cardiovascular conditioning of spinal cord injured patients

Eliane Alves de Oliveira Juvenal¹, Claudia Lunardi Savordelli¹

Recebido da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a eficácia do cicloergômetro de membros superiores no condicionamento cardiorrespiratório em pacientes com lesão medular. **MÉTODOS:** Três pacientes participantes do programa de reabilitação do Hospital Estadual Mário Covas realizaram o programa de condicionamento físico durante 6 semanas (duas vezes/semana). Para avaliação inicial, foram utilizados: anamnese inicial, escala da *American Spinal Injury Association*, *Functional Independence Measure*, *Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey*, exame espirométrico e mensuração da pressão inspiratória. As sessões de fisioterapia constaram de treino com cicloergômetro, sendo repetida a avaliação inicial ao término do estudo. **RESULTADOS:** Houve aumento de 40%, 53,4%, 20% na pressão inspiratória, respectivamente, para o paciente de nível cervical, torácico e lombar, com aumento na capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) nos pacientes tetraplégico e parapléxico nível torácico e redução na capacidade vital forçada e volume expiratório no primeiro segundo no parapléxico baixo. **CONCLUSÃO:** O cicloergômetro de membro superiores mostrou-se eficaz no programa de reabilitação em pacientes com diferentes níveis de lesão medular, apresentando melhora na pressão inspiratória e capacidades pulmonares não apresentando alteração quanto à escala de independência funcional e qualidade de vida.

Descritores: Traumatismos da medula espinal; Espirometria; Frequência cardíaca; Resistência física; Paraplegia/reabilitação; Exercício/fisiologia

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of the upper limb cycle ergometer on cardiorespiratory fitness in spinal cord injured patients.

METHODS: Three patients participating in the rehabilitation program of Hospital Estadual Mário Covas participated in the fitness program for 6 weeks (2 times/week). For the initial evaluation, the following were used: initial anamnesis, American Spinal Injury Association scale, Functional Independence Measure, *Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey*, spirometry and measurement of inspiratory pressure. The physiotherapy sessions consisted of training with a cycle ergometer, with the same initial assessment being repeated at the end of the study. **RESULTS:** There was an increase of 40%, 53.4%, 20% in the inspiratory pressure, for the patient with an injury at the cervical, thoracic, and lumbar levels, respectively, with an increase in forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second (FEV1) in quadriplegic and paraplegic patients with thoracic level of injury, and reduction in forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second in a paraplegic patients with a low injury. **CONCLUSION:** The upper limb cycle ergometer was effective in the rehabilitation program in patients with different levels of spinal cord injury, with an improvement in inspiratory pressure and lung capacity, showing no change as for functional independence scale and quality of life.

Keywords: Spinal cord injuries; Spirometry; Heart rate; Physical resistance; Paraplegia/rehabilitation; Exercise/physiology

INTRODUÇÃO

A lesão na medula espinhal é uma das mais graves síndromes incapacitantes.⁽¹⁾ Ela comumente ocorre em segundos, causando alterações dramáticas para os indivíduos com relação a seu *status* físico e estilo de vida, podendo causar a perda permanente da sensibilidade e/ou motricidade, levando o indivíduo a uma tetraplegia ou paraplegia.⁽²⁾

As causas de lesão medular podem ser de origem traumática e não traumática. As lesões traumáticas (80%) são provocadas por acidente de trânsito, ferimentos com projéteis de arma de fogo, esportes e quedas; quanto às lesões não traumáticas (20%), classificam-se como causas principais: tumorais, infecciosas, vasculares, malformações e degenerativas. O número de pessoas tetraplégicas ou paraplégicas por lesão medular espinhal vem aumentando significativamente e no Brasil são cerca de 40 casos novos anuais por milhão de habitantes, equivalendo um total de seis a oito mil casos novos por ano.^(1,3)

As manifestações decorrentes da lesão dependem de seu nível e grau.⁽⁴⁾ Lesões acima do primeiro seguimento torácico (T1)

1. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Data de submissão: 30/08/2015 – Data de aceite: 02/09/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Eliane Alves de Oliveira Juvenal
Avenida Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales
CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil
Tel.: (11) 4993-5400 – E-mail: elianedeoliveira@live.com

causam a tetraplegia ocasionando a paralisia, parcial ou completa, dos quatro membros e do tronco; lesões abaixo desse segmento ocasionam paraplegia, ou seja, paralisia parcial ou completa do tronco, ou parte dele, e de ambos os membros inferiores.^(5,6) Quanto ao grau, ela pode ser denominada completa, determinando ausência de resposta sensitiva ou motora abaixo do nível da lesão, e incompleta, nas situações em que é observada preservação parcial das fibras sensitivas ou motoras.^(1,4)

Quanto mais alto é o nível da lesão, maiores serão as consequências motoras, sensitivas e autônomas. Dentre as alterações decorrentes da lesão na medula, destacam-se: diminuição ou abolição da sensibilidade e do controle motor abaixo da lesão, perda da função normal da bexiga e do intestino, distúrbios da função sexual e do funcionamento do sistema nervoso simpático, e incapacidade cardiorrespiratória.⁽²⁾

O traumatismo raquimedular reduz a capacidade do indivíduo de participar de atividades vigorosas da vida diária. A propulsão de uma cadeira de rodas, por exemplo, não é uma das atividades mais exigentes, porém provoca no indivíduo fadiga muscular localizada decorrente da limitação de massa muscular e baixo rendimento mecânico, levando o paciente à inatividade, o que resulta em menor tolerância ao exercício e consequente ciclo vicioso, que evolui até a dependência do paciente.^(4,7)

A patogênese da limitação ao exercício é complexa e envolve perda da força dos músculos respiratórios, devido ao déficit na inervação abaixo da lesão, o que leva a mudança na mecânica, nos volumes, capacidades pulmonares e pressões respiratórias.⁽⁸⁾ As desordens cardiovasculares e respiratórias são as causas prevalentes de morte em indivíduos com lesão medular.⁽⁷⁾ As complicações respiratórias relacionadas à mortalidade na lesão medular têm sido citadas na população americana como a segunda causa de morte no decorrer do primeiro ano da lesão, passando para o primeiro lugar no período após 1 ano de acometimento.⁽⁸⁾ Segundo Haddad, os deficientes físicos apresentam maior fator de risco, pois modificam seus hábitos, tornando-se sedentários e favorecendo o desenvolvimento de doenças do aparelho cardiovascular e respiratório, além de terem grandes limitações na reserva pulmonar e cardiovascular, que limitam suas Atividades de Vida Diária (AVD) até a exclusão social.^(7,9,10)

Por meio do questionário *Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey* (SF-36), é possível avaliar a qualidade de vida no quesito reinserção do portador de lesão medular na sociedade, e a *Functional Independence Measure* (FIM) tem como objetivo medir o grau de solicitação de cuidados de terceiros que o paciente portador de deficiência exige para realização de tarefas motoras.^(11,12)

A avaliação da força e o *endurance* da musculatura respiratória são realizados pela manovacuometria digital, que avalia a força do conjunto dos músculos inspiratórios (pressão inspiratória máxima - P_{imáx}); por meio do exame espirométrico, é possível avaliar as alterações da capacidade pulmonar.⁽⁷⁾

A interrupção da passagem de informação da medula resulta em incapacidades funcionais importantes abaixo da zona lesada, sendo indispensáveis para intervenção da reabilitação a classificação da extensão e o nível motor da lesão, pela avaliação de dermatômos e miótômos, sendo usada a *American Spinal Injury*

Association para padronização.⁽¹³⁾ O programa de reabilitação segundo a Rede Sarah é dirigido a avaliar e manter o condicionamento dos múltiplos órgãos e sistemas, restaurar ou substituir as funções perdidas, tendo como meta principal preparar o indivíduo para reintegrar a sociedade, viabilizando um modo de vida mais independente e com qualidade.^(10,14)

A utilização de cicloergômetro de membros superiores (MMSS) para treinamento aeróbico tem despertado interesse nos indivíduos com incapacidade de membros inferiores, pois, com a prática da atividade física, ocorrem incremento da musculatura respiratória em força e *endurance*, prevenindo complicações pulmonares e ampliando o limite de ventilação ao exercício.⁽⁷⁾

Este trabalho tem como objetivo analisar a eficácia do cicloergômetro de membros superiores no condicionamento cardiorrespiratório em lesados medulares.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC, sob protocolo de 187/2010. Para selecionar os pacientes participantes do estudo, foi realizado levantamento de prontuários de pacientes que participaram do programa de reabilitação do setor de fisioterapia do Hospital Estadual Mário Covas, em Santo André (SP).

Os critérios de inclusão deste estudo foram: indivíduos que tiveram lesão medular no período de janeiro de 2006 a julho de 2010, idade igual ou superior a 18 anos e ser paciente do Setor de Reabilitação Hospital Estadual Mário Covas. Os critérios de exclusão foram: lesão medular acima do seguimento C6, presença de patologia cardíaca ou pneumopatia associada; dependente de assistência ventilatória mecânica; úlcera de pressão que impossibilitasse a realização da atividade em sedestação e a presença marcha comunitária.

A pesquisa é um estudo descritivo no qual participaram três pacientes (dois paraplégico e um tetraplégico). Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Inicialmente, foi realizada a avaliação dos pacientes, utilizando-se o protocolo de avaliação neurológica, a escala de deficiência da ASIA,⁽¹³⁾ a FIM⁽¹²⁾ e a SF-36,⁽¹¹⁾ além da avaliação da Pimax com manovacuômetro digital de marca Comercial Médica para avaliação da pressão inspiratória máxima e, por último, foi realizado o exame espirométrico, sendo que os parâmetros avaliados foram: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF) e índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF).

O programa de condicionamento teve duração de 6 semanas (duas vezes por semana), sendo que cada sessão durou 40 minutos. Dentro de cada sessão, foram realizados alongamento da musculatura acessória, fortalecimento da musculatura preservada e realização de cicloergômetro durante 15 minutos, sendo mensuradas a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio com oxímetro digital não invasivo de marca Nonin Onyx, não permitindo que o paciente ultrapassasse a 70% da FC_{máx} (FC_{máx} = 220 - idade) (Figura 1).

Após o término do programa, foi realizada a reavaliação com manovacuômetro, exame espirométrico e aplicação do questionário SF-36 para comparação de resultados.

RESULTADOS

A pesquisa foi realizada com três pacientes (dois paraplégico e um tetraplégico) com idade média de 39 anos (Tabela 1). As variáveis da função muscular ventilatória foram avaliadas pré e pós-treinamento, no final de 12 sessões. Após o treinamento foi possível verificar aumento na Pimáx de 40%, 53,4%, 20% nos pacientes de nível cervical, torácico e lombar respectivamente (Figura 2).

Por meio dos resultados obtidos no exame espirométrico o paciente tetraplégico apresentou dados compatíveis a distúrbio ventilatório inespecífico podendo este significar distúrbio ventilatório obstrutivo ou restritivo; já os pacientes paraplégico apresentaram-se dentro dos padrões da normalidade. Quanto às variáveis espirométricas, verificou-se que melhora no paciente nível torácico com aumento de 7% na CVF e 3% no VEF1 e redução de 4% no índice de Tiffeneau; o paciente tetraplégico apresentou aumento de 5% na CVF; 4% no VEF1 e redução de 2% no índice de Tiffeneau. Um dos pacientes paraplégicos apresentou redução de 6% na CVF; 5% na VEF1 e aumento de 1% no índice Tiffeneau, além de apresentar redução maior de 70% para fluxo expiratório forçado (FEF) médio 25-75% (Tabelas 2 a 4).

A pesquisa não apresentou alterações quanto à independência funcional e qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A lesão medular tem sua maior incidência em jovens de 18 a 40 anos, do sexo masculino, sendo a principal etiologia a



Figura 1. Paciente tetraplégico realizando exercício aeróbico em cicloergômetro de membro superior.

traumática.⁽⁶⁾ No levantamento de prontuários realizado, totalizaram 21 pacientes (8 tetraplégico e 13 paraplégico) com lesão medular no período de janeiro de 2006 a julho de 2010 que participaram da reabilitação do hospital, sendo 23% devido a causa traumática e 76% não traumático, dentre eles 2 foram a óbito no primeiro ano de lesão por septicemia (Figura 3).

O déficit na inervação abaixo da lesão afeta a função respiratória. Geralmente, esses pacientes têm dificuldade ventilatória, devido à diminuição da complacência pulmonar e distorção tóraco-abdominal, gerando, conseqüentemente, mudanças na mecânica, nos volumes, capacidades e pressões respiratórias, apresentando padrão restritivo na espirometria e redução da pressão respiratória máxima, e sendo a avaliação realizada por meio da CVF e pressão inspiratória (Pinsp).^(8,15,16) Testes respiratórios demonstram mudanças indicativas de disfunções ventilatórias restritivas, devido à perda do controle da expansão da caixa torácica e da contenção realizada pela musculatura abdominal, pelo comprometimento motor, principalmente dos músculos intercostais externos (inervação T1-T12) e dos abdominais (T6-T12).⁽⁸⁾

Conforme exame espirométrico o paciente tetraplégico apresentou distúrbio restritivo leve, devido a comprometimento tanto de intercostais externos quanto abdominais, sendo necessária para confirmação do diagnóstico a realização de pletismografia, enquanto que os paraplégicos, por não apresentarem comprometimento menor de intercostais externos e abdominais, obtiveram seus resultados dentro da normalidade.

Após o programa de treinamento, os pacientes tetraplégicos e paraplégico em nível torácico apresentaram melhora nos parâmetros ventilatórios, sendo que o primeiro teve aumento de 5% na CVF, 4% no VEF₁, conseqüentemente redução da VEF₁/CVF em 2% e melhora do *endurance* da musculatura respiratória. Os valores de CVF acima de 1,8L podem diminuir o risco de complicações pulmonares em pacientes com tetraplegia, constituindo um dos principais preditores de morbidade e apresentando melhor capacidade para tossir, reduzindo o acúmulo de secreção e prevenindo infecções respiratórias.⁽¹⁷⁾ Os pacientes paraplégicos, por apresentarem menor comprometimento, apresentam índices espirométricos melhores que o tetraplégico, que não tem inervação de musculatura abdominal; após o treinamento, o paciente nível torácico teve aumento de 7% na CVF, 3% no VEF1 e redução de 4% no VEF₁/CVF.

Já o paciente nível lombar com preservação maior de musculatura respiratória, porém ex-tabagista 20 anos/maço, apresentou queda na comparação dos resultados de 6% na CVF, 5% no VEF₁ e aumento de 1% no VEF₁/CVF, além de valores de referência para FEF-25-75% equivalentes a 56%, sendo que va-

Tabela 1. Relação de pacientes quanto à idade, nível de lesão, *American Spinal Injury Association*, causa e fase de treinamento na reabilitação

Paciente	Sexo	Idade	Nível de lesão	ASIA	Tempo de lesão	Causa	Fase de treinamento
1	M	38	C6-C7	C	4 anos	Queda	Condicionamento
2	F	33	T4	D	6 meses	Tumor	Marcha
3	M	48	L3	D	1 ano	Queda	Marcha

M: sexo masculino; F: sexo feminino.

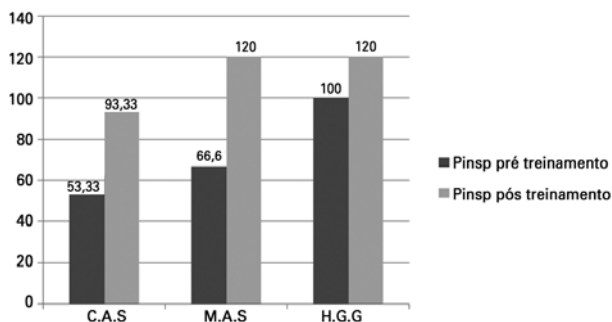


Figura 2. Pressão inspiratória máxima antes e após o programa de treinamento de *endurance* em diferentes níveis medulares.

Tabela 2. Comparação das variáveis espirométricas do paciente tetraplégico, com lesão a nível cervical, no pré e pós-treinamento com cicloergômetro

	Pré-treinamento n (%)	Pós-treinamento n (%)
CVF	2,85 (65)	3,08 (70)
VEF1	2,72 (74)	2,89 (78)
VEF1/CVF	0,95 (115)	0,94 (113)

CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro minuto.

Tabela 3. Comparação das variáveis espirométricas de um dos pacientes paraplégicos com lesão a nível torácico alta no pré e pós-treinamento com cicloergômetro

	Pré-treinamento n (%)	Pós-treinamento n (%)
CVF	3,03 (81)	3,27 (88)
VEF1	2,67 (84)	2,77 (87)
VEF1/CVF	0,88 (103)	0,85 (99)

CVF: capacidade vital forçada; VEF: volume expiratório forçado; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro minuto.

Tabela 4. Comparação das variáveis espirométricas de um dos pacientes paraplégicos com lesão a nível lombar baixo no pré e pós-treinamento com cicloergômetro

	Pré-treinamento n (%)	Pós-treinamento n (%)
CVF	4,02 (81)	3,77 (76)
VEF1	2,96 (74)	2,75 (69)
VEF1/CVF	0,74 (90)	0,73 (91)

CVF: capacidade vital forçada; VEF: volume expiratório forçado; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro minuto.

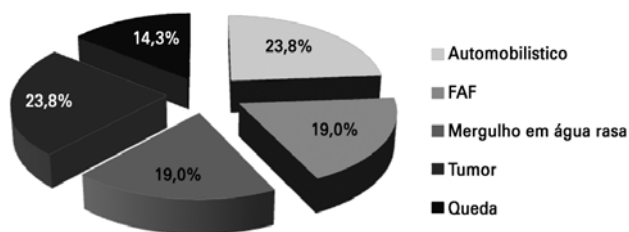


Figura 3. Relação de pacientes quanto a causa e ao acometimento da lesão medular com diagnóstico no período de janeiro de 2006 a julho de 2010.

lores inferiores a 70% do valor previsto para este índice mostram associação entre tabagismo e possível distúrbio obstrutivo.⁽¹⁸⁾ Com relação à queda dos valores obtidos, estes poderiam ter ligação com o estado emocional do paciente.

Com relação à pressão inspiratória máxima, os três pacientes apresentaram melhora independente do nível de lesão, sendo obtidos aumentos de 40%; 53,4% e 20%, respectivamente, da pressão inspiratória no nível cervical, torácico e lombar. Van der Esch et al. concluíram que a pressões respiratórias estão ligadas significativamente com a aptidão física, particularmente a pressão inspiratória está fortemente correlacionada com a capacidade física máxima.⁽¹⁹⁾ No estudo de Soares et al.,⁽⁷⁾ foi realizado um programa de exercício aeróbico em cicloergômetro, com um paciente paraplégico durante 6 semanas com três sessões semanais e, por meio da escala de Borg, foram graduadas a velocidade e a carga, apresentando melhora da pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima (Pimax e Pemax), sem alteração quanto à qualidade de vida sob o protocolo de Nothingan e independência funcional, dados que corroboram nosso estudo.

