

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Mombro Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima

Guimarães Couceiro

**Sociedade Brasileira
de Clínica Médica**

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

**Indexada na
Base de Dados**

LILACS

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

A RBCM não assume
qualquer responsabilidade
pelas opiniões emitidas
nos artigos

Sumário

ARTIGOS ORIGINAIS

219

Valor Preditivo do Exame de Fundo de Olho na Detecção da Nefropatia Hipertensiva

Predictive Value of the Fundoscopy in Hypertensive Nephropathy

Thiago Carrilho Barbosa, Juliane dos Anjos de Paula, Wagner Moura Barbosa, André Falcão Pedrosa Costa

224

Infecções Sangüíneas Relacionadas aos Cate- teres Venosos

Blood Linked to Infections Venous Catheter

Tatiana Bueno Tardivo, Jamil Farhat Neto, Jamil Farhat Junior

228

Índice de Massa Corporal e Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde em Mulheres de Me- ia-Idade

Body Mass Index and Health Related Quality of Life in Middle- Age Women

Adriana Coutinho de Azevedo Guimarães, Fátima M. Baptista

MEDICINA DE URGÊNCIA

233

Registro Prospectivo de Arritmias Cardíacas em Unidade de Terapia Intensiva

Prospective Registry of Cardiac Arrhythmias in Intensive Care Unit

Luiz Dellano Andrade Pires, Hélio Penna Guimarães, Renato Delascio Lopes, Patrícia Helena Rocha Leal, Letícia Sandre Vendrame, Antonio Carlos Lopes

237

Drogas Vasopressoras nos Estados Choque: Qual é a Melhor Opção?

Vasopressors Drugs in the Shock State: Which is the Best Op- tion?

Fernando Sabia Tallo, Hélio Penna Guimarães, Renato Delascio Lopes, Letícia Sandre Vendrame, Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS DE REVISÃO

243

Neurofibromatose Tipo 1: Atualização

Neurofibromatosis Type 1: Update

Ariadene Facco Espig, Alice Ângela Slomp, Ângela Quatrin Campagnolo, Débora Mânica Rockenbach, Boaventura Dias da Silva, Valdeci Juarez Pomblum

250

Hipertensão Arterial no Idoso: Classificação e Peculiaridades

Arterial Hypertension in the Elderly: Classification and Peculiarities

Eduardo Furtado da Cruz Jobim

254

Rastreo Cognitivo em Idosos para o Clínico

Cognitive Screening of the Elderly for the Clinician

Ivan Aprahamian, José Eduardo Martinelli, Zied Rasslan, Mônica Sanches Yassuda

260

A Potencialidade dos Lentivetores na Terapia Gênica

The Potentiality of Lentivectors in Gene Therapy

Ligia Zacchi Tenório, Flávia Helena da Silva, Sang Won Han

RELATOS DE CASOS

268

Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática Mani- festada durante a Gestaçã: Correlaçã Anáto- mo-Clínica com Necropsia. Relato de Caso

Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Manifested dur- ing Pregnancy: Anatomical-Clinical Correlation with Necropsy. Case Report

Vitor Emer Egypto Rosa, Tiago Pugliese Branco, Carlos Osvaldo Teixeira, Maria Aparecida Barone Teixeira

273

Insuficiência Renal Aguda e Rbdomiólise In- duzida pelo Uso de Estatina. Relato de Caso

Acute Renal Failure and Rhabdomyolysis Induced by Statin. Case Report

Maria Eduarda Menezes de Siqueira, Luis Claudio Françalacci, Camila Girardi Pereira

276

Linfoma de Hodgkin. Relato de Caso

Hodgkin Lymphoma. Case Report

Tatiana Inácio Costa, Juliana de Oliveira Gomes, Gilmar de Oliveira Dornelas Jr, Endrigo Giordane

279

Altos Níveis de HDL Colesterol: Proteção ou Ris- co Cardiovascular? Relato de Caso

High Levels of HDL Cholesterol: Protection or Cardiovascular Risk? Case Report

Rodrigo Toshiharu Fujisawa, Alexandre Eduardo Franzin Vieira, Renato Massashi Fujisawa

282

Aneurisma Volumoso da Artéria Pulmonar em Paciente Portador de Doença de Behçet. Relato de Caso

Huge Aneurism of the Pulmonary Artery in Patient with Behçet's Disease. Case Report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto, Samira Assuf, Guilherme Loures Penna, Maria Ribeiro Santos Morard

Valor Preditivo do Exame de Fundo de Olho na Detecção da Nefropatia Hipertensiva*

Predictive Value of the Fundoscopy in Hypertensive Nephropathy

Thiago Carrilho Barbosa¹, Juliane dos Anjos de Paula¹, Wagner Moura Barbosa², André Falcão Pedrosa Costa³

*Recebido do Hospital Escola Dr. José Carneiro - UNCISAL, Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é conhecida uma das principais doenças relacionadas à doença renal crônica. Muitos estudos têm demonstrado uma correlação entre as lesões ateroscleróticas no fundo do olho e o grau de aterosclerose renal, secundário à hipertensão arterial, validando este dado como uma importante rotina semiotécnica para a depuração de nefropatias em hipertensos. O objetivo deste estudo foi verificar a presença de correlação entre esses dois acometimentos.

MÉTODO: Foram selecionados 30 pacientes baseados nos critérios de inclusão do estudo. A depuração da creatinina e a microalbuminúria foram utilizadas para avaliar a presença de nefropatia. Alterações retinianas foram estabelecidas pela oftalmoscopia indireta. As correlações foram estudadas pelo método de Spearman. Análise de múltipla Variância e o teste do Qui-quadrado foram empregados para estabelecer o impacto dos diversos fatores sobre as variáveis.