A prática de atividade física para o lesado medular se faz importante, para melhora da capacidade física e da qualidade de vida, pois a inatividade compromete o sistema cardiorrespiratório. Além disso, o exercício físico promove melhora dos parâmetros cardiorrespiratórios promovendo aumento da capacidade de trabalho em 40% e volume de oxigênio máximo (VO₂ max) em 20%.^(4,20) Algumas publicações têm apresentado respostas cardiorrespiratórias benéficas aos indivíduos com uso do cicloergômetro. Hjeltnes e Jansen⁽²¹⁾ avaliaram a capacidade de resistência física com ergômetro de braço em 70 pacientes com média de lesão equivalente a 9 anos, e demonstraram que a taxa de infecções do trato urinário e a presença de osteoporose apresentam diminuição proporcional com o aumento do VO₂, conduzindo a menor frequência de complicações médicas. Tolocka e Marco⁽²⁰⁾ demonstraram que o uso do ergômetro para braço realizado 24 horas da permanência em ortostatismo em pacientes paraplégico apresentou aumento das funções autonômicas, sendo associado à eliminação da ortostática em paraplégico.

Haddad estudou paraplégicos que realizaram de quatro a cinco sessões de treinamento físico de MMSS com duração de 6 semanas. Os pacientes com lesão abaixo da sexta vértebra torácica tiveram aumento da capacidade de trabalho físico em 50%, e, nos indivíduos com lesão entre a quinta vértebra cervical e a sexta torácica, houve pouca ou nenhuma melhora em resposta ao programa. No entanto, o cicloergômetro com manivela de braço não beneficia um aumento na função dos MMSS ou a propulsão da cadeira de rodas, sendo necessário, para isto, aumentar a força dos músculos posteriores do ombro e dorso superior, pelo ergômetro com cadeira de rodas.^(7,22)

A pesquisa não apresentou alteração quanto à independência funcional e a qualidade de vida. Alguns estudos apontam que pacientes com lesão medular apresentam uma insatisfação com a vida após a lesão, principalmente no quesito relacionado a uma desvantagem social. Almeida⁽⁶⁾ verificou que pacientes com lesão medular praticantes de atividade física apresentaram melhores índices no quesito capacidade funcional do que entre os pacientes sedentários não praticantes. Estudo de Hick et al.⁽²³⁾

demonstra que o treinamento físico com ergômetro de braço durante 9 meses em 34 pacientes com lesão medular traumática, na frequência de duas vezes por semana, resultou em ganhos significativos, tanto físicos e como de bem-estar psicológico. Desta forma, o treinamento no cicloergômetro por um período mais longo pode trazer, além dos benefícios expostos, a melhora da autoestima e da qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados encontrados nesta pesquisa, e levando em consideração o número reduzidos de pacientes e os valores distintos de um deles no estudo (relacionado com problemas emocionais do mesmo), observaram-se melhora nos índices espirométricos (capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo) e aumento da pressão inspiratória, ao término do treinamento com cicloergômetro de membros superiores, o que indica a eficácia do mesmo no condicionamento cardiorrespiratório em pacientes com lesão medular, não apresentando alteração quanto à qualidade de vida e à independência funcional.

O uso do equipamento em pacientes com lesão medular deve ser feito tanto em caso crônico quanto em agudo após a estabilização do quadro, diminuindo as complicações respiratórias decorrentes da fraqueza muscular e sedentarismo, sendo de grande valor a conscientização da equipe sobre seus benefícios e devendo este método ser incrementado pelos profissionais no programa de reabilitação de pacientes com lesão medular.

REFERÊNCIAS

1. Cristante AR. Aspectos clínicos. In: Borges D, Moura E, Lima E, Silva PA. Fisioterapia: aspectos clínicos e práticos da reabilitação. São Paulo: Artes médicas; 2007. p.501-29.
2. Mohr T, Andersen JL, Biering-Sorensen F, Galbo H, Bagaesbo J, Wagner A, et al. Adaptação de longo prazo ao treinamento cíclico induzido eletricamente em indivíduos com severa lesão na medula espinhal. *Acta Fisiátrica* 1999;6(1):21-39.
3. Defino HL. Trauma raquimedular. *Medicina* (Ribeirão Preto). 1999; 32:388-400.
4. Nascimento LG, Silva SM. Benefícios da atividade física sobre o sistema cardiorrespiratório, como também na qualidade de vida de portadores de lesão medular: uma revisão. *Rev Bras Prescrição Fisiol Exerc* [Internet]. 2007 [citado 2015 Out 21];1(3):42-50. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4923551.pdf>
5. Brunetto AF, Paulin E. Melhora da performance física após fisioterapia respiratória em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). *Rev Bras Fisioter*. 1998;3(1):29-34.
6. Almeida PA. A contribuição do treinamento intervalado em natação adaptada na promoção de saúde e qualidade de vida de indivíduos com lesão medular [dissertação]. Franca (SP); UNIFRAN; 2009.
7. Soares AV, Anjos MA, Silva HE, Busatto AM, Blomer AA, Furtado MR, et al. Efeito do treinamento aeróbico com cicloergômetro sobre a performance da musculatura respiratória na paraplegia por traumatismo raquimedular. *Fisioter Brasil*. 2007;8(3):218-22.
8. Costa VS. Efeito do uso da cinta abdominal elástica na função respiratória de indivíduos lesados medulares na posição ortostática [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, escola de Enfermagem; 2005.
9. Faria F. Lesões vertebro-medulares – A perspectiva da reabilitação. *Rev Port Pneumol*. 2006;7(1):45-53.
10. Mateus SE. Determinação dos valores de referencia das pressões respiratórias estáticas máximas na lesão medular traumática [tese]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina; 2006.
11. Vali J, Braga VA, Almeida PC. Estudo da qualidade de vida em pessoas com lesão medular traumática. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(2-B):451-5.
12. Riberto M, Miyazaki MH, Filho D, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da medida de independência funcional. *Acta Fisiátrica*, 2001;8(1):45-52.
13. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*. 1997;35(5):266-74.
14. Pereira ME, Araujo TC. Enfrentamento e reabilitação de portadores de lesão medular e seus cuidadores. *PSICO* [Internet]. 2006 [citado 2015 Jul 21];37(1):37-45. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/viewFile/1410/1109>
15. Silva AC, Neder JÁ, Chiurciu MV, Pasqualin DC, Silva RC, Fernandez AC, et al. Effect of aerobic training on ventilatory muscle endurance of spinal cord injured men. *Spinal Cord*. 1998; 36(4):240-5.
16. Machado AS, Ferreira AM, Saraiva RA. Avaliação funcional respiratória: estudo comparativo entre espirometria e teste de cabeceira. *Rev Bras Anestesiol*. 1996;46(2):88-94.
17. Silveira JM, Gastaldi AC, Boaventura CM, Souza HC. Treinamento de músculos inspiratórios em pacientes com quadriplegia. *J Bras Pneumol*. 2010;36(3):313-9.
18. Botelho C, Barbosa LS, Jardim JR. Sintomas respiratórios espirometria e tabagismo em adultos, Cáceres-MT. *J Pneumol*. 1989; 15(2):74-8.
19. Van der Esch M, van't Hul AJ, Heijmans M, Dekker J. Respiratory muscle performance as a possible determinant of exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Aust J Physiother*. 2004; 50(1):41-5.
20. Tolocka RE, Marco A. Efeitos fisiológicos de exercícios físicos em pessoas com lesão medular. *Rev Bras Ativ Fis Saúde* 1996;1(4):63-8.
21. Hjeltnes N, Jansen T. Physical endurance capacity, functional status and medical complications in spinal Cord injured subjects with long-standing lesions. *Paraplegia* 1990;28(7):428-32.
22. Haddad S. Ergometria de membros superiores. Um método importante na avaliação cardiocirculatória ao exercício. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(3):189-93.
23. Hick AL, Martin KA, Ditor DS, Ltimer AE, Craven C, Bugaresti J, et al. Long-term exercise training in persons with spinal cord injury: effects on strength, arm ergometry performance and psychological well-being. *Spinal Cord*. 2003;4(1):34-43.

Síndrome do QT longo adquirido em paciente portadora de doença de Fahr

Acquired long QT syndrome in a patient with Fahr's disease

Leôncio Bem Sidrim¹, José Barros de Almeida Filho¹, Gustavo Dias Prutchansky¹, Alexsandra Cosma Luiz Pequeno¹, Aline de Almeida Arruda¹, Anderson Menezes Cavalcanti¹

Recebido da Universidade de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

RESUMO

A síndrome do QT longo é uma doença caracterizada por um atraso na repolarização ventricular, que se manifesta como síncope cardíaca até morte súbita. Alguns distúrbios hidroeletrólíticos podem corresponder à forma adquirida da síndrome, como a hipocalcemia. A hipocalcemia pode ocorrer em função do hipoparatiroidismo, que, em um quadro crônico, pode determinar calcificação em núcleos da base no sistema nervoso central, caracterizando a doença de Fahr. Paciente ISC, sexo feminino, 71 anos, referiu episódio de perda súbita da consciência associado a movimentos tônico-clônicos e relaxamento esfíncteriano. Os achados do exame físico foram hipotensão arterial (80x60mmHg) e bradipsiquismo. Foi realizado eletrocardiograma, que mostrou alargamento do segmento QT, corrigido em 0,57" pela fórmula de Bazett. Na história pregressa, referiu tireoidectomia parcial à direita há 20 anos, hipotireoidismo e hipertensão arterial. Fazia uso de quatro anti-hipertensivos e de um tireoestimulante. A análise da tomografia de crânio mostrou densos componentes calcificados nas regiões dos gânglios da base. A ultrassonografia de tireoide mostrou lobotomização à direita. O diagnóstico de hipoparatiroidismo foi suspeitado pelos sintomas de fadiga, sonolência, e sinais de Chvostek e Trousseau positivos, e confirmado por exames que demonstraram hipocalcemia significativa, hiperfosfatemia e níveis reduzidos de hormônio paratiroidiano. Por se tratar de um quadro insidioso, o diagnóstico de hipoparatiroidismo é pouco elucidado apenas pela clínica. Neste caso, o alargamento do QT foi imprescindível para esclarecer e tratar sua etiologia. Além disso, a doença de

Fahr, apesar de rara, deve ser considerada diante de um paciente com hipoparatiroidismo e história clínica compatível.

Descritores: Síndrome do QT longo; Hipocalcemia; Doenças dos gânglios da base; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Long QT syndrome is a disease characterized by a delay in ventricular repolarization that is manifested as cardiac syncope or even as sudden death. Some water and electrolyte disturbances can reflect the acquired form of the syndrome, such as hypocalcemia. Hypocalcemia can arise because of hypoparathyroidism, which in a chronic setting can determine basal ganglia calcification in the central nervous system, featuring Fahr's disease. ISC, female, 71, reported an episode of sudden loss of consciousness associated with tonic-clonic movements, and sphincter relaxation. Physical examination findings were hypotension (80x60mm Hg) and bradypsychism. The electrocardiogram (ECG) showed QT interval prolongation, corrected for 0.57" by Bazett's formula. In her previous history she reported right partial thyroidectomy 20 years ago, hypothyroidism and high blood pressure. She made use of four anti-hypertensive drugs and one thyroid stimulating hormone. CT scan analysis showed dense calcified components in the regions of basal ganglia. Thyroid ultrasound showed right lobotomization. The diagnosis of hypoparathyroidism was suspected due to symptoms of fatigue, sleepiness, and positive signs of Chvostek and Trousseau, and confirmed by tests that showed significant hypocalcemia, hyperphosphatemia and low levels of parathyroid hormone (PTH) Because of its insidious picture, the diagnosis of hypoparathyroidism is only slightly elucidated by the clinical exam. In this case, QT prolongation was essential to clarify and treat its etiology. Furthermore, Fahr's disease, although rare, should be considered in a patient with hypoparathyroidism and consistent clinical history.

Keywords: Long QT syndrome; Hypocalcemia; Basal ganglia diseases/diagnosis; Human; Case reports

INTRODUÇÃO

A síndrome do QT longo (SQTL) é caracterizada por um atraso na repolarização ventricular e pelo consequente alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG).^(1,2) Essa síndrome apresenta ampla variedade de manifestações clínicas,

1. Universidade de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

Data de submissão: 22/10/2015 – Data de aceite: 23/10/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Leôncio Bem Sidrim

Rua Capitão Pedro Rodrigues, 105 – São José

CEP: 55294-902 – Garanhuns, PE, Brasil

Tel.: (87) 99810-6845 – E-mail: leoncio_sidrim@hotmail.com

desde síncope cardíaca até morte súbita, sendo causada por uma forma atípica de taquicardia ventricular polimórfica conhecida como *torsade de pointes* (TdP).⁽²⁾ Sua etiologia varia entre a forma congênita (síndromes hereditárias e mutações em canais iônicos) e adquirida (Drogas, distúrbios hidroeletrólíticos e doenças de base).⁽³⁾ Dentre os distúrbios hidroeletrólíticos, as alterações relacionadas ao cálcio merecem destaque, uma vez que esse íon está envolvido em diversos mecanismos neuromusculares. O metabolismo do cálcio é controlado pelas ações diretas e indiretas do paratormônio (PTH) e da vitamina D sobre os rins, trato digestivo e ossos. O hipoparatiroidismo manifesta-se por meio dos sinais e sintomas de hipocalcemia, cuja causa mais frequente é o trauma cirúrgico, em cirurgias de tireoide, paratireoide e neoplasias de cabeça e pescoço.⁽⁴⁾ As manifestações clínicas da hipocalcemia aguda incluem espasmos musculares, tetania, parestesias e convulsões. O ECG pode mostrar alterações da repolarização ventricular e aumento do intervalo QT. O hipoparatiroidismo crônico pode também determinar calcificações em núcleos da base no sistema nervoso central, com consequente sintomas extrapiramidais e retardo mental, caracterizando a doença de Fahr. Essa doença neuropsiquiátrica rara é caracterizada por calcificação bilateral e simétrica dos gânglios basais, centro semi-oval e núcleo denteado do cerebelo.⁽⁵⁾ Clinicamente, pode se manifestar por alterações do movimento (tipicamente uma síndrome rígido-hipocinética), demência subcortical e alterações do humor.⁽⁶⁾

RELATO DO CASO

Paciente ISC do sexo feminino, 71 anos, atendida em outubro de 2012, referindo episódio de perda súbita da consciência com movimentos tônico-clônicos associados a relaxamento esfinteriano. Referia sonolência, labilidade emocional, humor deprimido e cefaleia há 1 mês. Os únicos achados ao exame físico foram hipotensão arterial sistêmica (80x60mmHg) e bradipsiquismo. O ECG mostrou alargamento do segmento QT, corrigido em 0,57" pela fórmula de Bazett (Figura 1).

História progressa com tireoidectomia parcial à direita há 20 anos, hipotireoidismo e hipertensão arterial. Em uso de quatro anti-hipertensivos, sendo um inibidor do receptor de angiotensina II, três diuréticos de classes distintas e de um tireoestimulante.

O eletroencefalograma, realizado em consulta prévia com neurologista, mostrou atividade irritativa frontotemporal à esquerda, quando então fora indicado o uso de ácido valpróico 300mg, topiramato 25mg e cloridrato de paroxetina 20mg, em posologias terapêuticas. A tomografia de crânio (TC) mostrou leve hipotenuação na substância branca periventricular, sem efeito de massa associada, além de densos componentes calcificados nas regiões dos gânglios da base (Figura 2).

A ultrassonografia de tireoide mostrou lobotomização à direita e nódulo tireoidiano de 0,3cmx0,2cm à esquerda. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do lobo tireoidiano esquerdo apresentou achados citológicos sugestivo de nódulo colóide (Bathista categoria 2; benigno).

O diagnóstico de hipoparatiroidismo foi sugerido pelos sinais clínicos de Chvostek e Trousseau positivos, e confirmados

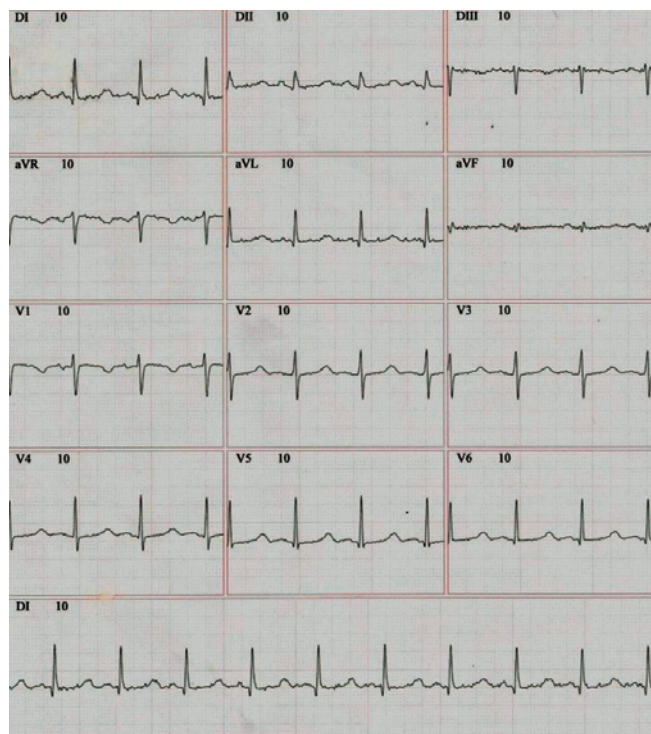


Figura 1. Eletrocardiograma de repouso, em 12 derivações, com ritmo sinusal (frequência cardíaca: 78bpm) e prolongamento do intervalo Qt (Qt corrigido: 0,57").



Figura 2. Tomografia computadorizada de crânio com hipotenuação da substância branca periventricular, e densos componentes calcificados e simétricos nas regiões dos gânglios da base.

laboratorialmente pelos seguintes exames bioquímicos: cálcio iônico 1,82mg/dL (valor de referência - VR: 4,7 a 5,28); fósforo 9,3mg/dL (VR: 2,5 a 5,5); PTH 4,6pMol/L (VR: 40 a 100).

Foram, então, iniciados carbonato de cálcio (700mg/dia) e calcitriol (1,25mg/dia). Suspendeu-se o uso do topiramato e do cloridrato de paroxetina, reduzindo ainda as doses de anti-hipertensivos por influir no alargamento do QT.

Seis meses após o tratamento, a reavaliação laboratorial mostrou cálcio em 5,18mg/dL e de fósforo 3,1mg/dL. O QT corrigido em novo ECG foi de 0,48”.

Ao longo do acompanhamento apresentou melhora acentuada na qualidade de vida, interação social e convivência familiar, mantendo-se estável até o momento.

DISCUSSÃO

A SQTl é caracterizada pelo aumento do intervalo QT, corrigido pela frequência cardíaca por meio da fórmula de Bazett (QTc superior a 0,44s), podendo se apresentar clinicamente como síncope e morte súbita arritmica. Varia entre as formas congênita e adquirida, sendo esta última associada à miocardiopatias, alterações neurológicas, alterações do equilíbrio hidroeletrolítico (hipocalcemia e hipomagnesia), uso de drogas antiarrítmicas, quinidina, fenotiazínicos e compostos tricíclicos.⁽¹⁾

A paciente deste relato apresenta a forma adquirida da doença, no entanto, não se pode determinar uma etiologia única, pois fora constatada a hipocalcemia crônica, decorrente do hipoparatiroidismo significativo, além do uso de múltiplos fármacos, que podem contribuir com o alargamento do QT.