RESULTADOS: 68,2% dos pacientes com retinopatia apresentaram nefropatia hipertensiva (NH), enquanto que 41,7% dos nefropatas tinham também retinopatia hipertensiva (RH) ($\chi^2 = 4,75$; $p < 0,05$). Fatores de risco para aterosclerose, fármacos utilizados e os sintomas nefrológicos não diferiram entre os grupos. Pacientes com concomitância de NH e RH, apresentaram valores mais elevados

de microalbuminúria quando comparados ao grupo sem acometimento e ao grupo com NH. Detectou-se correlação significativa entre essas complicações ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

CONCLUSÃO: A retinopatia hipertensiva na população estudada, apresentou correlação com a ocorrência da nefropatia hipertensiva. O encontro de alterações microvasculares em pacientes hipertensos, na fundoscopia, sugere investigação da lesão renal.

Descritores: fundo de olho, hipertensão, insuficiência renal, nefroesclerose.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hypertension is a commonly cited cause for declining renal function. Presence of retinal arteriolar abnormalities has been postulated to represent an indicative of systemic microcirculatory damage and renal dysfunction secondary to hypertension. Demonstration of this microvascular damage may provide a useful indicator of at-risk individuals for progressive renal function decline. The purpose of this investigation is to describe the associations between these abnormalities.

METHODS: Thirteen patients were recruited based in the inclusion conditions of the study. Glomerular filtration rate and the microalbuminuria were used to evaluate the nephropathy presence. Retinal arteriolar abnormalities were evaluated by using indirect fundoscopy. Correlations were examined by using Spearman correlation test. Test of Multiple Variance and Chi-square test were used to establish the impact of the several factors on the variables.

RESULTS: 68.2% of patients with retinopathy showed hypertensive nephropathy (HN), while 41.7% of patients with nephropathy also had hypertensive retinopathy (HR) ($\chi^2 = 4.75$; $p < 0.05$). Risk factors for arteriosclerosis, used medications and the nephrological symptoms did not differ among the groups. Cases with both complications (HN + HR), presented higher values of microalbuminuria as compared to those without HR, with or without HN. Significant correlation was detected between the 2 complications ($r = 0.42$; $p < 0.05$).

CONCLUSION: This investigation shows correlation between the presence of HR and HN. Presence in the fundoscopy of such retinal microvascular abnormalities, in hypertensive patients, suggests screening for renal dysfunction.

Keywords: eye fundus, hypertension, nephrosclerosis, renal Insufficiency.

1. Graduandos de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

2. Professor Mestre, Médico Nefrologista, Professor Assistente da Disciplina de Nefrologia da Universidade de Pernambuco - UPE.

3. Professor Doutor, Médico Nefrologista, Reitor e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL.

Apresentado em 24 de setembro de 2008.

Aceito para publicação em 27 de outubro de 2008.

Endereço para correspondência:

Thiago Carrilho Barbosa

Av. Fernandes Lima, 34/303-A – Farol

57050-000 Maceió, AL.

Fone: (81) 8814-1833

E-mail: tbcarrilho@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade. É definida como uma entidade clínica na qual o indivíduo apresenta níveis médios de pressão arterial que conferem significativo aumento do risco de eventos cardiovasculares a curto ou longo prazo. Seu diagnóstico é baseado na verificação da pressão arterial, onde valores persistentes (aféridos em duas ou mais consultas) de pressão arterial sistólica (PAS) acima de 140 mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mmHg, identificam a população hipertensa¹.

Etiologicamente, a HAS está relacionada a fatores genéticos (familiares e raciais), culturais (padrão alimentar, sedentarismo e obesidade), entre outros²⁻⁴.

A pressão arterial elevada possui correlação com altas taxas de mortalidade e morbidade, na população em geral. As incidências de doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca, são duas outras condições em que a hipertensão tem um papel causador principal, continuam a aumentar. Em relação ao rim, a hipertensão arterial pode ser tanto causa como conseqüência de doença renal. Múltiplas anormalidades na função renal desempenham um papel crítico no desenvolvimento da HAS, entre elas: alterações nos mecanismos de reabsorção do sódio, do controle do volume extracelular, do sistema renina-angiotensina e da sensibilidade ao sal. A hipertensão, quando secundária, ocorre freqüentemente em decorrência de doenças renais, ou seja, parenquimatosas ou de hipertensão renovascular⁵⁻⁷.

A hipertensão representa importante fator de risco para a perda progressiva da função renal, de acordo com as estatísticas dos bancos de diálise em diversos países. Na população negra, é a causa mais comum de doença renal terminal, responsável por 35% a 40% dos casos. Na população branca, é a segunda causa de doenças renais terminais nos EUA e na Europa (20% a 25% dos casos), apesar de este ser considerado um diagnóstico superestimado, feito de forma presuntiva na maioria dos pacientes⁸⁻¹⁰.

Enquanto a progressão da insuficiência renal é rápida em pacientes com hipertensão maligna não tratada, o curso do envolvimento renal na hipertensão benigna é variável, embora quanto mais intensa e duradoura a hipertensão, tanto mais grave a lesão e conseqüente impacto sobre a função renal. Ademais, a grande maioria dos pacientes com doença renal desenvolve ou agrava a HAS à medida que a função renal diminui^{5 11-13}.

Na nefropatia hipertensiva, as pequenas artérias dos rins, incluindo a arteríola aferente, sofrem um número de mudanças patológicas, que altera toda a auto-regulação renal. Assim como nos demais vasos, a arteríola aferente exibe disfunção endotelial e prejudica a auto-regulação adaptativa. Com o passar do tempo, esse defeito aumenta pelas mudanças histológicas provocadas pela hiperplasia e posterior hialinização da camada íntima. Assim, a progressão do estreitamento dos vasos pré-glomerulares pode resultar em isquemia glomerular e túbulo-intersticial, induzindo à atrofia tubular e à fibrose intersticial. Como resultado, há declínio na taxa de filtração glomerular, que pode ser evidenciada pela diminuição da

depuração da creatinina. As lesões estruturais no glomérulo causadas pela HAS produzem alterações nas barreiras à filtração de proteínas, havendo extravasamento anormal de albumina para o filtrado glomerular. Sendo, assim, a pesquisa da microalbuminúria é um marcador da lesão renal tanto na nefropatia diabética quanto na hipertensiva¹⁴⁻¹⁸.