A hipocalcemia é uma causa reconhecida de prolongamento do intervalo QT. Isso acontece via alargamento da fase de platô do potencial de ação cardíaco. Diante do distúrbio, os canais de íons cálcio permanecem abertos por um longo período, permitindo um influxo tardio de cálcio e o início da formação de pós-potenciais de ação, que induzem a despolarização do miócito cardíaco, iniciando uma taquicardia e o fenômeno da reentrada.⁽²⁾

Entre as diversas causas de hipoparatiroidismo com hipocalcemia subsequente, a cirurgia de tireoide é sabidamente reconhecida pelo risco inerente de retirada ou lesão das paratiroides.⁽²⁻⁴⁾

A hipocalcemia pós-tireoidectomia total (TT) deve ser considerada permanente em pacientes que necessitam de reposição de cálcio após 1 ano de cirurgia.⁽³⁾ O percentual de pacientes tireoidectomizados que desenvolveram hipocalcemia permanente foi inferior a 1,2% em dois estudos prospectivos.^(3,4) Tais complicações são, no período pós-cirúrgico, insidiosas e imperceptíveis na clínica, motivo pelo qual esses pacientes devem ser acom-

panhados. No caso apresentado, o diagnóstico só foi elucidado após 20 anos da cirurgia.

O distúrbio eletrolítico do cálcio de longa duração pode originar pequenas áreas irregulares e discretas de calcificações, que podem ser vistas 3 a 5cm acima da sela túrcica na visão lateral do crânio, e 2 a 4cm da linha média na visão frontal. Lesões similares podem ocorrer no núcleo dentado e córtex cerebral. Em todas as localizações, as calcificações podem ser detectadas mais precocemente pela TC que pela radiografia convencional.⁽⁵⁾ Nesse contexto, desperta interesse um tipo particular de calcificação, que ocorre de maneira bilateral e simétrica no parênquima cerebral, acometendo predominantemente os gânglios da base, a qual é denominada por vários autores como doença de Fahr, em homenagem a Karl Theodor Fahr (1877-1945), patologista alemão que publicou estudos anatomopatológicos, nos quais calcificações foram identificadas em pacientes com prováveis complicações do hipoparatiroidismo.^(5,6)

A paciente descrita apresentava compatibilidade clínica com a doença de Fahr, apresentando sonolência, labilidade emocional, humor deprimido, cefaleia, bradipsiquismo e achados tomográficos compatíveis.

REFERÊNCIAS

1. Lopes AC, Brilhante JJ, Knobel E, Zeballos R, Pagura JR, Gebara M. Síndrome do Intervalo QT Longo. *Arq Bras Cardiol.* 1987; 49(5):295-8.
2. Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2010;2010: bcr0820092216.
3. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Hypocalcemia following total thyroidectomy: early factors predicting long-term outcome. *G Chir.* 2005;26(4):131-4.
4. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143(2):132-7.
5. Rossi M, Morena M, Zanardi M. [Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature]. *Recenti Prog Med.* 1993;84(3):192-8. Italian.
6. Kümmer A, Castro M, Caramelli P, Cardoso F, Teixeira AL. Alterações comportamentais graves em paciente com Doença de Fahr. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3-A):645-9.

Aplasia medular transitória associada a infecção por parvovírus B19

Transient aplastic crisis caused by Parvovirus B19 infection

Isa Agudo¹, André Valente¹, César Burgi-Vieira¹, Ana Serrano¹, Antonio Murinello¹

Recebido do Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

RESUMO

O parvovírus B19 é um eritrovírus humano com tropismo para as células progenitoras da medula óssea, sendo responsável por um grande espectro de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até crises aplásicas graves. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 40 anos, com história de anemia ferropênica por menorragias, que desenvolveu quadro clínico com febre, cefaleias, petéquias e, posteriormente, exantema nas pernas, associado à hipoplasia medular com redução transitória da contagem de todas as linhagens celulares hematológicas. A suspeita de infecção aguda por parvovírus B19 foi confirmada pela detecção de anticorpos IgM antiparvovírus B19 no sangue periférico, por meio de teste imunoenzimático (ELISA). Os achados do mielograma no 5º dia após a admissão, apesar de haver ainda tão só recuperação parcial das linhagens celulares hematológicas no sangue periférico, revelaram linhagens celulares medulares normais. A paciente teve recuperação espontânea, apenas com terapêutica de suporte.

Descritores: Febre; Púrpura; Parvovírus B19 humano; Anemia aplástica; Humanos

ABSTRACT

Parvovirus B19 is a human erythrovirus with tropism for erythroid progenitor cells. It is responsible for a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic infections to severe aplastic crises. The authors present the case of a 40 year-old female patient with history of iron-deficiency anemia from menorrhagia who presented with fever, headache, petechiae, and later, rash on lower limbs, associated with medullary hypoplasia and transient decrease of all hematologic cell lines. The suspicion of acute Parvovirus B19 infection was confirmed

by the detection of anti-*Parvovirus B19 IgM* antibodies through Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Although there was only partial recovery of the hematologic cell lineage in peripheral blood, findings on myelogram 5 days after admission showed normal hematopoietic cell lines. The patient had spontaneous recovery only with supportive treatment.

Keywords: Fever; Purpura; Parvovirus B19, human; Anemia, aplastic; Humans

INTRODUÇÃO

O parvovírus B19 é um eritrovírus, incluído na família *Parvoviridae*, subfamília *Parvovirinae*, detectado pela primeira vez por Yvonne Cossart no sangue de doadores saudáveis adultos na década de 1970,⁽¹⁾ sugerindo que a infecção seria comum e provavelmente adquirida na infância. O vírus é transmitido geralmente por gotículas respiratórias, sendo comum a ocorrência em pessoas que vivem na mesma casa, e há relatos de infecções nosocomiais. Mais raramente, pode ser transmitido por meio de produtos sanguíneos transfundidos.

O parvovírus B19 é um vírus muito pequeno (25nm de diâmetro), constituído por uma cadeia de DNA sem envelope, com elevado tropismo específico para as células precursoras eritropoiéticas, devido à presença nessas células do receptor globosídeo P. A replicação viral ocorre apenas nas células progenitoras eritroides da medula óssea, que expressam tanto o receptor antigénico P como a integrina correceptora $\alpha 5\beta 1$, os quais permitem a entrada do vírus no interior da célula. Como consequência, há inibição da eritropoiese e efeitos citotóxicos.^(2,3) Os indivíduos que não têm o antígeno P são resistentes à infecção pelo parvovírus B19.

O antígeno P também ocorre em megacariócitos, células endoteliais, células sinoviais, células trofoblásticas das vilosidades placentárias, e nas células hepáticas e cardíacas do feto.

O período de incubação da infecção é de 4 a 14 dias, mas pode durar até 21 dias. A maioria das infecções é assintomática ou manifestam só sintomas inespecíficos de infecção viral, podendo ocorrer alguns quadros característicos. Nas crianças, é relativamente comum o eritema infeccioso da chamada quinta doença, frequente em surtos em creches e escolas, manifestando-se como uma doença febril com exantema característico na face, a “bochecha bofetada”. Podem ocorrer quadros de artropatia, erupções papulares purpúricas das mãos e pés (síndrome das luvas e meias) e petequiais, crises aplásicas transitórias a maioria das vezes tão só da série eritroide, mas podendo acompanhar-se de leucopenia e trombocitopenia.

1. Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 18/07/2016 – Data de aceite: 27/07/2016

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Isa Filipa Caçador Agudo

Serviço de Medicina Interna 7.1

Rua da Beneficência, 8

CEP: 1069-166 – Lisboa, Portugal

Tel.: +351916534694 – E-mail: isa.agudo@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Quando ocorre o exantema, ele não é contagioso, porque, nessa altura, a viremia já não persiste. A maioria dos sintomas resulta da formação de imunocomplexos.

Raramente a infecção por parvovírus B19 tem sido referida associada a quadros de encefalopatia, epilepsia, meningite, miocardite, cardiomiopatia dilatada, hepatite autoimune e síndrome hemofagocitária. Os doentes com doenças hematológicas de base podem apresentar quadros de anemia grave aguda. Nas grávidas, a infecção fetal pode ter consequências graves, como a hidrôpsia fetal não imune, morte fetal intrauterina ou aborto.

Os doentes imunodeprimidos podem manifestar anemia crônica por aplasia eritrocitária persistente como resultado da manutenção da infecção por ausência de ocorrência de anticorpos.⁽²⁾ Nestes casos, não ocorrem exantema e artropatia por ausência de formação de imunocomplexos.

Os indivíduos saudáveis podem raramente desenvolver aplasia eritroide pela interrupção da maturação da eritropoiese medular durante 5 a 7 dias acompanhada de exantema e artralgia.

O diagnóstico confirmativo de doença aguda baseia-se na demonstração de presença no soro de anticorpos IgM antiparvovírus B19 ou de DNA B19 nos doentes imunodeprimidos que não produzem anticorpos.

Assim apresenta-se o seguinte relato de caso de aplasia medular transitória em uma mulher jovem, previamente saudável, para chamar atenção para que, na presença de quadro de hipoplasia/aplasia medular em doente com quadro clínico de febre, cefaleias, petéquias e, posteriormente, exantema, seja incluído no diagnóstico diferencial a infecção aguda por parvovírus B19, agente raro, mas implicado nestes quadros como o que relatamos em seguida.

RELATO DE CASO

Mulher de 40 anos, caucasiana, solteira, sem filhos, trabalhava em central telefônica. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro evolução de febre (38,7°C), cefaleia frontal intensa, mialgias e mal-estar geral que já durava 3 dias. Tinha antecedentes de anemia crônica por menorragias abundantes. Da história epidemiológica, apurou-se viagem, com regresso há 15 dias, à Ilha da Madeira (zona onde existe o mosquito *Aedes aegypti*). Na observação no Serviço de Urgência estava febril (39,1°C) e tinha taquicardia (frequência cardíaca de 111bpm), não havendo alterações ao nível da cabeça, pescoço, boca e orofaringe, auscultação cardíaca sem sopros e auscultação pulmonar normal, palpação abdominal sem alterações, sem adenomegalias e com exame neurológico normal. As análises revelaram: anemia microcítica hipocrômica ferropênica com padrão inflamatório (hemoglobina 12,3g/dL – 11,5 a 15,5g/dL; volume globular médio 76,1fL – 78-96fL; hemoglobina globular média 24,9pg – 26 a 33pg; concentração hemoglobina globular média 32,7x10g/L – 31 a 36g/L; sideremia 53µg/dL – 65 a 175µg/dL; transferrina 2,74g/L – 1,74 a 3,64g/L; saturação da transferrina 15,9% – 20-40%; ferritina 366,6ng/mL – 21,81 a 274,66ng/mL; leucopenia: leucócitos 1,50x10⁹/L – 4,5-11,0x10⁹/L, neutrófilos 1,03x10⁹/L – 2,0-8,5x10⁹/L, linfócitos 0,19x10⁹/L – 0,9-3,5x10⁹/L; trombocitopenia: plaquetas 135x10⁹/L –

150-450x10⁹/L; proteína C-reativa aumentada 38,4mg/dL – <5,0mg/dL); glicemia, função hepática, renal e tireoideia normais, sedimento urinário normal, cultura de sangue e de urina negativos).

Admitida na Enfermaria de Medicina Interna para estudo de causalidade da síndrome febril. No primeiro dia, referia cefaleia frontal intensa, sem fotofobia. Mantinha febre (38,8°C) e constatou-se a presença de petéquias no terço inferior das duas pernas (Figura 1). Verificaram-se ligeiro agravamento da anemia (hemoglobina 11,2g/dL) com reticulocitopenia de 10,06x10⁹/L (25 a 100x10⁹/L), e diminuição do número de plaquetas (106x10⁹/L). A avaliação do esfregaço do sangue periférico não demonstrou outras alterações, além da microcitose eritrócitária. Outros exames analíticos: estudo serológico negativo do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) 1 e 2, vírus das hepatites B e C, vírus do dengue e sífilis (*Veneral Disease Research Laboratory* – VDRL), estudo serológico negativo para infecção por *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdorferi* e *Coxiella burnetii*.

Perante o quadro súbito de febre, cefaleia e petéquias, decidiu-se realizar punção lombar, que excluiu o diagnóstico de meningite por *Meningococos*.

Ao segundo dia de admissão ocorreu melhora da febre e da cefaleia, mas apareceu um exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos, dorso e tórax (Figura 2). Análises revelaram agravamento da pancitopenia: hemoglobina 10,7g/dL, leucócitos: 1,00x10⁹/L (neutrófilos 0,37x10⁹/L, linfócitos 0,037x10⁹/L) e plaquetas 90x10⁹/L. Verificava-se, porém, alguma resposta hematológica medular traduzida por aumento do número de reticulócitos (39,0x10⁹/L). A doente permaneceu com hemodinâmica estável, no dia seguinte já com menos febre; as petéquias não alastraram, não se verificando sinais de discrasia hemorrágica. Estava medicada apenas com paracetamol.

Perante o quadro clínico de febre e exantema, sem outros sintomas de doença grave, e de pancitopenia, foi considerada a hipótese de infecção por parvovírus B19, tendo sido positiva a serologia: IgM 27,90 (negativo se <0,9), significando a presença de infecção aguda. Foi realizado mielograma ao quinto dia



Figura 1. Petéquias em ambas as pernas.



Figura 2. Exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos.

de admissão, numa fase em que a doente já começava a sentir melhoria clínica, tendo sido observada celularidade normal da medula óssea.

À alta, no oitavo dia, a doente estava assintomática, sem petéquias e com resolução parcial do exantema, restrito à face interna dos joelhos. Também se encontrava em fase de recuperação hematológica, mantendo apenas anemia ligeira (hemoglobina de 11,4g/dL) e já com um número normal de leucócitos e plaquetas. Na reavaliação em consulta, 1 mês após a alta, o hemograma era completamente normal.

Realizou-se estudo complementar de exclusão de patologias que condicionam maior suscetibilidade de desenvolvimento de crises aplásticas no contexto de infecção por parvovirus B19: eletroforese das hemoglobinas sem frações anómalas; teste de falciformação negativo; níveis de glucose-6-fosfato desidrogenase e de piruvato quinase normais; teste de Coombs negativo, doseamento de haptoglobina normal.

DISCUSSÃO

A infecção por parvovirus B19 apresenta uma fase inicial assintomática, em que o risco de contágio é maior, já que corresponde à fase ativa de replicação viral. A viremia ocorre aproximadamente 5 a 10 dias após a exposição e dura aproximadamente 5 dias. Durante essa fase, os doentes podem estar assintomáticos ou apresentarem sintomas gripais inespecíficos. Posteriormente,

te, nos pacientes imunocompetentes, são produzidos anticorpos antiparvovirus B19 e formam-se imunocomplexos antígeno-anticorpo, podendo apresentar, nesta fase, sinais e sintomas específicos de doença, altura em que desaparece o risco de contágio. A doente foi admitida na fase de seroconversão.

As alterações hematológicas traduzem-se por reticulocitopenia, redução na concentração da hemoglobina, podendo associar-se leucopenia e/ou trombocitopenia. Indivíduos com história prévia de alterações hematológicas, que incluam aumento da destruição eritrocitária (por exemplo: drepanocitose, talassemia e esferocitose hereditária) ou diminuição da produção eritrocitária (por exemplo: anemia ferropénica) podem ter crises aplásticas transitórias e anemia grave.⁽⁴⁾ Na *propositus* apresentada, os níveis de ferro sérico em valores limítrofes, causados por perdas hemáticas significativas de causa ginecológica, podem ter constituído fator de risco contributivo para as manifestações laboratoriais hematológicas da doença.

O período de latência estimado desde a exposição até ao aparecimento do exantema é normalmente de 1 a 2 semanas, podendo estender-se até às 3 semanas.⁽⁵⁾

A duração média da resposta IgM é de 2 a 4,8 meses, enquanto a positividade do B19 DNA geralmente dura de 2 a 4 meses. A duração dos sintomas na maioria dos doentes é menor que 6 meses

Na maioria dos casos, a crise aplástica transitória restringe-se à aplasia pura da série eritrocitária. No entanto, as contagens das outras linhagens celulares podem também ser comprometidas.⁽⁶⁾

Na biópsia da medula, na fase de incubação da doença, pode ser encontrada aplasia grave da linhagem eritroide, surgindo, por vezes, pronormoblastos gigantes com inclusões virais.⁽²⁾

Nos últimos anos, tem sido demonstrada a capacidade do parvovirus B19 afetar a produção de células eritroides, mielóides e plaquetas em indivíduos anteriormente saudáveis.

Na literatura, existem casos de crises aplásticas transitórias tanto em doentes previamente saudáveis como naqueles com anemia ferropénica,⁽⁷⁻¹⁰⁾ como foi o caso desta doente.

Na maioria dos casos, as infecções são habitualmente ligeiras, assintomáticas ou com manifestações de pouca gravidade, restringindo-se a intervenção apenas a tratamento sintomático.

No entanto, a infecção pode estar associada a complicações graves, obrigando a tratamento dirigido, como transfusões de concentrado de eritrócitos, enquanto se aguarda recuperação medular; globulina imune endovenosa nos casos de aplasia eritrocitária crónica.

CONCLUSÃO

O caso clínico exposto chama a atenção para a necessidade de pensar na possibilidade de infecção por parvovirus B19 em situações de aplasia eritrocitária aguda, mesmo em adultos até então clinicamente saudáveis, face ao risco de infecção nosocomial que estes doentes comportam, se admitidos em fase contagiosa da doença. Nossa doente, embora apresentando um quadro clínico agudo, muito provavelmente já não seria infecciosa para outros doentes, mas é importante chamar a atenção para este fato, de modo a obter diagnósticos mais precoces e, no caso

de admissão dos pacientes, procurar isolá-los temporariamente de outros internados, principalmente os imunodeprimidos.

REFERÊNCIAS

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1(7898):72-3.
2. Garcia SO, Pereira J, Sanabani S, Neto WK, Sabino EC. Doenças hematológicas associadas ao eritrovírus. *Rev Bras Hemato Hemoter*. 2009;31(4):285-90.
3. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha 5 β 1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of β 1 integrin for viral entry. *Blood*. 2003;102(12):3927-33.
4. Wildig J, Michon P, Siba P, Mellombo M, Ura A, Mueller I, et al. Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. *J Infect Dis*. 2006;194(2):146-53.
5. Anderson LJ. Role of Parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(8):711-8.
6. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350(6):586-97.
7. Birlutiu V, Birlutiu M. Transient aplastic crisis in the evolution of acute Parvovirus B19 infection in a patient with iron-deficiency anemia: a case report. *AMT [Internet]*. 2015 [cited 2016 Jun 21];20(1):69-71. Available from: <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2015/Nr1-en/Birlutiu.pdf>
8. Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, Kurata T, Nigami H, Harigaya H, et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol*. 1999;78(2):83-6.
9. Rajput R, Sehgal A, Jain D, Sen R, Gupta A. Acute parvovirus b19 infection leading to severe aplastic anemia in a previously healthy adult female Indian. *J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(2):123-6.
10. Yetgin S, Çetin M, Özyürek E, Aslan D, Uçkan D. Parvovirus B19 infection associated with severe aplastic anemia in an immunocompetent patient. *Pediatric Hematol Oncol*. 2004;21(3):223-6.

Doença de Castleman: relato de caso

Castleman's disease: case report

Julianne Seffair Caprio¹, Rodrigo de Souza Leitão², Maria de Nazaré dos Santos Simão³

Recebido da Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

RESUMO

A doença de Castleman é um distúrbio linfoproliferativo raro. Há três tipos histológicos: hialino-vascular (mais comum), variante de células plasmáticas e forma mista. A forma hialino-vascular é caracterizada tipicamente por apresentar uma evolução clínica benigna e localizada, sem sintomas constitucionais. É geralmente tratada com cirurgia e/ou radioterapia. A doença multicêntrica apresenta sintomas sistêmicos. Ainda não há um consenso sobre qual a melhor abordagem terapêutica. Reportamos o caso da doença em um homem de 47 anos com diagnóstico de doença de Castleman variante hialino-vascular e anemia hemolítica autoimune associada, com presença de CD-20, CD-10, CD3 e Ki67 positivos. Foi tratado com protocolo quimioterápico esquema CHOP e corticoterapia com prednisona, evoluindo com melhora do quadro.

Descritores: Hiperplasia do linfonodo gigante; Diagnóstico diferencial; Transtornos linfoproliferativos; Imuno-histoquímica; Relatos de casos

ABSTRACT

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disorder. There are three histological types: hyaline-vascular (most common), plasma cell variant, and mixed form. The hyaline-vascular form is typically characterized by a benign and localized clinical course without constitutional symptoms. It is usually treated with surgery and/or radiotherapy. The multicentric disease has systemic symptoms. There is still no consensus on the best therapy approach. We report a case of the disease in a 47-year-old man diagnosed with hyaline-vascular variant of Castleman's

disease, and associated Autoimmune Hemolytic Anemia, with the presence of CD20-positive, CD10-positive, CD3-positive and Ki67-positive cells. He was treated with chemotherapy protocol of CHOP regimen and corticotherapy with Prednisone, and evolved with improvement.

Keywords: Giant lymph node hyperplasia; Diagnosis, differential; Lymphoproliferative disorders; Immunohistochemistry; Case reports

INTRODUÇÃO

A doença de Castleman (DC), também conhecida como hiperplasia angiofolicular linfoide ou hiperplasia gigante dos linfonodos,⁽¹⁾ é uma desordem linfoproliferativa não neoplásica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação maciça do tecido linfoide.⁽²⁾

De acordo com o tipo histológico, podemos classificar a DC em três variantes: hialino-vascular unicêntrica (VHU), que corresponde a 72%; células plasmáticas unicêntricas (CPU), 18%; e células plasmáticas multicêntricas (CPM); 10%. As manifestações clínicas variam de acordo com o tipo histológico predominante. A forma VHU normalmente é assintomática, sendo descoberta na maioria das vezes em exames de rotina; geralmente ocorre em pessoas jovens, saudáveis, com 70% dos casos ocorrendo antes dos 30 anos, não havendo predominância de sexo. Nas formas CPU e CPM, a maioria dos pacientes apresenta sintomas constitucionais, como febre, perda de peso, velocidade de hemossedimentação (VSH) elevada e anemia, sendo que, na variante CPM, parece existir certa preferência pelo sexo masculino. Os sintomas são bem mais exuberantes e ocorre acometimento ganglionar múltiplo.⁽³⁾ O objetivo deste relato é descrever um paciente com DC associada à anemia hemolítica autoimune (AHA), e discutir aspectos clínicos e terapêuticos.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, pardo, 47 anos, natural de Benjamin Constant (AM), foi admitido na Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas para investigação diagnóstica de quadro clínico que iniciou há 1 ano e 9 meses, de dor em membros inferiores, dor abdominal em flanco direito de forte intensidade (7/10) que irradiava para o dorso e melhorava ao uso de analgésicos, náuseas, perda ponderal de 10kg em 3 meses, picos hipertensivos e febris intermitentes, e aparecimento de adenomegalias em região cervical superficial lateral à direita e supraclavicular direita.

1. Fundação Hospital Adriano Jorge, Manaus, AM, Brasil.

2. Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

Data de submissão: 30/12/15 – Data de aceite: 15/08/16

Conflito de interesses: não há.

Fonte de financiamento: dos autores.

Endereço para correspondência:

Julianne Seffair Caprio

Fundação Hospital Adriano Jorge

Avenida Carvalho Leal, 1.778

CEP: 69065-001 – Manaus, AM, Brasil

Tel.: (92) 98113-6476 – E-mail: julianne-caprio@hotmail.com

Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, hipocorado (++++/4+), icterico (++/4+), acianótico. Apresentava peso corporal de 60kg e altura de 1,60m, Pressão arterial de 162x93mmHg, frequência cardíaca de 106bpm e temperatura axilar de 36,6°C; presença de linfonodos em região cervical superficial lateral à direita e supraclavicular direita, medindo aproximadamente 2cm, de contornos regulares, consistência fibroelástica, móveis, indolores a palpação. Presença de hérnia inguinal à direita. À semiologia do abdome, apresentou fígado palpável a 3cm do rebordo costal e esplenomegalia a 4cm da flexura esplênica. Extremidades: panturrilhas livres, pulsos cheios, sem edemas.

A investigação laboratorial revelou função renal e hepática sem alterações. Ao hemograma: hemoglobina de 6,5g/dL, hematócrito 20,2%, leucócitos 17.790mm³, segmentados 64,9%, 25,3% de linfócitos, 5,8% de monócitos, 2,1% de eosinófilos, 0,5% de basófilos, plaquetas de 710.000mm³ a velocidade de hemossedimentação de 28mm, albumina 3,52g/dL, reticulócitos 18,9%, glicose 122mg/dL. Sorologias hepatite B e C, HIV, mononucleose, VRDL, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr foram negativas.

Radiografia e tomografia computadorizada de tórax foram realizadas para investigação de massas em mediastino. Os exames não evidenciaram acometimento mediastinal pela doença.

Tomografia de abdome superior evidenciou fígado e baço com dimensões aumentadas, porém com densidades homogê-

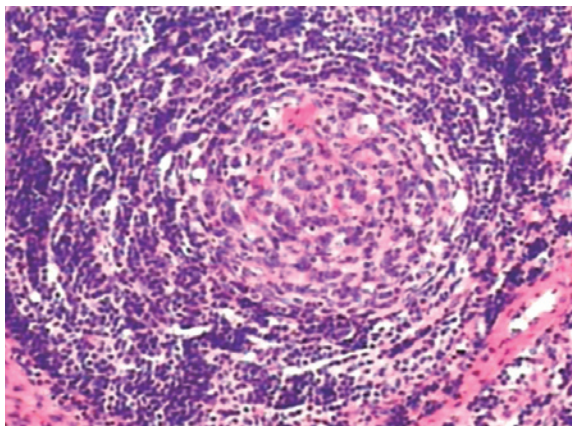


Figura 1. Finas camadas de linfócitos na periferia de centro germinativo (aspecto de “casca de cebola”).

neas. Pequenos cálculos calcínicos não obstrutivos bilaterais, menores que 3mm, nos grupos calcínicos inferior média à direita e inferior à esquerda. Não se observaram linfonodomegalias retroperitoneais ou pélvicas. Como achado adicional, verificou-se pequeno derrame pleural bilateral.

Foi realizada biópsia linfonodal cervical direita, e o exame histopatológico evidenciou arquitetura geral preservada, com atrofia dos centros germinativos e proeminência da zona do manto, que se apresenta disposta concêntrica ao redor dos centros germinativos (tipo casca de cebola) (Figura 1). Há áreas de fibrose e presença de plasmócitos. O estudo imuno-histoquímico confirmou a presença e a distribuição normal de linfócitos B e T no linfonodo (Quadro 1). Os achados levantam a hipótese de DC, variante hialino-vascular.

Foi instituído tratamento com esquema quimioterápico CHOP, com dosagens definidas pela superfície corpórea do paciente: ciclofosfamida 1.240mg, doxorubicina 83mg e vincristina 2mg, administradas por via endovenosa em dose única. Prednisona 160mg/dia por 5 dias e depois reduzida para 120mg/dia, com programação de realização de seis ciclos do esquema CHOP. Paciente evoluiu com reduções persistentes da hemoglobina e hematócrito durante a internação. Recebeu quatro bolsas de concentrados de hemácias lavadas.

DISCUSSÃO

Na forma localizada ou unicêntrica, cerca de 90% dos casos são do tipo hialino-vascular, caracterizado pela presença de folículos linfoides com centros germinativos proeminentes contendo proliferação vascular e vasos hialinizados, tal como foi observado neste paciente. Quando a DC se apresenta de forma sistêmica ou multicêntrica, a análise histológica revela, na maioria dos casos, a variante plasmocitária, contendo proliferação difusa de plasmócitos em tecidos interfoliculares, sem a presença de alterações hialino-vasculares. Quando essas alterações são encontradas de forma concomitante à proliferação de plasmócitos, a DC passa a ser classificada como de forma mista ou intermediária.⁽⁴⁾

As manifestações clínicas da DC variam desde formas assintomáticas ou com discreta linfadenopatia localizada, até formas recorrentes de linfadenopatia generalizada, com sintomas sistêmicos severos.⁽⁵⁾ Na forma unicêntrica, ocorre linfadenomegalia, localizada geralmente no mediastino ou abdômen, mas também pode se apresentar como um nódulo pulmonar ou em

Quadro 1. Confirmação pela imuno-histoquímica da presença e da distribuição normal de linfócitos B e T no linfonodo, bem como da negatividade dos centros germinativos para BCL2

Anticorpos	Clone	Resultados
CD10 - antígeno comum de leucemia linfóide aguda (CALLA)	56C6	Positivo em células centrofoliculares
CD20 - antígeno de linfócitos B	L26	Positivo em linfócitos B
CD3 - receptor de linfócitos T (cadeia epsilon)	Polyclonal	Positivo em linfócitos T
CD30 - antígeno Ki-1	CON6D/C2	Negativo
Proteína antiapoptótica bcl-2	124	Negativo em centros germinativos
Ki- 67 (antígeno de proliferação celular)	MIB1	Positivo em centros germinativos

locais como pelve, axila e pescoço.^(1,6) Os sintomas podem ser decorrentes do efeito compressivo da lesão, ou a DC pode ser um achado incidental em exames de imagem de pacientes assintomáticos.⁽⁷⁾ Neste paciente, a DC se manifestou como forma variante-vascular associada a sintomas sistêmicos e à AHAI.

A AHAI é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial.⁽⁸⁾ A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHAI a quente, os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37°C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Na AHAI a frio, os autoanticorpos “frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4 e 18°C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea e, ao sistema complemento ser ativado, ocorre a hemólise.⁽⁹⁾ Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem.⁽¹⁰⁾ A AHAI também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHAI idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHAI secundária. No caso em questão, o paciente apresenta AHAI secundária.

Do ponto de vista radiológico e clínico, a DC é indistinguível do linfoma. Tem aspecto radiológico e cirúrgico semelhante a outras doenças, incluindo várias neoplasias, hiperplasia linfonodal reativa, infecção pelo HIV, doenças autoimunes (como artrite reumatoide e síndrome de Sjögren), doenças inflamatórias (como tuberculose e sarcoidose).^(11,12) O diagnóstico definitivo é dado por biópsia. Alguns timomas e linfomas têm aspecto semelhante à DC no anatomopatológico, sendo necessário estudo imuno-histoquímico para a confirmação do diagnóstico nestes casos.⁽¹³⁾

Com relação à DC unicêntrica, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, e pacientes com contraindicação à cirurgia podem optar por radioterapia.⁽¹⁴⁾ Vasef et al.,⁽¹⁴⁾ no entanto, observaram o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin no seguimento de um paciente operado para retirada de massa diagnosticada como DC localizada. Na DC multicêntrica, não há tratamento específico definido e pode-se optar por utilizar corticoides; em caso de falha terapêutica, iniciar quimioterapia com vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina.

No caso em questão, foi feito tratamento com prednisona associado aos seguintes quimioterápicos: ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina. Apesar de a escolha de tratamento, neste caso relatado, ter sido cirúrgica, por ser da variante VHU, ou radioterápica, optou-se por iniciar esquema quimioterápico protocolo CHOP, pois o paciente tinha sinais e sintomas exuberantes, apresentava anemia com necessidades transfusionais regulares, perda ponderal e picos febris intermitentes, com estado geral comprometido, devido a todas essas intercorrências. Por-

tanto, o corpo clínico decidiu iniciar o esquema quimioterápico. Atualmente, o paciente está em acompanhamento no Ambulatório da Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas e evolui com melhora do quadro.

CONCLUSÃO

Embora rara, a doença de Castleman deve ser sempre incluída em nossos diagnósticos diferenciais de linfonodomegalias, na prática médica diária. Vale ressaltar que o diagnóstico clínico e anatomopatológico são muitas vezes difíceis e inconclusivos com relação a doença de Castleman, sendo necessária a realização de imuno-histoquímica. O paciente apresentava diagnóstico de doença de Castleman com anemia hemolítica secundária concomitante e com necessidade de corticoterapia prolongada, merecendo um manuseio diferencial e, portanto, tratamento agressivo com esquema quimioterápico.

REFERÊNCIAS

1. Yeh CM, Chou CM, Wong LC. Castleman's disease mimicking intrapulmonary malignancy. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):e6-7.
2. McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NE, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology*. 1998;209(1):221-8.
3. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*. 2005;129(1):3-17.
4. Yamashita T, Mattos AC, Ferreira MC. Doença de Castleman: hiperplasia com aspectos de neoplasia. *Rev Cienc Med (Campinas)*. 2006;15(2):173-7.
5. Pinheiro VG, Fernandes GH, Cezar LC, Alves N de A, de Menezes DB. Castleman's disease accompanied by pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):626-30.
6. Krawczun GA, Garcia C de M, Ito K, Ferreira Filho OF, Thomson JC. Castleman's disease or angiofollicular hyperplasia as a solitary pulmonary nodule: case report. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):226-8.
7. Mendonça C, Rios E, Reis C, Santos A, Silva PS. Doença de Castleman - a propósito de um caso clínico. *Rev Soc Port Med Interna*. 2008;15(4):249-53.
8. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1992;29(1):3-12.
9. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007;138(4):422-9.
10. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 76;13(4):251-65.
11. Muhsein KA, Liew NC, Shaker AR, Shahrin IA. Localized Castleman's disease presenting as a vascular right iliac fossa mass. *Asian J Surg*. 2004;27(1):54-7.
12. Erkan N, Yildirim M, Selek E, Sayhan S. Peripancreatic Castleman disease. *JOP*. 2004;5(6):491-4.
13. Gidvani VK, Tyree MM, Bhowmick SK. Castleman's disease: atypical manifestation in an 11-year-old girl. *South Med J*. 2001;94(2):250-3.
14. Vasef M, Katzin WE, Mendelsohn G, Reidman M. Report of a case of localized Castleman's disease with progression to malignant lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1992;98(6):933-6.

Plasmodium vivax: causa de malária grave

Plasmodium vivax: a cause of severe malaria

Thais Keiko Siroma¹, Eduardo Cal Ferrari¹, Rosângela Silva Rigo²

Recebido da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

RESUMO

O presente estudo é um relato de caso de malária por *Plasmodium vivax* em paciente internado no Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul. O objetivo do trabalho foi ressaltar a existência de casos de malária grave provocada por esta espécie do protozoário, visto que a epidemiologia envolvendo *P. vivax* e suas complicações clínicas severas não é grande, e os relatos não são frequentes na literatura. A doença foi caracterizada por febre contínua, icterícia, hemorragia alveolar e insuficiência renal aguda, sendo que o paciente evoluiu com insuficiência renal, pneumonia associada à ventilação mecânica e meningite bacteriana durante período de internação, com boa resposta ao tratamento. A importância do caso relatado reside na constatação de que a intervenção rápida, mesmo na forma grave da doença, promove a recuperação satisfatória do indivíduo acometido por essa patologia.

Descritores: *Plasmodium vivax*; Malária; Doença aguda; Febre; Humanos; Relato de casos

ABSTRACT

This study is a case report of *Plasmodium vivax* malaria in a patient admitted to the University Hospital of Mato Grosso do Sul. The aim of the work was to highlight the existence of cases of severe malaria caused by this species of the parasite, as the epidemiology involving *P. vivax* and severe clinical complications is not wide, and the reports are not frequent in the literature. The disease was characterized by continuous fever, jaundice, alveolar hemorrhage and acute renal failure, with the patient developing renal failure, ventilator-associated pneumonia, and bacterial meningitis during hospital stay, with good response to treatment. The importance of the case lies in the realization

that rapid intervention, even in the severe form of the disease, promotes safe recovery of the individual affected by this disease.

Keywords: *Plasmodium vivax*; Malaria; Acute disease; Fever; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, sendo seu agente etiológico um protozoário do gênero *Plasmodium*. No Brasil, são encontradas as espécies *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*. As outras espécies que causam malária humana são *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi*.⁽¹⁾

Na epidemiologia brasileira, conforme a Organização Mundial da Saúde apontou em 2010, o número absoluto de casos no ano de 2008 foi superior a 300 mil pacientes em todo país; destes, 99,9% dos casos se concentraram na Amazônia Legal,⁽²⁾ que engloba os Estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhá, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, sendo uma doença de notificação obrigatória.^(3,4)

Em 2011, constatou-se uma redução de 40% na incidência da doença no país, com queda das internações.⁽⁵⁾ *P. vivax* é a espécie que causa quase 90% dos casos, porém a doença provocada por *P. falciparum* é sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença.⁽²⁾

A malária é transmitida pela picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*, infectadas com protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo que, dentre esses insetos, o mais importante é o da espécie *Anopheles darlingi*. Seus habitats preferenciais são águas limpas, quentes, sombreadas e de baixo fluxo. O início da infecção se dá pela inoculação dos parasitas (esporozoítos) na pele; após a picada do vetor, esses parasitas invadem os hepatócitos, nos quais se multiplicam e dão origem a milhares de novos parasitos (merozoítos), que rompem os hepatócitos atingindo a circulação sanguínea e invadindo as hemácias, dando início à segunda fase do ciclo, chamada de esquizogonia sanguínea, quando, então, surgem os sintomas.⁽²⁾

O tempo para o desenvolvimento do parasito nas células do fígado é de aproximadamente 1 semana para *P. falciparum* e *P. vivax*, e de cerca de 2 semanas para o *P. malariae*.⁽²⁾

Nas infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns parasitos se desenvolvem rapidamente, enquanto outros ficam em estado de latência no hepatócito, recebendo a denominação de hipnozoítos, que são os responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, geralmente dentro de 6 meses.⁽²⁾ No ciclo eritrocitário, os merozoítos forma-

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Data de submissão: 08/05/2016 – Data de aceite: 09/05/2016
Conflitos de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Thais Keiko Siroma
Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Avenida Senador Filinto Muller, 355 – Vila Ipiranga
CEP: 79080-190 – Campo Grande, MS, Brasil
Fone: (67) 3345-3000 – E-mail: thais.siroma@hotmail.com

dos rompem a hemácia e invadem outras, com ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária, que acontecem a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*.^(2,6)

Após alguns ciclos de merozoítos nas hemácias, ocorre a diferenciação em formas sexuadas, sendo os macrogametas femininos e os microgametas masculino. No interior das hemácias, não há divisão dos gametócitos, sendo estes ingeridos pelos insetos vetores, nos quais irão fecundar-se e originar um novo ciclo sexuado do parasito.⁽²⁾

A malária possui um período de incubação que varia de 7 a 14 dias, porém, em casos especiais de *P. vivax* e *P. malariae*, podem chegar a vários meses.⁽²⁾

Essa afecção faz parte de um conjunto de doenças febris agudas, cujos diagnósticos diferenciais são a dengue, a febre amarela, a leptospirose, a febre tifoide, entre outras. Por possuir sinais e sintomas inespecíficos, o diagnóstico nem sempre é precoce, o que aumenta a letalidade e gravidade da patologia.⁽²⁾