A HAS também provoca alterações nas circulações da retina e coróide levando a conhecida retinopatia hipertensiva. Inicialmente, ocorre uma vasoconstrição focal ou generalizada das arteríolas retinianas, resultando em estreitamento arteriolar, aterosclerose, espessamento da parede das artérias retinianas, espasmo arteriolar focal e cruzamentos arteriovenosos patológicos. Pode haver também lesão da barreira hematorretiniana, resultando em extravasamento de plasma e elementos figurados do sangue para a retina¹⁹⁻²². Clinicamente podem ser observados hemorragias, exsudatos duros, exsudatos algodonosos e o edema de papila. Em 1939, Keith Wagener e Barker desenvolveram uma classificação para estadiamento da retinopatia hipertensiva (Tabela 1), onde os graus I e II são conseqüências do remodelamento vascular, enquanto que os graus III e IV são marcos da hipertensão maligna acelerada, que leva a lesão tecidual grave, com isquemia e hemorragia tecidual, associada ou não com edema cerebral^{18,21}.

Tabela 1 – Classificação da Retinopatia Hipertensiva de Keith-Wagener

Grau 0	Sem alterações retinianas
Grau I	Estreitamento arteriolar e alterações do reflexo arteriolar leves
Grau II	Estreitamento arteriolar e alterações dos reflexos arteriolar mais acentuados e cruzamento artério-venular
Grau III	Alterações do grupo II, hemorragias retinianas e exsudatos
Grau IV	Alterações do grupo III e papiledema

O grau de esclerose arteriolar retiniana geralmente depende da duração e gravidade da hipertensão, e espelha o acometimento vascular de outros órgãos (p. ex.: cérebro, rins)²³. Baseados nesse espelhamento, muitos estudos têm observado correlação significativa entre as lesões ateroscleróticas no fundo do olho e o grau de aterosclerose presente em biópsias renais¹⁸. Assim, o fundo de olho é uma técnica semiológica valiosa na avaliação dos pacientes portadores de HAS^{24,25}.

O objetivo do presente estudo foi correlacionar a presença de nefropatia, em pacientes hipertensos, com alterações detectadas no exame de fundo de olho.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética da Instituição, realizou-se o estudo selecionando aleatoriamente pacientes hipertensos essenciais diagnosticados há pelo menos cinco anos, provenientes dos ambulatórios de Cardiologia e Nefrologia do Hospital Escola Dr. José Carneiro, depois de adequada divulgação e obtenção do consentimento pós-informação. Os procedimentos seguidos foram de acordo

com os padrões éticos da Declaração de Helsinki de 1975, tal como revista em 1983. Os critérios de exclusão foram pacientes menores de 35 anos, acima de 75 anos, diabéticos, portadores de hepatopatia e/ou de doenças auto-imunes.

Os pacientes foram atendidos segundo um protocolo pré-determinado que consistiu de anamnese e adequada aferição da pressão arterial. O exame de fundo de olho foi realizado 10 a 20 minutos após a instilação de colírios midriáticos, através da oftalmoscopia indireta. Após este atendimento, o paciente era submetido à avaliação da função renal, através da depuração da creatinina e à pesquisa da microalbuminúria, obtidas através da urina de 24 horas e uma amostra de soro coletada durante o período de coleta de urina. Após o recebimento da urina de 24 horas, procedia-se a medida de seu volume e a separação em alíquotas: uma para dosagem da microalbuminúria e a outra era utilizada para a medida da depuração da creatinina. Utilizaram-se como valores de referência: para microalbuminúria ≥ 30 e/ou < 300 mg/min e para a depuração de creatinina < 80 mL/min, eram indicativos de acometimento renal.

A hipertensão foi definida como “controlada” caso houvesse história de hipertensão com uso de medicamentos anti-hipertensivos regularmente, cuja pressão arterial diastólica média (PAD) abaixo de 90 mmHg e a PAS média menor que 140 mmHg. A hipertensão “não controlada” foi definida como história positiva sem uso de medicamentos ou com uso irregular ou ainda com PAD igual ou maior que 90 mmHg e/ou a PAS média maior que 140 mmHg. O diagnóstico e a classificação das alterações retinianas foram estabelecidos por ocasião da oftalmoscopia, usando a classificação de Keith-Wagener, porém agrupando-as em: sem alterações, com alterações leves (grupos I e II) e alterações graves (grupos III e IV), a fim de se proceder às análises de correlação e concordância.

As alterações renais foram determinadas pelos níveis da depuração da creatinina e pela presença de microalbuminúria e agrupadas em: sem alterações (depuração de creatinina normal e ausência de microalbuminúria), alterações leves (apenas presença de microalbuminúria), alterações graves (quando presente diminuição da depuração da creatinina a valores abaixo de 80 mL.min).

Na análise estatística todos os dados foram previamente normalizados e expressos em média e desvio-padrão, usando o programa SPSS. A seguir, foram construídas tabelas

tradicionais de contingência. O teste Qui-quadrado foi empregado para estabelecer o impacto de diferentes fatores sobre as variáveis: acometimento renal e retiniano, quando presentes ou quando ausentes. As correlações entre as variáveis foram estudadas pela correlação de Spearman. Análise de Múltipla Variância foi empregada para estabelecer o impacto das diversas variáveis sobre o evento nefropatia. Em todas as análises, considerou-se significativo quando o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 30 pacientes. Porém, apenas 24 foram incluídos no estudo por terem o protocolo completo com toda a propedêutica realizada. As características sócio-demográficas e clínicas destes pacientes estão apresentadas na tabela 2. A média de idade dos pacientes foi de $56,1 \pm 7,5$ anos. Houve predomínio do sexo masculino (70,8 versus 29,2%) da cor parda e de nível social médio, sendo a maioria (50%) usuária de apenas um medicamento anti-hipertensivo. A média do tempo de diagnóstico da hipertensão foi de $7,3 \pm 2,5$ anos. Dos 24 pacientes hipertensos encaminhados para avaliação oftalmológica, 45,8% (n = 11) tinham algum grau de retinopatia hipertensiva e 54,2% (n = 13) eram normais quanto à oftalmoscopia, sendo estes grupos comparáveis quanto às características gerais analisadas. Os pacientes foram subdivididos em subgrupos segundo a presença ou ausência de cada complicação, cujos dados estão contidos na tabela 3. A média de idade do grupo de pacientes com NH e sem RH foi maior que dos demais, embora não estatisticamente significativo. Não houve diferença na distribuição quanto ao sexo, raça e nível sócio-econômico. O tempo de diagnóstico de hipertensão foi maior naqueles com NH sem RH ($8,3 \pm 3,2$, $p < 0,05$), entretanto não diferiu significativamente nos outros agrupamentos. A frequência de atuais fumantes foi semelhante entre os grupos, assim como a média dos seus índices de massa corpórea (IMC) e o sedentarismo. Não houve diferença na frequência de dislipidemia auto-referida entre os 4 grupos. A grande maioria dos pacientes referiu história familiar de hipertensão (91,7%) e novamente este dado não diferiu nos diversos grupos. A frequência do número de medicações utilizadas e possíveis sintomas nefrológicos não diferiram entre os grupos.

Tabela 2 – Características Sócio-Demográficas e Clínicas dos Pacientes Submetidos à Avaliação Oftalmológica e Renal (n = 24).

	Total	Retinopatia		Valor de p
		Presente	Ausente	
Nº de pacientes	24	11	13	-
Sexo (M / F)	17/7	6/5	11/2	ns
Idade (anos)*	$56,1 \pm 7,5$	$55,1 \pm 8,8$	$57,1 \pm 6,2$	ns
Raça (B / N / P)	6/3/11	1/2/6	5/1/5	ns
Tempo de diagnóstico (anos)*	$7,3 \pm 2,5$	$7,6 \pm 2,2$	$7,1 \pm 2,7$	ns
Controle regular (sim / não)	9/15	3/8	6/7	ns

* Valores expressos em média \pm DP

M = masculino; F = feminino; B = branca; N = negra; P = parda.

ns = não significativo

Tabela 3 – Características dos Pacientes segundo a Presença e Ausência de Complicações Hipertensivas (Média ± DP).

	Normal	Retinopatia	Nefropatia	Ambas
Idade (anos)	57 ± 6,8	49,5 ± 6,3	58,1 ± 6,1	55,5 ± 9,4
Tempo de hipertensão arterial (anos)	5,8 ± 1,2	6,5 ± 2,1	8,3 ± 3,2	8 ± 2,5
Pressão arterial sistólica (mmHg)	146,77 ± 5,7	145 ± 7,1	155 ± 7,1	165 ± 8,3
Depuração da creatinina (mL/min)	201,9 ± 97,1	251,8 ± 129,9	72,3 ± 10,7	54,7 ± 15,9
Microalbuminúria (mg/g)	18,4 ± 41,1	21 ± 29,9	40,8 ± 63,3	215,7 ± 158,7

Os pacientes que apresentavam ambas as complicações tinham PAS maior do que os que não tinham complicações ($165 \pm 8,36$ versus $146 \pm 5,77$, $p < 0,05$, respectivamente). O grupo com ambas as complicações também apresentou valores de PAD maiores ($100,8 \pm 10,2$, $p < 0,05$). A depuração da creatinina diferiu entre os grupos sendo menor naqueles com NH e RH quando comparados aos grupos sem complicações e com NH ($54,7 \pm 15,9$ versus $201,9 \pm 97,1$ e $72,3 \pm 10,7$, $p < 0,05$, respectivamente). Pacientes com concomitância de NH e RH, apresentaram valores mais elevados de microalbuminúria quando comparados ao grupo sem acometimentos e ao grupo com NH ($215,7 \pm 158,7$ versus $18,4 \pm 41,1$ e $40,8 \pm 63,3$, $p < 0,05$, respectivamente). A microalbuminúria nos pacientes com RH sem NH não diferiu estatisticamente dos pacientes sem complicações.

Observou-se que a maioria dos pacientes apresentava graus mais leves das complicações. 68,2% dos pacientes retinopatas apresentaram NH, enquanto que 41,7% dos nefropatas tinham também retinopatia ($\chi^2 = 4,75$; $p < 0,05$). Detectou-se correlação significativa entre as 2 complicações hipertensivas ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A busca da detecção precoce das microangiopatias na hipertensão arterial se tornou ainda maior após a comprovação de que o diagnóstico precoce e o controle eficiente dos níveis pressóricos são capazes de retardar a sua progressão^{15,25,26}. A oftalmoscopia indireta demonstrou ser um método simples e eficiente para o diagnóstico da retinopatia hipertensiva²³. A microalbuminúria está sendo reconhecida como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular, e sua dosagem tem permitido o diagnóstico precoce da nefropatia hipertensiva^{14,16}.

O grau de esclerose arteriolar retiniana geralmente depende da duração e gravidade da hipertensão²⁷, e espelha as condições das artérias do restante do organismo²³. Baseados nesse espelhamento, muitos estudos têm relatado correlação significativa entre as lesões ateroscleróticas no fundo do olho e o grau de aterosclerose presente em biópsias renais^{18,28}. Diante disso, observou-se a hipótese de que uma concordância poderia haver por conta dos estágios evolutivos da retinopatia hipertensiva e nefropatia hipertensiva.