Os sintomas comuns da crise aguda são paroxismos: calafrios, febre (maior ou igual a 40°C) e sudorese, de 6 a 12 horas de duração, associados a cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos. O quadro pode variar de leve, moderado ou grave, dependendo da quantidade de parasitos circulantes, do tempo da doença, da espécie e da imunidade adquirida pelo paciente.^(2,6)

Durante a manifestação clínica da malária grave, encontram-se alterações laboratoriais e clínicas variáveis, com distúrbios em diferentes órgãos e sistemas orgânicos, sendo estes: o acometimento do sistema nervoso central, a anemia grave, a insuficiência renal, a disfunção pulmonar, o choque, a coagulação intravascular disseminada, a hipoglicemia, a acidose metabólica e a disfunção hepática.^(6,7)

O sistema nervoso central é acometido de 0,01 a 16% dos infectados, manifestando-se de forma progressiva, com cefaleia, alterações de comportamento, desorientação, convulsões e coma, sendo a principal causa de óbito, com uma letalidade de 10 a 50%.⁽³⁾

A anemia grave, definida por hematócrito menor que 15% ou concentração de hemoglobina inferior a 5g/dL, é uma manifestação frequente e precoce, pela destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoese e perda sanguínea.⁽³⁾

A insuficiência renal ocorre geralmente devido a alterações tubulares causadas pelo efeito microembólico e pela ativação endotelial mediada por liberação de citocinas inflamatórias, causando vasoconstrição. Manifesta-se desde um acometimento de pequena monta até necrose tubular aguda e insuficiência renal aguda frequentemente oligúrica.⁽³⁾

O comprometimento pulmonar ocorre em 3 a 10% das infecções, com letalidade de aproximadamente 70%, sendo sua primeira manifestação o aumento da frequência respiratória acompanhada de alterações radiográficas, podendo evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo.⁽³⁾

O comprometimento hemodinâmico do paciente é caracterizado pela pressão arterial sistólica menor que 90mmHg na posição supina em indivíduos adultos, geralmente associado a edema pulmonar, acidose metabólica, sepse e/ou hemorragia maciça.^(3,8)

A infecção está associada a um estado pró-coagulante levando à coagulação intravascular disseminada, sendo incomum a ocorrência de eventos hemorrágicos.⁽³⁾

Devido a fatores derivados do *Plasmodium*, ocorre estimulação das células pancreáticas, com hiperinsulinemia, aumentando a ocorrência de hipoglicemia nos casos de malária grave, que podem levar a convulsões e coma.⁽³⁾ Devido às várias alterações hemodinâmicas causadas pela infecção grave, como hipotensão, anemia, hipóxia tecidual, aumento da demanda nutricional pelos eritrócitos, febre e aumento das citocinas, dentre outras, encontra-se a acidose metabólica, que se manifesta clinicamente com hiperventilação (respiração de Kussmaul) na tentativa de compensação da acidose metabólica.⁽³⁾

O comprometimento hepático é comum na malária grave, sendo a principal manifestação a icterícia com hiperbilirrubinemia direta e discreta elevação do nível sérico das transaminases hepáticas. Em alguns casos, existe alteração da função hepática, levando à insuficiência hepática aguda.⁽³⁾

O diagnóstico precoce com início do tratamento oportuno e adequado é preconizado pelo Ministério da Saúde, pois alguns estudos apontaram que o atraso no diagnóstico é um fator de agravamento da doença. Como regra geral, deve-se sempre considerar como portador de malária todo indivíduo com quadro febril e história de deslocamento para regiões endêmicas ou relatos de hemotransfusão, transplante de órgãos ou acidente com perfurocortantes.⁽³⁾

O diagnóstico laboratorial da malária é baseado na gota espessa, nos testes rápidos ou no uso da reação em cadeia da polimerase (PCR).⁽⁹⁾

A gota espessa é o exame padrão-ouro, no qual o *Plasmodium* é visualizado microscopicamente após coloração pela técnica de Giemsa ou de Walker. Essa técnica possui alta sensibilidade, porém necessita de profissionais treinados, e permite avaliar o grau de parasitemia, predizendo a gravidade e também como acompanhamento após início da terapêutica.⁽³⁾

O PCR, método de detecção de DNA de *Plasmodium* circulante, vem sendo mais usado nos últimos anos, por apresentar alta sensibilidade. Conforme essa técnica, pode-se distinguir a espécie, mas ainda há o alto custo para ser usado de rotina em áreas endêmicas, permanecendo restrita a centros de pesquisa.^(3,6)

O teste rápido imunocromatográfico detecta os antígenos dos parasitas por meio de anticorpos monoclonais, é fácil de ser utilizado e permite o diagnóstico rápido em cerca de 15 a 20 minutos, mas não distingue as espécies, não mede os níveis de parasitemia e possui custo mais elevado que o método da gota espessa.⁽²⁾

Os exames complementares que devem ser solicitados na investigação inicial são o hemograma, que pode apresentar anemia, e o leucograma variado. Outros exames são alterados à medida que aumenta o comprometimento sistêmico, podendo ser encontradas alterações da função renal e hepática, com alargamento do tempo de ativação da protrombina, hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina indireta e hipoalbuminemia em casos mais graves, além de aumento das transaminases não mais do que cinco a dez vezes do limite superior. No exame de urina, observa-se hemoglobinúria e alterações indiretas do acometimento renal (cilindros hialinos ou granulados). Nos casos de malária pulmo-

nar, a radiografia de tórax pode contar com infiltrado alveolar. A análise do liquor deve ser feita apenas em caso de síndrome neurológica.⁽⁸⁾

O Ministério da Saúde, por meio da política nacional de tratamento da malária, disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos em todo o território nacional.⁽²⁾

O objetivo do tratamento da malária é combater todas as fases do ciclo de evolução do parasita, que pode ser dividido em: interrupção da esquizogonia sanguínea, fase em que surgem as manifestações clínicas da infecção; erradicação das formas latentes do parasito no ciclo tecidual, os hipnozoítos das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando as recidivas; impedimento dos gametócitos, forma sexuadas dos parasitas responsáveis pela transmissão da doença.⁽²⁾

Para decidir o tratamento a ser escolhido, deve-se levar em consideração a espécie de plasmódio infectante, a idade do paciente, os relatos de exposição anterior à infecção, a associação de comorbidades ou gestação, e a gravidade da doença.^(2,6)

As medicações disponíveis para tratamento da malária são cloroquina; primaquina; quinina; doxiciclina; mefloquina; artemisinina e seus derivados (artesunato, artemeter e diidroartemisinina); clindamicina; tetraciclina; amodiaquina e halofantrina. Os esquemas recomendados de primeira escolha para malária não complicada são com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto), ou cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo).^(2,3,6)

Todos os pacientes com exame positivo para malária e sinais ou sintomas que indicam gravidade da doença devem ser considerados portadores de malária grave e complicada, necessitando de atendimento, preferencialmente em uma unidade hospitalar, sendo os medicamentos de escolha os antimaláricos potentes e de ação rápida, associados a medidas de suporte de vida ao paciente. Os esquemas recomendados são artesunato ou artemeter ou quinina associados à clindamicina.^(2,3,6)

Existem algumas medidas de prevenção para reduzir os riscos de adquirir a malária, sendo elas: proteção contra a picada do mosquito e quimioprofilaxia. Esta pode ser feita com o uso de drogas antimaláricas (doxiciclina, mefloquina, atovaquona/proguanil e cloroquina) em dose subterapêutica com a finalidade de reduzir formas graves e óbito devido à infecção pelo *Plasmodium sp*; entretanto a cobertura profilática para *P. vivax* é baixa, excepcionalmente recomendada para viajantes de regiões de alto risco de transmissões de *P. falciparum* na Amazônia legal.^(2,3,6)

RELATO DO CASO

Paciente AGS, 38 anos, sexo masculino, casado, pardo, católico, caminhoneiro, natural e procedente de Cacoal (RO), tem queixa de dor no corpo e febre, há 7 dias.

Relata que, no dia 16 de julho de 2015, iniciou quadro de mialgia intensa, associada à dor abdominal tipo aperto, difusa, de forte intensidade, com náuseas e vômitos de conteúdo alimentar, febre aferida de 40°C e cefaleia holocraniana, tipo aperto, de moderada intensidade, sem irradiação. Fez uso de medicamento sintomático (dipirona) por 3 dias, sem melhora do quadro, tendo procurado auxílio médico no dia 20 de julho de 2015

no Hospital de Nova Alvorada do Sul (MS). Nesse mesmo dia, apresentava persistência do quadro de dor abdominal, vômitos, cefaleia, febre e mialgia generalizada, associada agora com icterícia, tendo sido iniciado tratamento com medicamentos sintomáticos, sem melhora, e solicitada vaga via Central de Regulação para tratamento especializado. No dia 23 de julho de 2015, esse paciente foi admitido no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul - HU), com os mesmos sintomas referidos acima, além de quadro associado de hematemese.

Negava outros sintomas relacionados aos sistemas neurológico, cardiovascular, respiratório, digestório ou endocrinológico. Negava comorbidades; uso de medicações contínuas; alergias; internações prévias; transfusões sanguíneas. Carteira de vacinação estava atualizada. Pai e mãe sem comorbidades; dois filhos sem comorbidades.

Negava tabagismo e etilismo. Referia sono regular e reparador. Morava em casa de alvenaria.

Ao exame físico de entrada, sinais vitais: pressão arterial de 110x80mmHg, frequência cardíaca de 78bpm, frequência respiratória de 34ipm, temperatura de axilar 37,3°C, saturação de 89% em ar ambiente; regular estado geral, bom estado nutricional; orientado no tempo e espaço, hidratado, corado, icterício 2+/4+, palidez cutânea, acianótico, febril. Exame pulmonar indicativo de murmúrio vesicular fisiológico, reduzido em hemitórax esquerdo, com estertores crepitantes em um terço inferior esquerdo, taquipneico. Exame cardíaco: bulhas normofonéticas e normorrítmicas em dois tempos, sem sopros. Sem turgência jugular. Abdômen com ruídos hidroaéreos presentes e diminuídos, globoso, resistente à palpação, com defesa voluntária, doloroso à percussão e à palpação difusa. O exame das extremidades mostrou pulsos cheios e simétricos, sem edemas e mobilidade preservada dos membros. Sem empastamento de panturrilhas. Exame neurológico indicando Glasgow 15, pupilas isocóricas e fotorreagentes, sem sinais meníngeos, força muscular grau V de membros, sem parestesia, motricidade ocular extrínseca preservada, boa fala, coerente em suas observações, marcha normal, Romberg negativo.

Após a realização de exames complementares, foi realizado o diagnóstico por meio da gota espessa (23 de julho de 2015), presença de trofozoítos, esquizontes e gametócitos sugestivo de malária por *P. vivax*, com complicação, com tratamento iniciado com artesunato (por 7 dias) e clindamicina. Evoluiu com insuficiência respiratória aguda associada à hemorragia alveolar, sendo submetido à intubação orotraqueal no dia 24 de julho de 2015 e encaminhado para o Centro de Terapia Intensiva (CTI) no dia 25 de julho de 2015, onde permaneceu até 3 de setembro de 2015. Durante o período de internação na unidade de terapia intensiva, paciente evoluiu com insuficiência renal aguda, sendo necessário início da terapia de substituição renal, hemodiálise (entre os dias 26 de julho de 2015 a 30 de agosto de 2015) e tratamento para pneumonia associada à ventilação mecânica e meningite bacteriana, tendo feito uso de tazocin, meropenem, teicoplanina, amicacina, colistina e linezolida.

Paciente recebeu alta do CTI no dia 3 de setembro de 2015, com Glasgow de 15, estável hemodinamicamente, com término

de tratamento para pneumonia associado à ventilação mecânica com melhora da função renal, sem necessidade de hemodiálise. Porém, ainda com neuropatia do doente crítico, sendo encaminhado para o Hospital São Julião no dia 10 de setembro de 2015, considerado centro reabilitador de referência no nosso Estado.

Os resultados de exames realizados durante a internação do paciente foram os seguintes: eletrocardiograma, realizado no dia 23 de julho de 2015, com taquicardia sinusal e dentro dos limites da normalidade; ultrassonografia abdominal total, realizada no dia 24 de julho de 2015, com fígado com dimensões aumentadas e parênquima difusamente heterogêneo, alterações hepáticas focais compatíveis com hemangiomas, esplenomegalia, espessamento das paredes da vesícula biliar e das vias biliares intra-hepáticas, que, a depender da correlação clínica, podia ser relacionado a processos inflamatórios sistêmicos e derrame pleural bilateral; tomografia de crânio, realizada no dia 6 de agosto

de 2015, com sulcos corticais preservados, cisternas basais e silvianas anatômicas; sistema ventricular normal; pineal e plexos coroides em posição normal; sem desvios da linha mediana; com tomografia computadorizada crânio encefálica normal; exame de líquor por punção, realizado no dia 8 de agosto de 2015, sem alterações; endoscopia digestiva alta, realizada no dia 8 de agosto de 2015, registrando pangastrite erosiva plana moderada e hemorrágica; ecocardiografia transesofágica, realizada no dia 10 de agosto de 2015, com estudo Doppler cardiográfico demonstrando fluxos transvalvares e intracavitários normais, septo interatrial íntegro, ausência de trombos e/ou vegetações intracavitários, aorta torácica sem alteração, dentro dos limites da normalidade; pesquisa de hematozoários por gota espessa do dia 23 de julho de 2015 indicando presença de trofozoítos, esquizontes e gametócitos; pesquisa de hematozoários por gota espessa dos dias 2 e 8 de agosto 2015 negativas. Os demais resultados estão apresentados nas tabelas 1 e 2 e figuras 1 e 2.

Tabela 1. Resultados de exames laboratoriais do paciente em estudo, realizados no dia 23 de julho de 2015

Exame	Resultado	Valor de referência	Exame	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina	13,4g/dL	13,5-17g/dL	Creatinina	0,98mg/dL	05-1,2mg/dL
Hematócrito	40,9%	41-53%	TGO	58U/L	até 40U/L
VCM	85fL	80-100 fL	TGP	125U/L	até 41U/L
HCM	27,9pg	26-34pg	FA	167U/L	40-129U/L
Leucócitos	6.530mm ³	4.500-11.000mm ³	GGT	181U/L	12-73U/L
Neutrófilos	88%	40-80%	Proteínas totais	5,5g/dL	6-8g/dL
Bastões	65%	5-11%	Albumina	2,38g/dL	3,5-5,5g/dL
Segmentados	23%	36-66%	Globulina	3,1g/dL	1,4-3,2g/dL
Linfócitos	6%	22-44%	A/G	0,77	1,4-2,2
Eosinófilos	0%	1-8%	Bilirrubina totais	8,94mg/dL	até 1mg/dL
Plaquetas	16.000mm ³	150.000-450.000mm ³	Bilirrubina direta	8,06mg/dL	até 0,7mg/dL
Sódio	143mEq/L	135-145mEq/L	Bilirrubina indireta	0,8mg/dL	até 0,3mg/dL
Potássio	3,7mEq/L	3,5-5,0mEq/L	LDH	395U/L	0-25UL
Cálcio	7,6mEq/L	8,6-10,2mg/dL	Reticulócitos	0,8%	0,5-2%
Magnésio	1,8mEq/L	1,7-2,6mg/dL	PCR	116mg/dL	0-5mg/dL
Fósforo	1,3mEq/L	2,3-4,2mg/dL	VHS	6mm	até 15mm
Ureia	66,1mg/dL	10-50mg/dL	Ureia	66,1mg/dL	10-50mg/dL
TTPa	30,1 seg	24-45 seg	TAP	1,15 RNI	1,0-1,2 RNI
Exame	Resultado				
Hemocultura	Negativa				
Hepatite B	Negativo				
Hepatite C	Negativo				
HIV	Negativo				
Gota espessa	presença de trofozoítos, esquizontes e gametócitos				
EAS	pH6; densidade 1,015; bilirrubina +; leucócitos 5p/c; hemácia 1p/c; bactérias e nitrito ausente				
Gasometria arterial	pH 7,39; pressão parcial de oxigênio 91; saturação de oxigênio 97,2%; pressão parcial de dióxido de carbono 28; bicarbonato 16,5; base excess-6,8; lactato 4,1				

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamil-transferase; A/G: relação albumina/globulina; LDH: desidrogenase láctica; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; TAP: tempo de ativação da protrombina.

Tabela 2. Resultado de exames laboratoriais seriados

09 de agosto 2015	27 de agosto de 2015	09 de setembro 2015
Hemoglobina: 8,0g/dL (13,5-17g/dL)	Hemoglobina: 7,9g/dL	Hemoglobina: 8,4g/dL
Hematócrito: 23,1% (41-53%)	Hematócrito: 23%	Hematócrito: 24,6%
Leucócitos: 48.990mm ³ (4500-11.000mm ³)	Leucócitos: 14.850mm ³	Leucócitos: 12.930mm ³
Metamielócitos: 1% (0%)	Bastões: 12%	Bastões: 6%
Bastões: 26 (5-11%)	Bastões: 26 (5-11%)	Bastões: 26 (5-11%)
Segmentados: 50% (36-66%)	Segmentados: 60%	Segmentados: 55%
Linfócito: 14% (22-44%)	Linfócito: 4%	Linfócito: 11%
Eosinófilo: 1% (1-8%)	Eosinófilo: 22%	Eosinófilo: 0%
Plaquetas: 566.000mm ³ (150.00-45.000mm ³)	Plaquetas: 119.000mm ³	Plaquetas: 763.000mm ³
PCR: 47,73mg/dL (0-5mg/dL)	PCR: 92,01mg/dL	PCR: 5,12mg/dL
Sódio: 134mEq/L (135-145mEq/L)	Sódio: 134mEq/L	Sódio: 130mEq/L
Potássio: 5,1mEq/L (3,5-5,0mEq/L)	Potássio: 4,2mEq/L	Potássio: 4,0mEq/L
Cálcio: 7,9mg/dL (8,6-10,2mg/dL)	Cálcio: 8,5mg/dL	Cálcio: 9,1mg/dL
Magnésio: 2,8mg/dL (1,7-2,6mg/dL)	Magnésio: 2,44mg/dL	Magnésio: 1,55mg/dL
Ureia: 219,4mg/dL (10-50mg/dL)	Ureia: 128,8mg/dL	Ureia: 52,1mg/dL
Creatinina: 7,38mg/dL (0,5-1,2mg/dL)	Creatinina: 7,73mg/dL	Creatinina: 1,72mg/dL
Procalcitonina: 38,620ng/dL (0-0,4ng/dL)	Procalcitonina: 2,4ng/dL	
	Bilirrubinas totais: 0,64 (até 1mg/dL)	
	Bilirrubina direta: 0,55 (0,7mg/dL)	
	Bilirrubina indireta: 0,09 (até 0,3mg/dL)	

PCR: proteína C-reativa; HIV: vírus da imunodeficiência humana; EAS: elementos anormais e sedimentos da urina.

**Figura 1.** Radiografia de tórax.

DISCUSSÃO

A malária causada por *P. vivax* representa quase 90% dos casos dessa doença, porém a espécie *P. falciparum* é sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença.⁽⁵⁾ Nesse relato de caso, foi exposto um paciente, proveniente de Rondônia, com malária grave causada pelo *P. vivax*, agente que raramente cursa com apresentação grave da doença e cuja apresentação clínica não foi a usual, com paroxismos de hipertermia.