Na tentativa de afastar causas diferentes de retinopatia que não hipertensiva, e também afastando o grupo de faixa etária onde a prevalência de hipertensão secundária é maior²³, foram excluídos os pacientes hipertensos menores de 35 anos, acima de 75 anos, diabéticos, portadores de hepatopatia e/ou de doenças auto-imunes. Foram investigadas associações

entre as complicações microvasculares hipertensivas a nível renal e retiniano a certos fatores de risco para aterosclerose, número de medicações utilizadas e os sintomas nefrológicos. No entanto, a existência de associação dos fatores descritos à uma ou outra complicação, em particular, não pôde ser confirmada.

Analisando-se variáveis sócio-demográficas não foram encontradas diferenças no comportamento dos grupos que desenvolveram uma; outra ou ambas as complicações. Pacientes não brancos, idosos haviam se associado a maior risco de retinopatia hipertensiva em alguns estudos^{21,23}. Embora se tenha obtido maior número de pacientes não brancos e idosos, a falta de representatividade da presente amostra não permitiu tal análise.

A presença de microalbuminúria e baixos níveis da depuração da creatinina se associaram aos casos de maior gravidade clínica, caracterizados pela concomitância das duas complicações. Deve-se intervir terapêuticamente em ambas as situações, entretanto Macissac e col.¹⁴ citaram que intervenções médicas na fase microalbuminúrica seriam capazes de melhorar consideravelmente o prognóstico desta complicação, ao contrário das intervenções realizadas na fase macroalbuminúrica, comumente realizadas nos serviços de saúde pública.

No presente estudo houve discreto predomínio na frequência de RH em relação a NH. No entanto, a pesquisa sistemática de ambas as complicações mostrou que a NH esteve de fato mais frequentemente presente entre os pacientes retinopatas do que a RH entre os nefropatas. Apesar da pequena amostra se tornou claro a importância da realização rotineira da fundoscopia e da pesquisa de microalbuminúria na população de hipertensos, no intuito de rastrear complicações renais e assim estabelecer medidas que evitem a progressão da lesão renal, que quando não minimizada inexoravelmente conduzirá à insuficiência renal crônica terminal.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, a retinopatia hipertensiva, determinada pelo exame de fundo de olho, na população estudada, apresentou correlação com a ocorrência e gravidade da nefropatia hipertensiva, de modo que o encontro de alterações microvasculares em pacientes hipertensos, na fundoscopia, exige a investigação da lesão renal.

REFERÊNCIAS

01. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on

- Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003;289:2560-2572.
02. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2006;24:215-233.
 03. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*, 2003;289:2083-2093.
 04. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int*, 2000;57:2072-2079.
 05. Lee HC, Mitchell HC, Van Dreal P, et al. Hyperfiltration and conservation of renal function in hypertensive nephrosclerosis patients. *Am J Kidney Dis*, 1993;21:(Suppl1)68-74.
 06. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003;21:1011-1053.
 07. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007;25:1105-1187.
 08. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004;43:(Suppl1):S1-S290.
 09. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, 1996; 334:13-18.
 10. Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI, et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA*, 1993;269:1272-1277.
 11. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 2003;139:137-147.
 12. Hall WD, Kusek JW, Kirk KA, et al. Short-term effects of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on glomerular filtration rate. The African-American Study of Kidney Disease and Hypertension Pilot study. *Am J Kidney Dis*, 1997;29:720-728.
 13. Innes A, Johnston PA, Morgan AG, et al. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med*, 1993;86:271-275.
 14. Macisaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004;13:83-91.
 15. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002;13:806-816.
 16. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension--how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant*, 1994;9:223-225.
 17. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, et al. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet*, 1992;340:1435-1436.
 18. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 1995;25:207-221.
 19. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1997;95:329-350.
 20. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:92-98.
 21. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, et al. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 2003;42:534-541.
 22. Wong TY, Shanker A, Klein R, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of hypertension. *Circulation*, 2004;109:E143.
 23. Hurcomb PG, Wolffsohn JS, Napper GA. Ocular signs of systemic hypertension: a review. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2001;21:430-440.
 24. Wong TY, Klein R, Klein BE, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*, 2001;46:59-80.
 25. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 1999;106:2269-2280.
 26. Harris MG, Gan CM, Revelli EJ, et al. Blood pressure measurement by eye care practitioners. *J Am Optom Assoc*, 1994;65:512-516.
 27. Thadhani R, Pascual M, Nickleit V, et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet*, 1996;347:231-233.
 28. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*, 2005;46:214-224

Infecções Sangüíneas Relacionadas aos Cateteres Venosos*

Blood Linked to Infections Venous Catheter

Tatiana Bueno Tardivo¹, Jamil Farhat Neto², Jamil Farhat Junior³

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital e Maternidade Bartira (UTI-HMBSA), Santo André, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência das infecções da corrente sangüínea relacionada a cateteres, bem como o índice de complicações durante a implantação dos cateteres venosos centrais na unidade de terapia intensiva (UTI) do hospital e comparou-se o seu uso de maneira geral, ou seja, fora da UTI.

MÉTODO: Após aprovação pela Comissão de Ética da Instituição, realizou-se estudo prospectivo, no período de agosto de 2005 a agosto de 2006, constituído de 840 pacientes consecutivos internados e que 101 faziam uso de cateteres venosos centrais e incluídos no estudo com curativos padronizados.

RESULTADOS: Foram realizadas na UTI 101 cateterizações venosas centrais, sendo 78 com intracath e 22 com cateter de duplo-lúmen. Foram coletadas hemoculturas do sangue periférico e do cateter, com técnica asséptica, cultura da ponta do cateter central, utilizando técnica semiquantitativa e por rolamento da ponta dos últimos 3 a 5 cm do cateter. A taxa de infecção da corrente sangüínea relacionada ao cateter vascular foi de 10,89%, sendo as bactérias gram-positivas, representadas pelo *Staphylococcus aureus*, as predominantes.

CONCLUSÃO: Este estudo demonstrou que tanto no Hospital como na UTI a utilização de acesso venoso periférico é preferencial ao cateter venoso central, sendo o intracath o mais freqüente. O índice de complicação ficou abaixo de 10% mas houve um óbito relacionado ao cateter. As infecções relacionadas ao cateter tiveram como agente

mais freqüente os gram-positivos e estão de acordo com a literatura.

Descritores: Cateter venoso, Corrente sangüínea, Infecção, UTI.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJETIVES: The purpose of this study was to evaluate the incidence of infections of the bloodstream, related to catheters and also the rate of complications during the deployment of central venous catheters in intensive care unit (ICU) of the hospital and compared it if your use in general, ie outside the ICU.

METHODS: After approval by the Ethics Committee of the institution, prospective study took place during the period August 2005 to August 2006, consists of 840 consecutive patients hospitalized and that 101 were using central venous catheters and included in the study with standardized treatment.

RESULTS: We performed in ICU 101 central venous catheterizations, and intracath with 78 and 22 with a double-lumen catheter. Blood cultures were collected from peripheral blood and the catheter, with aseptic technique, culture of the catheter tip central, using Semi-quantitative technique for rolling the edge and the last 3 to 5 cm from the catheter. The rate of infection of the bloodstream related to vascular catheter was 10.89%, and gram-positive bacteria, represented by *Staphylococcus aureus*, the predominant.

CONCLUSION: This study demonstrated that both the hospital and ICU use of the peripheral venous access is preferred to central venous catheter and where the use of the intracath to be more frequent. The complication rate was below 10% but there was one death related to the catheter. The catheter-related infections were the most frequent as a gram-positive and are in line with the literature.

Keywords: Bloodstream, ICU, Infection, Venous Catheter.

INTRODUÇÃO

As infecções sangüíneas relacionadas aos cateteres venosos são causa de morbimortalidade nosocomiais e quando instalados em unidade de terapia intensiva (UTI) são os responsáveis por infecções mais graves, onde a sua incidência é mais elevada, devido ao maior tempo de permanência, maior colonização com a flora hospitalar e maior manipulação. A grande maioria de acesso venoso é feita através de cateteres periféricos, cujo risco de infecção da corrente sangüínea é baixo. Entretanto, o número de cateteres peri-

1. Graduanda (6º Ano) da Faculdade de Medicina do ABC.

2. Graduando (5º Ano) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

3. Título de Especialista em Clínica Médica pela SBCM; Especialista em Cardiologia pela SBC; Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB. Chefe da UTI do HMBSA e da UTI da Santa Casa de Misericórdia de Santo Amaro.

Apresentado em 06 de outubro de 2008.

Aceito para publicação em 22 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:

Dra. Tatiana Bueno Tardivo

Rua Antonio Aggio, 400/82

05713-420 São Paulo, SP.

Fones: (11) 8259-6984; (11) 9109-3042.

E-mail: tatetardivo@hotmail.com

féricos utilizados é grande, o que torna o índice de infecção elevado, porém de baixa gravidade.

A incidência de infecção da corrente sanguínea relacionada aos cateteres nos Estados Unidos varia de 2,9 a 11,3 por 1.000 cateteres/dia nas UTI, com mortalidade de 12% a 25% com altos custos ao sistema de saúde¹.

A partir da década de 1970 surgiram os cateteres venosos, inicialmente muito simples e com poucos recursos, que foram evoluindo como alternativa de acesso vascular, cada vez mais utilizado em pacientes internados em UTI². Os locais de escolha para a sua implantação são as veias jugular interna e externa, a subclávia e a femoral. Estes acessos vasculares são temporários ou provisórios, têm vida curta e estão sujeitos a um grande número de complicações sendo a infecção no local de punção com manifestação sistêmica, a mais freqüente, além de outras menos comuns tais como: hematoma, trombose, estenose e os acidentes durante a implantação que podem levar o paciente a um pneumotórax ou hemotórax. Estes dados por si só, justificam a pesquisa e investimento em medidas adequadas para prevenção e controle destas complicações.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência das infecções da corrente sangüínea, relacionada ao uso de cateteres e o índice de complicações durante a implantação dos cateteres venosos centrais na UTI, bem como no hospital, utilizando-se de protocolos para os implantes, bem como para suas retiradas e coletas de culturas com hemoculturas durante 13 meses.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética Médica do Hospital e Maternidade Bartira de Santo André (UTI-HMBSA), foi realizado estudo prospectivo, no período de agosto de 2005 a agosto de 2006. Considerou-se o estudo sem riscos para os seus participantes.

A UTI-HMBSA é composta de 14 leitos de hospital geral que atende pacientes clínicos e cirúrgicos de média complexidade.

Foram incluídos no estudo 101 pacientes internados na UTI do HMBSA e que faziam uso de cateteres venosos centrais, com índice APACHE médio de 19 e taxa de mortalidade standartizada (SMR) de 0,88.

Os cateteres utilizados nos pacientes foram intracath BDI Cath 10 cm/5 Fr, cateteres de duplo-lúmen 20 cm/7 Fr com sistema *interlink* e *AMC Thromboshield* (com revestimento de heparina e antimicrobiano). Os curativos foram realizados de forma padronizada: imediatamente após a inserção do cateter, era feito o oclusivo com gaze recoberta por curativo transparente de marca 3M (OPSITE POST-OP), trocados após 24h por outro curativo transparente sem gaze (IV3000), que permanecia por três dias ou trocados antes, em caso de sujidade, sangramento e/ou descolamento.

A implantação dos cateteres centrais foram realizadas com técnica asséptica rigorosa, constituindo-se de sabão anti-séptico para lavar as mãos, conjunto de escova-esponja Marcodine® Scrub (iodopovidona 100 mg/mL) ou Riohex® Scrub (clorhexidina a 2%, glicerina, álcool, nonoxynol 9,

CI 19140 e aqua) de marca Rioquímica, uso de máscara, gorro, avental estéril e luvas estéreis, limpeza da pele, com riodeine degermante em almotolia descartável de 100 mL de marca Rioquímica (iodopovidona), prévio pela enfermagem formando uma película protetora seguido de antisepsia com riodeine tópico, colocação de campos estéreis e manipulação estéril do material pelo médico.