Essa patologia faz parte do conjunto de doenças febris agudas, com diversos diagnósticos diferenciais, como dengue, febre amarela, leptospirose, febre tifoide, dentre outros.⁽²⁾ Apesar de a

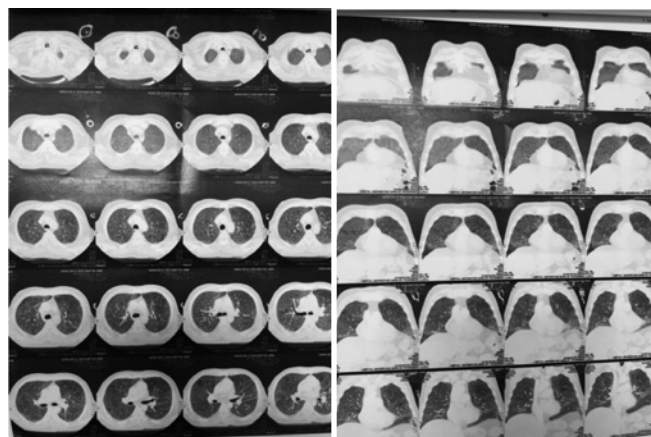


Figura 2. Tomografia de tórax, realizada no dia 6 de agosto de 2015. O laudo concluiu por mediastino sem alterações; atenuação em “vidro fosco” difusa; opacidade confluenta no segmento lateral do lobo médio direito e lingular inferior à esquerda e da ápico posterior esquerdo, com broncogramas aéreos. Condensações confluentes periféricas no segmento basal lateral e posterior do lobo inferior direito e aspectos em árvore em brotamento no basal posterior direito. Não havia derrame pleural. Pneumopatia intersticial com pneumonia associada.

malária apresentar sinais e sintomas inespecíficos, o diagnóstico foi realizado após 7 dias do início dos sintomas e foi rapidamente instituído tratamento, o que, segundo a literatura, reduz expressivamente o risco de complicações e de mortalidade.

Pode-se encontrar, como manifestações clínicas da malária grave, o acometimento de diversos órgãos e sistemas orgânicos,⁽⁷⁾ sendo que no caso relatado houve comprometimento do sistema pulmonar com hemorragia alveolar, insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal, anemia grave, hiperbilirrubinemia, prostração e choque distributivo.

O diagnóstico foi feito por meio do método da gota espessa, considerado padrão-ouro para detecção do parasita, além de ter sido usado para acompanhamento após início da terapêutica.

O tratamento escolhido para o caso foi baseado na diretriz do Ministério da Saúde para tratamento da malária grave, visto que o paciente apresentou sinais e sintomas indicativos de gravidade, sendo realizada internação em unidade hospitalar; foram fornecidas medidas de suporte de vida, e foi prescrita a associação de artesunato e clindamicina, antimalárico potente e de ação rápida. Apesar das manifestações graves e das complicações do quadro do paciente, o mesmo evoluiu com melhora clínica e laboratorial, sendo encaminhado para outro serviço hospitalar especializado para reabilitação.

CONCLUSÃO

Este foi o relato de caso de um paciente internado em hospital universitário no Mato Grosso do Sul, proveniente da cidade de Cacoal (RO), onde a malária é endêmica, sendo o *Plasmodium vivax* a espécie que causa aproximadamente 90% dos casos dessa doença, a maioria com manifestações clínicas menos graves. Neste estudo, especificamente, o indivíduo foi acometido

por forma grave de malária causada por esta espécie de parasita e evoluiu satisfatoriamente após intervenção avançada rápida, conforme protocolo padronizado no hospital.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro E, Oliveira E, Melo M, Xavier B. Malária grave secundária a co-infecção por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale*. *Galicla Clin*. 2011;73 (4):25-8.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prática de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
3. Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MG, Siqueira-Batista R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):358-69.
4. Ferreira JO, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JB, Tauil PL, Caniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malaria J*. 2010;9:115.
5. Fernandes SC, Monteiro MR, Ribeiro MC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2013;4(2):33-43.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária, 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
7. Kochar D, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* -Malária. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):132-4.
8. Lacerda MV, Mourão MP, Santos PJ, Alecrim M das G. Malária algida: um diagnóstico sindrômico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42(1):79-81.
9. World Health Organization (WHO). Control and elimination of *Plasmodium vivax* malaria. Switzerland: WHO; 2015.

Terapia de Contensão Induzida na função do membro superior parético

Constraint-induced movement therapy in the paretic upper limb function

Elizabete Souza dos Anjos¹, Fernanda Yole Ravanelli Pacheco¹, Rita de Cássia Caramêz Saraiva Santos¹

Recebido do Centro Universitário Lusíada, Santos, SP, Brasil.

RESUMO

A reabilitação do membro superior do paciente com sequelas de acidente vascular encefálico é um dos desafios de maior complexidade para o fisioterapeuta. O objetivo deste estudo foi verificar o uso da Terapia de Contensão Induzida (técnica recente) isoladamente na melhora funcional do membro superior parético em pacientes pós-acidente vascular encefálico a partir de uma revisão sistemática sem metanálise das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, seguindo os critérios de inclusão: ano de publicação entre 2010 e 2015, estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram a funcionalidade do membro superior hemiparético, e estudos que utilizaram somente a Terapia de Contensão Induzida como técnica de tratamento no mesmo grupo estudado. Foram critérios de exclusão relativos à Terapia de Contensão Induzida: associada a outras técnicas de reabilitação no mesmo grupo estudado, modificada, realizada para fins que não para o membro superior parético, e realizada em crianças e adolescentes ou em pacientes com paralisia cerebral. Foram encontrados 352 artigos. Seis artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Dos seis artigos, três apresentaram a comparação da Terapia de Contensão Induzida com outras técnicas, como Bobath, estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência, terapia ocupacional e terapia intensiva bilateral. Dois artigos verificaram a Terapia de Contensão Induzida precoce e tardiamente; somente um avaliou o fluxo sanguíneo do hemisfério afetado durante tarefas motoras com e sem restrição. Conclui-se que a Terapia de Contensão Induzida utilizada precocemente oferece resultados satisfatórios quando comparados com técnicas mais tradicionais.

Descritores: Técnicas de exercício e de movimento/métodos; Recuperação de função fisiológica; Reabilitação/métodos; Acidente vascular cerebral/reabilitação

ABSTRACT

Upper limb rehabilitation in patients with stroke sequelae is one of the most complex challenges to the physiotherapist. The aim of this study was to investigate the use of constraint-Induced movement therapy (recent technique) alone in functional improvement of the paretic upper limb in post-stroke patients through a systematic review with no meta-analysis of databases of PubMed, LILACS and SciELO. The inclusion criteria were: year of publication between 2010 and 2015; controlled and randomized clinical studies that evaluated the functionality of hemiparetic upper limb, and controlled and randomized clinical studies evaluating only the Constraint-induced Movement Therapy as a treatment technique in the same study group. Exclusion criteria related to the Constraint-induced Movement Therapy were: associated with other rehabilitation techniques in the same study group, modified, carried out for purposes other than for the paretic upper limb, and performed in children and teenagers or in patients with cerebral palsy. We found 352 articles. Six articles met the inclusion and exclusion criteria. Of the six articles, three had a comparison of Constraint-induced movement therapy with other techniques, such as Bobath, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, occupational therapy, and bilateral intensive therapy. Two articles observed early and late Constraint-induced Movement Therapy; only one evaluated the blood flow of the affected hemisphere during motor tasks with and without constraint. It was concluded that the Constraint-induced Movement Therapy of early use provides satisfactory results when compared with more traditional techniques.

Keyword. Exercise and movement techniques/methods; Physiological function recovery; Rehabilitation/methods; Stroke/rehabilitation

1. Centro Universitário Lusíada, Santos (SP), Brasil.

Data de submissão: 28/01/2016 – Data de aceite: 29/01/2016

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Rita de Cássia Caramêz Saraiva Santos
Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Fisioterapia Neurológica – Campus III
Rua Batista Pereira, 265 – Macuco
CEP: 11015-101 – Santos, SP, Brasil
E-mail: ritafisiounifesp@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida aumentou nas últimas décadas em todo o mundo, com estimativa em torno de 1,9 milhão de indivíduos com mais de 60 anos de idade para 2050. No Brasil, houve um crescimento de 33,65% da população idosa, no período de 2000 a 2009. Houve também aumento significativo nas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as doenças cerebrovasculares (DCV), causas mais frequentes de óbito. O acidente vascular cerebral (AVC) é o exemplo mais comum, antecedido pelas doenças cardiovasculares e neoplásicas.^(1,2)

O AVC tornou-se a segunda maior causa de mortes no mundo, sendo considerada também uma das principais causas de incapacidades em adultos.⁽³⁾ Dentre os países da América Latina, o Brasil possui o maior percentual de mortalidade por AVC, com dados de incidência que estimam cerca de 160 a 167 casos por 100 mil habitantes/ano.⁽¹⁾ Essa patologia pode ocorrer em todas as faixas etárias, porém a incidência aumenta após os 65 anos de idade.⁽⁴⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o AVC como uma alteração neurológica de origem vascular, que pode envolver um (focal) ou mais (multifocais) vasos sanguíneos, ocasionando um comprometimento transitório ou definitivo na função cerebral. Esse déficit neurológico é descrito como um distúrbio que leva à interrupção de fluxo sanguíneo para uma área específica do encéfalo, podendo ser classificado como isquêmico ou hemorrágico.⁽⁵⁾

O AVC isquêmico (AVCi) ocorre devido à oclusão de um vaso sanguíneo, interrompendo o fluxo para determinada área. Em geral, é decorrente de arteriosclerose, trombose ou embolo. Se essa obstrução for de curta duração (menos de 24 horas), a disfunção é considerada reversível, tratando-se de um ataque transitório isquêmico (ATI). O AVC hemorrágico (AVCh), por sua vez, caracteriza-se pelo rompimento de um vaso e está associado à hipertensão arterial, ao aneurisma e a traumatismos.⁽³⁾

Os sinais clínicos do AVC estão relacionados com a extensão da lesão e a localização da artéria de suprimento cerebral que foi afetada. As manifestações clínicas envolvem alterações nas funções sensoriais, perceptuais, motoras, equilíbrio, marcha, além do déficit cognitivo e de linguagem.⁽⁶⁾

Entre as alterações motoras, destacam-se a hemiplegia, caracterizada pela paralisia ou ausência de contração muscular, e a hemiparesia, que é perda de força muscular (ambas no hemitórpo contralateral à lesão encefálica). Inicialmente, o paciente pode apresentar uma síndrome deficitária (hipotonia, arreflexia e fraqueza), que varia de dias até semanas ou meses. Este quadro é seguido de um retorno parcial da função ou pelo aumento do tônus, caracterizado pela hipertonía elástica (espasticidade). O membro superior geralmente é o mais afetado quando atinge a artéria cerebral média.⁽⁷⁾

O déficit funcional do membro superior ocasionado pela hemiplegia é uma das sequelas mais significativas para o paciente, pois dificulta a capacidade de alcance direcionado, preensão e manipulação de objetos; influencia diretamente na realização das Atividades de Vida Diária (AVD); e prejudica a independência e a autoestima do indivíduo.⁽⁶⁾

O diagnóstico de um AVC é determinado com base em uma anamnese bem delineada e na história clínica detalhada, bem como com a realização de exames físico e neurológico. Os avanços científicos na reabilitação de sequelas neurológicas trazem grandes perspectivas para o tratamento das sequelas do AVC.⁽⁵⁾

Técnicas já utilizadas na recuperação neurológica do membro superior parético, como o Conceito Neuroevolutivo Bobath e a Facilitação Neuromuscular Proprioceptiva (Kabat), apresentam melhora de sua função. Paralelamente à reabilitação convencional, surge a Terapia por Contensão Induzida (TCI), uma nova técnica que tem contribuído para esclarecer as possíveis teorias da recuperação neurológica.⁽⁸⁾

A TCI visa recuperar a função do membro superior parético por meio de treinamento intensivo, prática de repetições funcionais e uso de dispositivo de restrição, luva ou tipoia, no membro superior não parético durante 90% do dia.⁽⁹⁾ A técnica baseia-se na superação da teoria do não uso aprendido (*learned nonuse*), ou seja, após uma lesão encefálica, o indivíduo que apresenta dificuldade no uso do membro superior afetado aprenderá rapidamente a utilizar estratégias compensatórias, fazendo uso apenas da extremidade não afetada; dessa forma, a TCI é capaz de melhorar a funcionalidade do membro superior acometido.⁽¹⁰⁾

Os princípios da TCI foram desenvolvidos em pesquisas com primatas os quais tiveram a extinção das sensações somáticas de um membro superior por meio de uma rizotomia dorsal. Nestes estudos, os macacos retornaram a utilizar o membro superior parético após contensão do membro sadio, superando o desuso aprendido. A primeira investigação dos efeitos da TCI em seres humanos foi descrita por Kullo, em 1980, com a utilização de um treinamento de 6 horas por dia e a contensão do membro superior não parético em 90% de horas de vigília, por 14 dias consecutivos.⁽¹¹⁾

A técnica de tratamento é um método de recuperação sensorio-motor pós-AVC que desencoraja o uso do membro não afetado e encoraja o uso ativo do membro superior parético, visando maximizar ou restaurar a função motora. Essa restauração ocorre por uma reorganização cortical uso-dependente, um fenômeno de plasticidade cerebral no qual o tamanho da área de representação cortical do membro superior, por exemplo, é diretamente proporcional ao uso do mesmo, interrompendo o não uso aprendido.⁽¹²⁾

São características da TCI o uso máximo do membro afetado, a inserção do indivíduo em atividades funcionais e cotidianas, e a restrição do membro superior saudável nas tarefas do dia a dia.⁽¹³⁾ Dessa forma, há três princípios ou intervenções que formam a TCI: treino de tarefa orientada intensivo com repetição do membro superior acometido 3 horas por dia, por 2 semanas consecutivas, por meio do *shaping*, que é um método de treinamento baseado nos princípios do treino comportamental, cujo objetivo motor é alcançado em pequenos passos, e *task practice*, técnica menos estruturada, envolvendo atividades funcionais realizadas integralmente em um período de 15 a 30 minutos; restrição do membro superior não afetado durante 90% das horas acordado no período de tratamento; aplicação de um conjunto de métodos comportamentais para reforçar a adesão e transferir os ganhos feitos no ambiente clínico para o mundo real do paciente.⁽¹²⁾

Pesquisas demonstram que a TCI pode melhorar satisfatoriamente a quantidade e a qualidade de uso da extremidade acometida de pacientes após AVC, além da melhora da qualidade de vida dos pacientes após sua utilização. Um estudo demonstrou que, com a aplicação da TCI, os pacientes avaliados obtiveram melhora na quantidade e qualidade de uso do segmento acometido, e melhora na pontuação do questionário de qualidade de vida específico para AVC.⁽¹⁴⁾

Atualmente, o protocolo mais utilizado de TCI consiste em 2 semanas consecutivas, com 6 horas diárias de prática supervisionada, com uso de restrição durante 90% do dia e realização de um contrato comportamental, incluindo a aplicação diária

da avaliação MAL (sigla do inglês *Motor Activity Log*) e prática de exercícios domiciliares.⁽⁹⁾

A reabilitação do membro superior do paciente com sequelas de AVC é uma das mais complexas para o fisioterapeuta. Este trabalho objetivou revisar artigos que utilizaram a TCI isoladamente a fim de obter melhora funcional do membro superior parético em pacientes pós-AVC.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática durante os meses de abril e maio de 2015, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, com os descritores “*constraint induced movement therapy*” e “*stroke*”. Os critérios de inclusão foram: ano de publicação entre 2010 e

2015; estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram a funcionalidade do membro superior hemiparético; e estudos que utilizaram somente a TCI como técnica de tratamento no grupo estudado. Os critérios de exclusão foram associação da TCI com outras técnicas de reabilitação no grupo estudado; TCI modificadas, TCI realizada para fins que não para o membro superior parético e TCI realizada em crianças e adolescentes ou em pacientes com paralisia cerebral.

RESULTADOS

Foram encontrados 352 artigos, dos quais apenas seis supriram os critérios de inclusão e exclusão. Os seis artigos foram analisados em relação ao ano de publicação, objetivo, metodologia, testes utilizados para mensurar o ganho motor do MS parético, conclusão dos autores e país de origem (Quadro 1).

Quadro 1. Análise descritiva dos resultados

Autor	Ano	Objetivo	Metodologia	Testes	Conclusão	País de origem
Abo et al. ⁽¹⁵⁾	2013	Comparar TCI com LF-rTMS e OT em pacientes pós-AVC com hemiparesia de MS	66 pacientes: TCI (n=22) e LF-rTMS e OT (n=44); ambas terapias foram realizadas durante 15 dias	FMA; WMFT, FAS of WMFT	LF-rTMS e OT apresentou-se mais eficaz com relação a TCI em todas as escalas utilizadas para a avaliação	Japão
Lang et al. ⁽¹⁶⁾	2013	Comparar as intervenções precoce e tardia com TCI em pacientes pós-AVC	3 a 9 meses pós-AVC (TCI-I, n=106). TCI 15 a 21 meses pós-AVC (TCI-D, n=116)	WMFT	Intervenção precoce parece ser mais eficaz na melhora da função do MS hemiparético, especialmente nas habilidades motoras finas	Estados Unidos
Hayner et al. ⁽¹⁷⁾	2010	Comparar eficácia da TCI com o tratamento bilateral de igual intensidade para a disfunção crônica de MS causada por AVC	12 pacientes: grupo bilateral (n=6) e grupo TCI (n= 6)	WMFT e COPM	Melhorias significativas foram encontradas em WMFT e escores do COPM ao longo do tempo nos dois grupos	Estados Unidos
Huseyinsinoglu et al. ⁽¹⁸⁾	2012	Comparar os efeitos do conceito Bobath e da TCI na recuperação funcional do MS de pacientes com AVC	24 pacientes: grupo Bobath (n=12) e grupo TCI (n=12)	MAL; WMFT; MID; escala de avaliação Motora para MS do paciente pós-AVC	TCI parece ser um pouco mais eficiente do que o conceito Bobath na melhoria da quantidade e qualidade do uso do MS afetado dado resultados das escalas aplicadas	Turquia
Wolf et al. ⁽¹⁹⁾	2010	Comparar intervenções precoce e tardia do uso TCI em pacientes pós-AVC	222 pacientes: Grupo precoce (n=106) e grupo tardio (n=116)	WMFT e MAL	Embora ambos os grupos tenham apresentado melhorias significativas, o grupo precoce mostrou uma melhora maior que o tardio	Estados Unidos
Treger et al. ⁽²⁰⁾	2012	Buscaram-se avaliar os padrões de ativação hemisférica, de acordo com as alterações de fluxo sanguíneo cerebral, em pacientes pós-AVC durante tarefas motoras com e sem restrição do MS	Monitoramento da artéria cerebral média bilateral contínua de 6 indivíduos saudáveis (grupo controle) e 28 pacientes pós-AVC	DT	Foi registrada elevação significativa da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média danificada em pacientes pós-AVC após restrição do MS sadio	Estados Unidos

TCI: Terapia por Contensão Induzida; LF-rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência; OT: *occupational therapy* (terapia ocupacional intensiva); AVC: acidente vascular cerebral; FMA: *Fugl Meyer Evaluation*; MS: membro superior; WMFT: *Wolf Motor Function Test*; FAS of WMFT: *Functional Ability Score of Wolf Motor Function Test*; COPM: *Canadian Occupational Performance Measure* (Medida Canadense de Desempenho Ocupacional); MAL: *Motor Activity Log*; MID: Medida de Independência Funcional; DT: Doppler transcraniano.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que há poucos artigos que verificaram a funcionalidade do membro superior parético após o uso da TCI isoladamente. Sugere-se que isso ocorra devido à baixa adesão do paciente à técnica, havendo a necessidade de atribuir outras terapias mais tradicionais, como, por exemplo, tratamento neuroevolutivo Bobath e facilitação neuromuscular proprioceptiva, ou a própria TCI utilizada de forma modificada.^(8,11,18)

A TCI é uma técnica de origem estadunidense, o que corrobora a prevalência de pesquisas provenientes dos Estados Unidos.⁽⁹⁾ Outro achado é o uso da escala *Wolf Motor Function Test* (WMFT) em cinco dos artigos selecionados,⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ a qual é específica para avaliar o MS de adultos com hemiparesia combinando medidas de tempo e qualidade de movimento em movimentos isolados e em tarefas funcionais, justificando sua quase unanimidade.