Em todos os pacientes que receberam cateter venoso central foi realizada radiografia de tórax de controle pós-implante, coletado a ponta de 3 a 5 cm de todos os cateteres na sua retirada e enviados ao laboratório para cultura; nos casos de suspeita de infecção da corrente sanguínea relacionados ao cateter e/ou infecção diagnosticada no local do cateter, procedeu-se a sua retirada e enviado ao laboratório para cultura, bem como coleta de hemocultura pelo cateter e em veia periférica. Culturas de líquidos de infusão foram realizados quando houve suspeita de contaminação sempre acompanhado de hemocultura e retirada do cateter.

Foi considerada infecção da corrente sangüínea relacionada ao cateter quando havia presença de sinais flogísticos no local de inserção do dispositivo intravascular (calor, rubor, dor ou secreção purulenta) e cultura semiquantitativa da ponta do cateter (técnica de Maki) com mais de 15 unidades formadoras de colônias (UFC) e hemocultura positiva, se hemocultura negativa o diagnóstico é de infecção relacionada ao cateter.

RESULTADOS

No período do estudo foram internados 840 pacientes na UTI-HMBSA, sendo 53% do sexo feminino e 47% do sexo masculino, com doenças que se distribuíram em cardiopatias (43%), pneumopatias (13%), traumas (6%), neurológicas (14%), endócrino-metabólicas (9%), nefrológicas (1%), sepse (5%), pós-operatórios de cirurgia geral, ortopédicas e neurocirúrgicas (9%) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Distribuição por Sexo

Masculino	47%	395
Feminino	53%	445
Total	100%	840

Tabela 2 - Diagnósticos Clínicos

Cardiopatias	43%	361
Pneumopatias	13%	109
Traumas	06%	50
Neuropatias	14%	118
Endócrino-metabólicas	09%	76
Nefropatias	01%	8
Sepse	05%	42
Pós-operatório	09%	76
Total	100%	840

Neste período foram realizados na UTI 101 cateterizações venosas centrais, com distribuição de 78 intracath, 22 cateteres de duplo-lúmen e um cateter de Shilley para hemodiálise, sendo que no hospital o total de cateteres venosos

utilizados foi de 239 dos quais 169 intracath e 70 cateteres de duplo lúmen (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Distribuição dos Cateteres Venosos Utilizados na UTI-HMBSA

Intracath	78	77,23%
Cateter de duplo-lúmen	22	21,77%
Cateter de hemodiálise	1	01,00%
Total	101	100%

Tabela 4 - Distribuição da Utilização de Cateteres no Hospital

	Nº	%
Intracath no Hospital	169	70
CDL no Hospital	70	29
Intracath na UTI	78	22
CDL na UTI	22	9

CDL = cateter de duplo-lúmen

Total de intracath no hospital = 239 (100%); Total de CDL na UTI = 101 (42%).

As complicações imediatas pós-implantes foram localizações da ponta do cateter em posição não desejada (4), pneumotórax (3), hemotórax (1), óbito (1) (Tabela 4)

Foram coletadas hemoculturas do sangue periférico e do cateter com técnica asséptica e cultura da ponta do cateter central utilizando cultura semiquantitativa e por rolamento da ponta dos últimos 3-5 cm do cateter. As infecções da corrente sanguínea relacionada ao cateter foram 11 sendo por *Staphylococcus* (8), *Enterococcus* (1), *Klebsiela* (1) e *Pseudomonas* (1). Sendo que nestes pacientes nenhuma outra fonte de infecção foi identificada (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Complicações Imediatas Pós-Implantes

Ponta do cateter mal posicionado	4	3,96%
Pneumotórax	3	2,97%
Hemotórax	1	0,99%
Óbito	1	0,99%
Total	9	8,91%

Tabela 6 - Infecções da Corrente Sanguínea (hemoculturas)

<i>Staphylococcus aureus</i>	08	7,92%
<i>Enterococcus</i>	1	0,99%
<i>Klebsiela</i>	1	0,99%
<i>Pseudomonas</i>	1	0,99%
Total	11	10,89%

DISCUSSÃO

O aumento da expectativa de vida, acesso às UTI, tratamentos modernos incluindo o uso de dispositivos vasculares, causou um aumento nas infecções primárias da corrente sanguínea relacionada a cateter (IPCS-RC). Os cateteres são dispositivos de grande utilidade para o paciente, principalmente os mais graves, porém as IPCS-RC aumentam a mortalidade e morbidade em 10% a 20%, prolongam a in-

ternação em até sete dias e ocorre custo adicional de 6.000 dólares por paciente, portanto prevenir estas infecções é possível e é o melhor método de evitá-las³. Os *Staphylococcus coagulase* negativos são os agentes mais frequentes tanto da infecção da corrente sanguínea, quanto da relacionada ao cateter seguido do *S. aureus* e dos bacilos gram-negativos. A *Candida sp* vem aumentando sua importância ocupando até o 3º lugar em alguns estudos o que pode ser devido à utilização de antibiótico de amplo espectro, uso de nutrição parenteral, terapias imunossupressoras, dentre outros^{4,8}.

A infecção da corrente sanguínea associada à inserção e manutenção de cateter venoso central é uma das mais graves complicações, prolongando a internação e aumentando os custos da assistência médica. A cada ano, mais de 6000 pacientes desenvolvem esta intercorrência nos hospitais ingleses¹. Para se caracterizar esta infecção, tem-se que ter evidências de um quadro sistêmico no qual o acesso vascular é implicado como possível fonte. Por outro lado, a colonização do dispositivo ou infecção do acesso vascular envolve a presença significativa de microorganismos na porção endoluminal ou superfície externa do cateter, na ausência de infecção sistêmica. A colonização do local de inserção ou do canhão são as principais fontes, o principal agente é o *staphylococcus*, porém os gram-negativos têm importante incidência nestas infecções, eles podem originar-se da contaminação a partir da flora cutânea, durante a inserção, por migração ao longo do cateter e também das mãos da equipe ao contaminar o canhão⁵.