Os resultados, em sua maioria, demonstram uma comparação entre outras técnicas e a TCI para comprovar sua eficácia. Foi realizada a comparação entre TCI e LF-rTMS com *Occupational Therapy* (OT),⁽¹⁵⁾ uma técnica neurofisiológica que permite a indução de um campo magnético no cérebro de maneira indolor e não invasiva, com estímulos que podem aumentar ou diminuir a atividade da área cerebral atingida, modulando o funcionamento neuronal de acordo com o problema apresentado com a terapia ocupacional intensiva e objetiva ao membro superior. Houve melhora significativa em ambos os grupos, porém sobressaindo a LF-rTMS com OT. As limitações, em questão do número da amostra e do custo inviável à aplicação na população brasileira da LF-rTMS e OT, mostram que a TCI é eficaz e acessível, sem a necessidade de uma equipe médica para manusear equipamentos.

Em achados nos quais se compara a TCI com a técnica Bobath,⁽¹⁸⁾ que é tradicional na neurologia e a mais utilizada em países como Brasil e China, observou-se, nos resultados, que na funcionalidade do membro superior acometido, as duas técnicas foram eficazes, sendo a TCI mais evidenciada sobre a percepção dos pacientes da pesquisa.

Outro estudo comparou a eficácia da TCI com o tratamento bilateral de igual intensidade⁽¹⁷⁾ e constatou que ambas as terapias são eficazes, porém os autores defendem o tratamento de maior intensidade, ao invés do uso da TCI.

Dois dos artigos analisados^(16,19) estudaram a aplicação da TCI precoce e tardiamente, demonstrando que seu uso o quanto antes traz melhores resultados na funcionalidade do membro superior afetado. Justifica-se pela TCI tardia encontrar padrões de movimentos atípicos com neuroplasticidade negativa ou até mesmo uma heminegligência, comum nos pacientes pós-AVC hemiparéticos, sendo que a TCI utilizada precocemente pode evitar tais acometimentos. Ambos os artigos colocam que, na TCI precoce, entende-se o paciente após 3 a 9 meses pós-AVC, enquanto o tardio refere-se a 15 a 21 meses.

Um único artigo não usou a escala WMFT como parâmetro de pesquisa com uso da TCI, utilizando a técnica de Doppler transcraniano (DT)⁽²⁰⁾ o qual avalia o fluxo sanguíneo dos principais vasos intracranianos. Os resultados foram um aumento da velocidade do fluxo da artéria cerebral média danificada em

pacientes pós-AVC após a TCI. Em questão de a TCI elevar o fluxo sanguíneo da região afetada, comprova-se que a técnica utiliza a neuroplasticidade cerebral como meio facilitador da prática reabilitadora, a qual está associada ao treinamento motor.

É importante destacarmos os principais problemas metodológicos deste estudo: há poucos artigos que comprovam a melhora funcional do membro superior parético com uso da TCI isoladamente; os artigos somente foram pesquisados em três bases de dados; a pesquisa não incluiu nenhum tipo de TCI modificada definido nos critérios de exclusão; o número das amostras nos artigos encontrados foi satisfatório em somente dois artigos.

CONCLUSÃO

Foi observada uma variedade de técnicas envolvidas na melhora da funcionalidade do membro superior parético em pacientes com sequelas motoras de pós-acidente vascular cerebral e, a despeito do pequeno número de artigos encontrados, foi possível concluir que os resultados da Terapia por Contensão Induzida, sobretudo quando utilizada precocemente, são satisfatórios, quando comparados com técnicas mais tradicionais, como Bobath e Kabat. Estes resultados são comprovados quando analisados por meio de escalas de avaliações motoras específicas, bem como em estudos que avaliam a atividade cerebral.

No entanto, são necessários mais estudos que acompanhem os pacientes no uso da Terapia por Contensão Induzida isoladamente, com amostras mais amplas, a fim de obter resultados mais confiáveis.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes DC, Santos EA, Dias RS, Leite SR, Sousa DE, Silva JS. Caracterização de pacientes com doença cerebrovascular: uma avaliação retrospectiva. *Cad Pesquisa*. 2013;20(1):50-7.
2. Garritano CR, Luz PM, Pires ML, Barbosa MT, Batista KM. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):519-27.
3. Carr J, Shepherd R. *Reabilitação Neurológica: otimizando o desempenho motor*. Rio de Janeiro: Manole; 2008.
4. Costa FA, Silva DL, Rocha VM. Severidade clínica e funcionalidade de pacientes hemiplégicos pós-AVC agudo atendidos nos serviços públicos de fisioterapia de Natal (RN). *Ciê Saúde Coletiva*. 2011;16(1):1341-8.
5. Delboni MC, Malengo PC, Schmidt EP. Relação entre os aspectos das alterações funcionais e seu impacto na qualidade de vida das pessoas com sequelas de Acidente Vascular Encefálico (AVE). *O Mundo da Saúde*. 2010;34(2):165-75.
6. Scalzo PL, Souza ES, Oliveira AG, Vieira DA. Qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Cerebral: clínica de fisioterapia Puc Minas Betim. *Rev Neurociênc*. 2010;18(2):139-44.
7. Daher CR, Mota WG, Moura GJ, Lopes DP, Moura RM. A importância da imagem corporal na assimetria da postura em pacientes hemiplégicos e hemiparéticos. *Scire Salutis*. 2012;2(2):16-28.
8. Sousa RC de, Terra FR, Carbonero FC, Campos D. Terapia de restrição e indução do movimento em hemiparéticos. *Rev Neurociênc*. 2012;20(4):604-11.
9. Silva LA, Tamashiro V, Assis RD. Terapia por contensão induzida: revisão de ensaios clínico. *Fisioter Mov*. 2010; 23(1):153-9.

10. Gianloureço AC, Kirizawa JM, Faganello FR. Influência da terapia de contensão induzida na funcionalidade do membro superior de indivíduos hemiparéticos. *Ter Man.* 2013;52(11):181-6.
11. Kullo AT. Eficácia ou efetividade: Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) no membro superior pós acidente vascular encefálico. *Ter Man.* 2013;52(11):275-80.
12. Pereira ND, Menezes IS, Anjos SM dos. Uso de três princípios de intervenção aumenta a efetividade da Terapia por Contensão Induzida: estudo de caso. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo.* 2010; 21(1):33-40.
13. Gamba RT, Cruz DM. Efeitos da Terapia por Contensão Induzida em longo prazo em pacientes pós-AVC. *Rev Neurociências.* 2011; 19(4):735-40.
14. Palavro EM, Schuster RC. Efeitos da terapia de contensão induzida adaptada na funcionalidade e qualidade de vida de pacientes hemiparéticos. *Fisioter & Saúde Func [Internet].* 2013 [citado 2015 Jun 21];2(2):51-60. Disponível em: <http://www.fisioterapiaesaudefuncional.ufc.br/index.php/fisioterapia/article/view/328>
15. Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H, Kojima M, Watanabe S, et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke.* 2013; 9(5):607-12.
16. Lang KC, Thompson PA, Wolf SL. the excite trial: reacquiring upper-extremity task performance with early versus late delivery of constraint therapy. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(7): 654-63.
17. Hayner K, Gibson G, Giles GM. Comparison of constraint-induced movement therapy and bilateral treatment of equal intensity in people with chronic upper-extremity dysfunction after cerebrovascular accident. *Am J Occup Ther.* 2010;64(4): 528-39.
18. Huseyinsinoglu BE, Ozdinciler AR, Krespi Y. Bobath Concept versus constraint-induced movement therapy to improve arm functional recovery in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(8):705-15.
19. Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS, et al. The EXCITE Stroke Trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke.* 2010;41(10):2309-15.
20. Treger I, Aidinof L, Lehrer H, Kalichman L. Constraint-induced movement therapy alters cerebral blood flow in subacute post-stroke patients. *Am J Physical Med Rehabil.* 2012;91(9):804-9.

Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética

Role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy

Anne Carolina Vilela Carvalho¹, Caroline Pereira Domingueti¹

Recebido da Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, MG, Brasil.

RESUMO

A nefropatia diabética consiste na principal causa de doença renal terminal e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular. O estudo dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da nefropatia diabética possui extrema importância, já que pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para a prevenção e o tratamento dessa complicação. Alguns estudos têm demonstrado que os processos inflamatórios devem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da nefropatia diabética. Citocinas inflamatórias, como interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6, têm sido associadas com o desenvolvimento e a evolução da disfunção renal em pacientes diabéticos tipos 1 e 2. O reconhecimento das citocinas inflamatórias como fatores patogênicos significativos da nefropatia diabética pode fornecer novos alvos terapêuticos. Neste contexto, o uso de anti-inflamatórios para o tratamento da doença renal no diabetes tem se mostrado estratégia bastante promissora.

Descritores: Nefropatias Diabéticas/quimioterapia; Anti-inflamatórios/uso terapêutico; Citocinas; Inflamação; Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is the most important cause of end-stage renal disease, and is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The study of the mechanisms involved with the development of diabetic nephropathy is extremely relevant, since it can contribute to the development of more effective therapies for the prevention and treatment of this complication. Some studies have demonstrated that the inflammatory processes play a significant role in the development and progression of diabetic nephropathy. Inflammatory cytokines, such as interleukin-1, tumor necrosis factor alpha,

and interleukin-6, have been associated with the development and evolution of renal dysfunction in type 1 and type 2 diabetic patients. The recognition of inflammatory cytokines as significant pathogenic factors of diabetic nephropathy can provide new therapeutic targets. In this context, the use of anti-inflammatories for the treatment of renal disease in diabetes has been shown to be a very promising strategy.

Keywords: Diabetic Nephropathies/drug therapy; Anti-inflammatory agents/therapeutic use; Cytokines; Inflammation; Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do *diabetes mellitus* (DM) associada com o desenvolvimento de doença renal terminal e doença cardiovascular. Ela consiste na principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes que estejam ingressando em programas de diálise. Vários fatores, como hiperglicemia, longa duração do diabetes, hipertensão e dislipidemia, têm sido associados com o desenvolvimento e a progressão da ND.^(1,2)

A ND tem sido classicamente definida pela presença de proteinúria (>500mg/24 horas), que ocorre em 15 a 40% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1), com um pico de incidência em torno de 15 a 20 anos após o estabelecimento do diabetes. Nos pacientes com DM tipo 2 (DM2), a prevalência é altamente variável, de 5 a 20%.⁽³⁾

Devido à alta prevalência da ND e à alta mortalidade associada a esta complicação, é imprescindível o estudo dos mecanismos relacionados com o seu desenvolvimento. Estudos recentes têm demonstrado que a participação dos processos inflamatórios imunomediados na patofisiologia do DM e de suas complicações deve desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da ND.⁽⁴⁾

Novos estudos sobre a associação entre a inflamação e a ND são muito importantes, já que devem possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Além disso, as abordagens genéticas e farmacológicas que reduzem a inflamação na ND têm proporcionado uma melhor compreensão da patofisiologia da doença e se mostrado promissoras como potenciais estratégias terapêuticas.^(4,5)

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre o papel das citocinas inflamatórias no desenvolvimento e na progressão da ND, e sobre o uso de anti-inflamatórios como uma estratégia promissora para a prevenção e o tratamento da doença renal nos pacientes diabéticos.

1. Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, MG, Brasil.

Data de submissão: 27/08/2014 – Data de aceite: 28/08/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Caroline Pereira Domingueti

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Campus Centro-Oeste Dona Lindu da Universidade Federal de São João Del Rei Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour

CEP: 35501-296 – Divinópolis, MG, Brasil

Tel.: (37) 9957-2442 – E-mail: caroldomingueti@yahoo.com.br

NEFROPATIA DIABÉTICA: DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

A ND consiste na causa mais comum de doença renal terminal em todo o mundo. Além da elevada prevalência, ela se associa com aumento na taxa de mortalidade, principalmente por doença cardiovascular. Ela é caracterizada por um aumento progressivo da excreção urinária de albumina, juntamente da elevação da pressão arterial, resultando em um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e, ocasionalmente, no desenvolvimento de falência renal. A detecção precoce da ND é muito importante, pois oferece a possibilidade de retardar ou prevenir a progressão para a doença renal terminal e de evitar o desenvolvimento de complicações cardiovasculares.⁽⁶⁾

A ND pode ser dividida em estágios de acordo com os valores de excreção urinária de albumina (Quadro 1). A presença de pequenas quantidades de albumina na urina representa o estágio inicial da ND: microalbuminúria ou nefropatia incipiente. O estágio mais avançado da ND denomina-se macroalbuminúria, proteinúria ou nefropatia clínica. Assim, a triagem da microalbuminúria e proteinúria é recomendada nos pacientes diabéticos. Esta triagem deve ser iniciada no momento do diagnóstico nos pacientes com DM2, já que aproximadamente 7% destes já apresentam microalbuminúria neste momento. Para os pacientes com DM1, a primeira triagem é recomendada 5 anos após o diagnóstico. A maioria das diretrizes sugere a triagem anual, utilizando como amostra a primeira urina da manhã, para evitar os efeitos variáveis da postura ereta na excreção urinária de albumina. Todos os testes positivos devem ser confirmados em duas de três amostras de urina coletadas em um período de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária na excreção urinária de albumina.^(1,3)

Apesar da classificação tradicional dos estágios da ND ser realizada de acordo com a albuminúria, tem sido evidenciada a necessidade de revisão desses conceitos clássicos. Alguns estudos prospectivos demonstram que níveis ainda considerados normais pelos consensos já conferem risco de progressão de doença renal e cardiovascular. Possivelmente, os valores de albuminúria devem oferecer risco contínuo, da mesma forma que os da pressão arterial e da glicemia. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que uma quantidade significativa de albumina urinária não é detectada pelos métodos de imunoensaio, sendo os valores da excreção urinária de albumina subestimados, já que estes não medem a fração não imunoreativa da albumina. Tem sido observado que mesmo pacientes com normoalbuminúria já

Quadro 1. Classificação da nefropatia diabética de acordo com a excreção urinária de albumina

Estágio	Urina com tempo marcado ($\mu\text{g}/\text{min}^{-1}$)	Urina de 24 horas ($\text{mg}/24\text{h}^{-1}$)	Relação albumina/creatinina (mg/g^{-1})
Normoalbuminúria	<20	<30	<30
Microalbuminúria	20-199	30-299	30-299
Macroalbuminúria	≥ 200	≥ 300	≥ 300

Adaptado de SBD.⁽¹⁾

podem apresentar diminuição da TFG, o que aumenta o risco de progressão da ND. Assim, além de ser avaliada a excreção urinária de albumina, também é necessária a determinação da TFG para a detecção precoce da ND.⁽⁶⁾

A TFG pode ser determinada por meio do *clearance* da creatinina, mas, devido às limitações da coleta da urina de 24 horas, tem sido recomendada a estimativa da TFG, utilizando equações que levam em consideração a concentração plasmática de creatinina e outras variáveis, como idade, sexo, raça e superfície corporal. As principais equações utilizadas para estimar a TFG são a de Cockcroft-Gault e a da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD).^(3,7)

Os principais fatores de risco que contribuem para o início e a progressão da ND consistem na hiperglicemia, hipertensão, tabagismo, suscetibilidade genética, hiperfiltração glomerular e dislipidemia. Para a prevenção e o tratamento da ND, é necessário o conhecimento dos fatores de risco, os quais devem ser intensamente tratados, já que também consistem em fatores de risco para doença cardiovascular.⁽³⁾

CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E NEFROPATIA DIABÉTICA

Estudos genéticos e moleculares realizados recentemente têm contribuído para uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos da ND, modificando a visão clássica de que as alterações metabólicas e hemodinâmicas consistem nas principais causas da lesão renal no DM e evidenciando que estes fatores tradicionais são apenas um aspecto parcial de um quadro muito mais complexo. Neste contexto, tem-se destacado a participação dos processos inflamatórios imunomediados na fisiopatologia do DM e de suas complicações. Embora a ND seja tradicionalmente considerada uma doença não imune, evidências cumulativas indicam que mecanismos imunológicos e inflamatórios desempenham um papel significativo em seu desenvolvimento e progressão.⁽⁴⁾

As citocinas consistem em um grupo de polipeptídeos de baixo peso molecular, que possuem efeitos autócrinos e parácrinos. Estas moléculas são divididas em várias classes, como interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral, interferons, fatores estimuladores de colônia, fatores transformantes de crescimento e quimiocinas, as quais fazem parte de uma rede reguladora da resposta inflamatória e imune altamente complexa e coordenada, que envolve a participação de diferentes vias de sinalização. As citocinas são produzidas por uma ampla variedade de células do corpo e desempenham importantes papéis em muitas respostas fisiológicas.⁽⁴⁾ Os aspectos característicos das citocinas e os principais efeitos das citocinas no desenvolvimento da ND encontram-se listados nos quadros 2 e 3.

Hasegawa et al.⁽⁸⁾ demonstraram que as membranas basais glomerulares de ratos diabéticos induziram a produção de quantidades significativamente maiores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) em cultura de macrófagos peritoneais do que quando estas células foram incubadas com as membranas basais de ratos não diabéticos. Estes autores foram os primeiros a sugerirem que as citocinas inflamatórias podem

Quadro 2. Aspectos característicos das citocinas

A produção constitutiva de citocinas é geralmente baixa ou ausente
 A produção é regulada por vários estímulos a nível transcricional ou traducional
 A produção de citocinas é transitória e o raio de ação pode ser pequeno
 As citocinas exercem suas ações ligando-se a com alta afinidade aos receptores na superfície das células
 A maioria das ações das citocinas é atribuída a alterações no padrão de expressão gênica em células alvo
 Fenotipicamente, a ação das citocinas resulta em alterações na taxa de proliferação celular, na diferenciação celular e/ou na expressão de funções específicas
 As citocinas possuem, frequentemente, várias células alvo e múltiplas ações (pleiotropia)
 Diferentes citocinas podem apresentar um espectro de sobreposição de ações (redundância)
 A exposição das células a várias citocinas de uma só vez pode levar a respostas qualitativamente diferentes (sinergismo/antagonismo)
 As citocinas podem alterar a expressão de receptores para outras citocinas

Adaptado de Navarro-González et al.⁽⁴⁾

Quadro 3. Principais efeitos das citocinas inflamatórias no desenvolvimento da nefropatia diabética

Aumento da síntese e expressão de moléculas de adesão
 Aumento da expressão de E-selectina
 Aumento da secreção de angiotensina II
 Alterações hemodinâmicas intraglomerulares
 Aumento da permeabilidade das células endoteliais vasculares
 Alterações na geração de ácido hialurônico pelas células epiteliais tubulares proximais
 Indução da proliferação de células mesangiais
 Aumentos da expressão de fibronectina
 Indução da apoptose e da morte celular por necrose
 Citotoxicidade direta sobre as células renais
 Indução da produção de espécies reativas do oxigênio
 Inibição da vasodilatação dependente do endotélio
 Estimulação do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e da produção de fator tecidual
 Redução da expressão de trombosmodulina
 Estimulação de leucócitos polimorfonucleares e recrutamento de monócitos

Adaptado de Navarro-González et al.⁽⁴⁾

desempenhar um papel na patogênese da ND. Atualmente, sabe-se que as citocinas inflamatórias IL-1, interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18) e TNF- α são relevantes para o desenvolvimento da ND, exercendo diversas ações potencialmente envolvidas no desenvolvimento dessa complicação.⁽⁴⁾

TNF- α é produzido principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T. No entanto, as células renais também são capazes de produzir TNF- α , incluindo as células mesangiais

glomerulares e as células tubulares renais.^(9,10) Possíveis papéis de TNF- α na patogênese da ND incluem a estimulação da produção de matriz extracelular, a indução de apoptose das células musculares lisas vasculares por meio de vias autócrina ou direta, a estimulação da produção de prostaglandinas pelas células mesangiais, o que contribui para alterar o fluxo sanguíneo renal.^(11,12) Além disso, TNF- α é capaz de induzir a produção de espécies reativas do oxigênio pelas células glomerulares renais, as quais são bastante lesivas para os glomérulos, resultando na alteração da função de barreira da parede capilar glomerular.⁽¹³⁾

A IL-1 é produzida por monócitos, macrófagos e outras células que ativam os linfócitos T. A expressão de IL-1 está aumentada na ND experimental e é capaz de aumentar a expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) pelas células mesangiais glomerulares e pelas células epiteliais tubulares renais.⁽¹⁴⁾ Além de induzir um aumento da expressão destas moléculas de adesão, a IL-1 é capaz de promover um aumento da permeabilidade das células endoteliais, alterar a hemodinâmica glomerular afetando a síntese de prostaglandina, estimular a proliferação de células mesangiais e fibroblastos, e estimular a produção de fator de crescimento transformante beta (TGF- β).⁽¹⁵⁾

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diversas células, incluindo células endoteliais, linfócitos T, monócitos, fibroblastos e células mesangiais. A IL-6 induz a diferenciação de linfócitos B em células produtoras de anticorpos, a proliferação de linfócitos T e a produção de proteínas de fase aguda, como proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio. Além disso, esta citocina estimula a proliferação de células renais mesangiais e exerce papel fundamental na glomerulopatia proliferativa mesangial.⁽¹⁶⁾ Níveis elevados de IL-6 estão associados com a hipertrofia renal e o espessamento da membrana basal glomerular em pacientes diabéticos.⁽¹⁷⁾

A IL-18 é uma citocina inflamatória potente que induz a produção de interferon gama (IFN- γ) e de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α .⁽¹⁸⁾ As células epiteliais tubulares consistem na principal fonte de IL-18, mas ela também é produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos T. A IL-18 é constitutivamente expressa nas células do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor no rim humano saudável.⁽⁴⁾

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre as citocinas inflamatórias e o desenvolvimento da ND. Em estudo envolvendo camundongos, Nakamura et al.⁽¹⁰⁾ avaliaram o papel das citocinas inflamatórias na patogênese da ND e observaram que a expressão renal das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e TGF- β estava aumentada nestes animais. Navarro et al.⁽¹⁹⁾ também avaliaram a expressão gênica renal das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 e IL-6 em camundongos com ND por meio de PCR em tempo real. Eles verificaram que a expressão renal dessas citocinas estava aumentada nestes animais e significativamente associada com a excreção urinária de albumina.

Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, Navarro et al.⁽²⁰⁾ verificaram que os parâmetros inflamatórios TNF- α e PCR foram significativamente maiores nos pacientes com diabetes do que no grupo controle, e que os níveis urinários de TNF- α aumentaram significativamente com a progressão da

ND. Além disso, eles observaram que os parâmetros inflamatórios estão associados de forma independente com a excreção urinária de albumina nestes pacientes. Lu et al.⁽²¹⁾ também observaram que os pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia apresentaram níveis plasmáticos maiores de IL-6, TNF- α e moléculas de adesão do que os pacientes diabéticos sem nefropatia. Wu et al.⁽²²⁾ ainda verificaram que os níveis de TNF- α foram significativamente correlacionados com um rápido declínio na TFG nos pacientes com DM2.

Dalla Vestra et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram a relação entre alguns marcadores de fase aguda da inflamação, a estrutura glomerular e a excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos tipo 2, e observaram que os pacientes com proteinúria apresentaram níveis plasmáticos maiores de fibrinogênio, PCR, amiloide sérico A e IL-6 do que aqueles com normoalbuminúria. Além disso, verificaram que estes marcadores inflamatórios estavam relacionados com o espessamento da membrana basal glomerular, sugerindo um papel da inflamação na patogênese da glomerulopatia diabética. Em um estudo longitudinal envolvendo pacientes com ND, Verhave et al.⁽²³⁾ observaram que níveis urinários elevados de IL-6, IL-8, TNF- α e TFG- β foram preditores de um declínio mais rápido da função renal, indicando uma utilidade clínica destas citocinas para a estratificação do risco de progressão da doença renal. Em outro estudo, envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, Kajitani et al.⁽²⁴⁾ verificaram que os níveis séricos de PCR, TNF- α , VCAM-1 e E-selectina se correlacionaram com a excreção urinária de albumina, e que os níveis séricos de PCR, TNF- α e IL-6 se correlacionaram com o espessamento das camadas média e íntima das carótidas, sugerindo que a inflamação crônica subclínica possa consistir em um fator de risco comum da nefropatia e da aterosclerose no DM2.

Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 1, Wolkow et al.⁽²⁵⁾ verificaram que os marcadores inflamatórios IL-6, IL-8, dentre outros, estão relacionados com a progressão da ND, indicando um papel da inflamação também no desenvolvimento da disfunção renal no DM1. Schram et al.⁽²⁶⁾ também avaliaram a associação entre marcadores de inflamação com o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares em pacientes diabéticos tipo 1. Estes autores demonstraram que os marcadores de inflamação PCR, TNF- α e IL-6 estão fortemente e independentemente associados com o desenvolvimento da microangiopatia e de doenças cardiovasculares nestes pacientes. Outros estudos ainda verificaram uma associação entre níveis urinários elevados de IL-6 e IL-8 com um aumento da excreção urinária de albumina,⁽²⁷⁾ e uma associação entre os níveis séricos de TNF- α , VCAM-1 e homocisteína com a presença de proteinúria em pacientes diabéticos tipo 1.⁽²⁾

Rao et al.⁽²⁸⁾ avaliaram a associação entre polimorfismos de genes de citocinas e a progressão de doenças renais. Eles verificaram que os polimorfismos de genes de citocinas podem influenciar na transcrição gênica e na secreção de citocinas inflamatórias e, assim, modular o risco de progressão da doença renal, já que tanto a doença renal crônica quanto a insuficiência renal terminal são caracterizadas por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias.

Alguns autores^(29,30) investigaram a associação entre o polimorfismo -511 C/T da IL-1 e a ND no DM2. Eles verificaram uma maior frequência do alelo IL1B2 e uma presença excessiva de homozigotos para o alelo IL1B2 em pacientes com insuficiência renal do que nos pacientes sem disfunção renal, indicando que o genótipo IL1B2 está associado com a ND em pacientes diabéticos tipo 2. Loughrey et al.⁽³¹⁾ também verificaram um aumento significativo do alelo IL1B2 em pacientes diabéticos tipo 1 com nefropatia em relação aos controles, indicando associação entre genótipo IL1B2 e a ND também no DM1.

Kitamura et al.⁽³²⁾ investigaram a associação entre o polimorfismo -634 C/G no gene da IL-6 e a ND no DM2. Eles verificaram uma maior frequência do genótipo -634 G/G e do alelo -634 G em pacientes com macroalbuminúria em comparação com pacientes com normoalbuminúria, indicando que o polimorfismo de -634G/G está associado com a ND nestes pacientes. Outro estudo ainda demonstrou que o polimorfismo -174 G/C no gene da IL-6 consiste em um fator de risco independente para o desenvolvimento de nefropatia em pacientes diabéticos tipo 2.⁽³³⁾

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da ND incluem promover a remissão para normoalbuminúria, evitar a evolução de microalbuminúria para macroalbuminúria e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares.⁽¹⁾

Apesar dos benefícios provenientes das terapias atuais da ND, um controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial, assim como o bloqueio do sistema renina-angiotensina, ainda fornece uma proteção deficiente contra a progressão da doença renal. Esta deficiência indica a necessidade de novos agentes terapêuticos que possuem o potencial de afetar os mecanismos primários que contribuem para a patogênese da ND.⁽⁴⁾

A ND decorre de uma interação entre fatores metabólicos e hemodinâmicos, os quais ativam várias vias que acarretam a lesão renal. Evidências crescentes indicam a importância dos mecanismos inflamatórios no desenvolvimento e na progressão da ND. Portanto, a investigação de estratégias anti-inflamatórias pode fornecer novas abordagens. De fato, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a principal estratégia utilizada no tratamento da ND, possui ações pleiotrópicas e efeitos anti-inflamatórios. Novas abordagens terapêuticas, que envolvam a inativação de moléculas e vias inflamatórias, são muito promissoras.⁽⁴⁾

Um estudo demonstrou que o micofenolato de mofetila, uma droga imunossupressora com efeito anti-inflamatório, impediu, em grande parte, o desenvolvimento de albuminúria e da lesão glomerular na ND experimental. O efeito benéfico do micofenolato de mofetila não estava ligado a nenhum efeito sobre a hemodinâmica glomerular ou melhora do controle metabólico e, por isso, os autores concluíram que o benefício provavelmente resultou diretamente de sua função imunossupressora e anti-inflamatória.⁽³⁴⁾ Em estudo recente com camundongos diabéticos tipo 2, Ahad et al.⁽³⁵⁾ avaliaram a ação anti-inflamatória e protetora renal do ácido elágico, um inibidor do fator nuclear kappa B

(NF- κ B). Os autores verificaram que o ácido elágico reduziu a patologia renal, suprimiu a expressão renal de TGF- β e de fibronectina, e reduziu os níveis séricos de IL-1, IL-6 e TNF- α , indicando um efeito benéfico do fármaco na patologia renal por meio da inibição do processo inflamatório.

Outros estudos que avaliaram o efeito de fármacos com atividade anti-inflamatória na ND encontraram resultados semelhantes. Elseweidy et al.⁽³⁶⁾ avaliaram o efeito da piridoxamina, um inibidor de proteína glicada, na produção de citocinas pró-inflamatórias e no desenvolvimento de disfunção renal em ratos diabéticos. Eles verificaram que a piridoxamina induziu uma significativa redução nos níveis de creatinina, IL-1, IL-6, PCR e excreção urinária de albumina. Além disso, verificaram uma redução da expressão dos genes do TNF- α e do TGF- β . Os autores concluíram que a piridoxamina apresenta um potencial benefício terapêutico na ND. Tsai et al.⁽³⁷⁾ também avaliaram o efeito do anti-inflamatório e antifibrótico naringenina em camundongos diabéticos. Eles verificaram que o tratamento com naringenina reduziu o nível TNF- α , e diminuiu significativamente a produção e a expressão de IL-1 e IL-6. Estes resultados indicam que a naringenina poderia atenuar a ND por meio de sua atividade anti-inflamatória e antifibrótica. Outro fármaco, o zerumbone, também foi capaz de reduzir os níveis séricos de IL-1, IL-6 e TNF- α e a infiltração de macrófagos nos rins em modelo animal. Além disso, ele promoveu uma redução da expressão renal de TGF- β , ICAM-1 e fibronectina, e acarretou uma melhora da função renal e uma redução da proteinúria dos camundongos, indicando um potencial efeito protetor renal do zerumbone.⁽³⁸⁾

A inibição de citocinas inflamatórias, como terapêutica para a ND, também deriva de estudos sobre a modulação de TNF- α . Estudos recentes demonstraram o efeito do anticorpo anti-TNF α , infliximabe, na ND. Nesse estudo, os ratos diabéticos tratados com infliximabe apresentaram uma redução da albuminúria, bem como diminuição da excreção urinária de TNF- α .⁽³⁹⁾ Estudos com pentoxifilina (PTF) também sugeriram que a inibição do TNF- α pode ter um efeito benéfico no tratamento da ND. PTF é um inibidor da fosfodiesterase-metilxantina que possui propriedades anti-inflamatórias significativas. Além disso, o fármaco inibe a transcrição do gene de TNF- α . Estudos experimentais demonstraram que a administração de PTF impede um aumento na expressão renal, síntese e excreção de TNF- α em ratos diabéticos com nefropatia, a qual foi diretamente e significativamente associada com uma redução na retenção de sódio renal, hipertrofia renal e excreção urinária de albumina. Além destes resultados experimentais, os ensaios clínicos demonstraram que o PTF reduz significativamente os marcadores clínicos de lesões glomerulares e túbulo-intersticial em indivíduos diabéticos.⁽⁴⁰⁾

CONCLUSÃO

A inflamação crônica subclínica tem sido associada com o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética e com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Vários estudos têm demonstrado que as citocinas inflamatórias são importantes marcadores relacionados com a disfunção renal em pacientes diabéticos tipos 1 e 2. Devido à complexidade patogênica da nefropatia

diabética, novas intervenções terapêuticas direcionadas contra os mecanismos primários que contribuem para a lesão renal são essenciais para a prevenção e o tratamento dessa complicação. Portanto, o reconhecimento das citocinas inflamatórias como fatores patogênicos significativos da nefropatia diabética pode fornecer novos alvos terapêuticos. Neste contexto, o uso de anti-inflamatórios para o tratamento da doença renal no diabetes tem se mostrado bastante promissor, podendo futuramente consistir em um tratamento mais eficaz do que os convencionais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. São Paulo: SBD; 2009. Tratamento da nefropatia diabética. p.120-43. [citado 2015 Nov 21]. Disponível em: <http://dms.ufpel.edu.br/ares/bitstream/handle/123456789/270/11%20%20202009%20diretrizes%20diabete.pdf?sequence=1>
2. Sahakyan K, Klein EB, Lee EK, Tsai YM, Klein R. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(6):1101-5.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28(1):164-76.
4. Navarro-González FJ, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(3):433-42.
5. Lim HK, Tesch HG. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 21]; 2012: 146154. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/146154/>
6. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro AP. Early detection of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):442-51.
7. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010;23(2):125-32.
8. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Lenaga K, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1991;40(6): 1007-12.
9. Jevnikar AM, Brennan DC, Singer GG, Heng JE, Maslinski W, Wuthrich RP. Stimulated kidney tubular epithelial cells express membrane associated and secreted TNF alpha. *Kidney Int.* 1991; 40(2):203-11.
10. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes.* 1993;42(3):450-6.
11. Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Alcázar R, López-Armada MJ, Plaza JJ, et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1995;24:53-77.
12. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9):1553-8.
13. Koike N, Takamura T, Kaneko S. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF-alpha stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor. *Life Sci.* 2007;80(18):1721-8.

14. Park CW, Kim JH, Lee JH, Kim YS, Ahn HJ, Shin YS, et al. High glucose-induced intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression through an osmotic effect in rat mesangial cells is PKC-NF-kappa B-dependent. *Diabetologia*. 2000;43(12):1544-53. Erratum in: *Diabetologia*. 2001;44(3):391.
15. Vesey DA, Cheung C, Cuttle L, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Interleukin-1 beta stimulates human renal fibroblast proliferation and matrix protein production by means of a transforming growth factor-beta-dependent mechanism. *J Lab Clin Med*. 2002; 140(5):342-50.
16. Ruef C, Budde K, Lacy J, Northemann W, Baumann M, Sterzel RB, et al. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int*. 1990;38(2):249-57.
17. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S78-82.
18. Yang J, Chen L, Xu B, Xu J, Sun J, Shen W, et al. Intracellular distributing and interferon- γ secretion of human interleukin-18 in BxPC-3 cells. *Int J Med Sci*. 2014;11(2):172-9.
19. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Urinary tumor necrosis factor-alpha excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3428-34.
20. Navarro JF, Mora C, Maca M, Garça J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):53-61.
21. Lu J, Randell E, Han Y, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Clin Biochem*. 2011; 44(4):307-11.
22. Wu J, Ding Y, Zhu C, Shao X, Xie X, Lu K, et al. Urinary TNF- α and NGAL are correlated with the progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2013;6(6):1482-8.
23. Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, Pichette V, Brachemi S, Madore F, et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):333-40.
24. Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, Nakatou T, Hiramatsu M, Makino H. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(2):171-6.
25. Wolkow PP, Niewczas MA, Perkins B, Ficociello LH, Lipinski B, Warram JH, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(4):789-97.
26. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes - the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005; 48(2):370-8.
27. Cherney DZ, Scholey JW, Daneman D, Dunger DB, Dalton RN, Moineddin R, et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet Med*. 2012; 29(10):1297-302.
28. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int*. 2007;72(5):549-56.
29. Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphisms in interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 2004;24(4): 410-4.
30. Stefanidis I, Kreuer K, Dardiotis E, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Hadjigeorgiou GM, et al. Association between the interleukin-1 β gene (IL1B) C-511T polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: A Candidate-Gene Association Study. *DNA Cell Biol*. 2014;33(7):463-8.
31. Loughrey BV, Maxwell AP, Fogarty DG, Middleton D, Harron JC, Patterson CC, et al. An interleukin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine*. 1998;10(12):984-8.
32. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H, Kamjuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19(10):1000-5.
33. Karadeniz M, Erdogan M, Berdeli A, Yilmaz C. Association of interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism with increased risk of type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy in Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18(1):62-5.
34. Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int*. 2003; 63(1):209-16.
35. Ahad A, Ganai AA, Mujeeb M, Siddiqui WA. Ellagic acid, an NF- κ B inhibitor, ameliorates renal function in experimental diabetic nephropathy. *Chem Biol Interact*. 2014;219:64-75.
36. Elseweidy MM, Elswefy SE, Younis NN, Zaghoul MS. Pyridoxamine, an inhibitor of protein glycation, in relation to microalbuminuria and proinflammatory cytokines in experimental diabetic nephropathy. *Exp Biol Med*. 2013; 238(8):881-8.
37. Tsai SJ, Huang CS, Mong MC, Kam WY, Huang HY, Yin MC. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *J Agric Food Chem*. 2012;60(1):514-21.
38. Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ, Liu IM. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by reducing the hyperglycemia-induced inflammatory response. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(1):64.
39. Moriwaki Y, Inokuchi T, Yamoto A, Ka T, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Effect of TNF-alpha inhibition on urinary albumin excretion in experimental al diabetic rats. *Acta Diabetol*. 2007;44(4):215-8.
40. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery*. 1991;110(2):192-8.