Nos cateteres de curta duração (até 10 dias) a contaminação se dá a partir da microbiota cutânea movendo por capilaridade pela superfície externa. Os de longa duração (acima de três semanas) a contaminação se dá através do canhão movendo-se pela superfície endoluminal⁷.

A adição de substâncias anti-infecciosas nos cateteres pode prevenir a aderência de microrganismos e a formação de biofilmes, sendo os com minociclina e rifampicina ou com clorexidina e sulfadiazina de prata apresentam os melhores resultados *in vitro*⁵.

Vários estudos comprovaram que estes cateteres reduzem a colonização e a ocorrência de infecção primária da corrente sanguínea em procedimentos de curta duração, porém estudos com cateteres por período mais prolongado não demonstraram a mesma eficácia^{1,3,9}. Evidências científicas atuais recomendam considerar o uso de cateter venoso central impregnado com antimicrobianos para pacientes adultos que necessitem de cateterização por período inferior a 10 dias e que sejam de alto risco para septicemia, ou em instituições onde persiste alta a incidência de complicações infecciosas relacionadas ao procedimento, apesar de serem tomadas as medidas preventivas recomendadas⁶.

Pela importância das infecções relacionadas ao acesso vascular, é interessante que as instituições invistam em tecnologias para reduzir sua ocorrência e que estas sejam escolhidas a partir da realidade epidemiológica de cada instituição, bem como o risco de cada paciente em adquiri-la^{5,7}. A tecnologia não substitui, apenas complementa as medidas básicas essenciais de prevenção e controle de in-

fecção, que devem sempre ser revistas, especialmente quando uma nova tecnologia é instituída, sendo fundamental a avaliação de seu impacto sobre o risco de infecção^{5,9}.

Os cateteres vasculares podem ser feitos de vários materiais, conter um ou mais lumens, ser impregnados com antimicrobianos, anti-sépticos ou heparina. Estudos atuais mostram que novas estratégias estão sendo utilizadas na manufatura dos cateteres: com modificação da superfície do cateter com moléculas hidratadas e propriedades antiaderentes, cateteres ou balonete revestidos de antibióticos, balonetes impregnados com prata, cateteres com heparina e cateteres impregnados com sulfadiazina de prata, impregnados com antibióticos intra e extra-lúmens tais como minociclina e rifampicina, curta permanência menos que duas semanas estão relacionados com redução de infecção e são menos efetivos quando mais que três semanas⁵.

No Hospital e Maternidade Bartira o uso de cateter venoso central mais utilizado foi o intracath em 70% dos casos sendo que na UTI em 77,27% mostrando um paralelismo na utilização bem como a preferência dos médicos em sua utilização. Por sua vez os cateteres de duplo-lúmen foram utilizados em 29% no hospital e em 21,77% na UTI, mantendo a mesma proporcionalidade de uso no hospital e na UTI.

A utilização de cateteres venosos na UTI foi de 42% dos utilizados no hospital mostrando uma estratégia de acessos venosos periféricos em preferência aos centrais reservando estes às indicações clássicas. As complicações encontradas (8,91%) ficaram equilibradas entre o mau posicionamento da ponta do cateter em 3,96% e hemopneumotórax em 3,96% com 0,99% de óbito pelo cateter.

A UTI apresentou uma taxa de infecção relacionada a cateter vascular de 10,89% sendo que as bactérias gram-positivas representadas pelo *Staphylococcus aureus* foram os predominantes em 7,92% versus 2,97% de gram-negativos. A densidade de incidência da infecção relacionada a cateter vascular é o número de episódios de infecção pelo número de cateterizações vasculares por dia por 1.000 pacientes e esta deve ser utilizada em unidades fechadas como UTI e para cateter vascular central e indica o número de pacientes expostos ao risco de aquisição de infecção e a intensidade desta exposição e traduzida como o número de infecções por 1.000 cateteres/dia sendo que o denominador é obtido contando-se diariamente o número de pacientes, presentes

na unidade, em uso de cateter vascular.

Desta forma teve-se em média 0,8 de infecção associada ao cateter vascular por mês e uma cateterização de 8,4 por mês no período estudado resultando uma densidade de incidência de infecção de 95 por 1.000 cateteres/dia.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que tanto no Hospital como na UTI a utilização de acesso venoso periférico é preferencial ao cateter venoso central e quando da utilização destes o intracath é o mais freqüente. O índice de complicação ficou abaixo de 10% mas houve um óbito relacionado ao cateter. As infecções relacionadas ao cateter tiveram como agente mais freqüente os Gram-positivos e estão de acordo com a literatura.

REFERÊNCIAS

01. Diament D. Rotinas em Medicina Intensiva Adulto-AMIB. 2003;62-67.
02. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. MMWR Recomm Rep, 2002;51:(RR-10):1-29.
03. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis, 2001;32:1249-1272.
04. Kocssis E. Biofilmes relacionados a cateteres. Intravenous, 2005;15:10-11
05. Fernandes AT. Novas tecnologias para o controle das infecções relacionadas ao acesso vascular. Intravenous, 2007;17:5-6.
06. Hallage NM. Vigilância epidemiológica das infecções associadas a cateter vascular. Intravenous, 2007;17:8-10.
07. Fätkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. Clin Microbiol Infect, 2002;8:545-550.
08. Nucci M, Anaisse E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. Clin Infect Dis, 2002;34:591-599.
09. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med, 2004;140:18-25.

Índice de Massa Corporal e Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde em Mulheres de Meia-Idade*

Body Mass Index and Health Related Quality of Life in Middle-Age Women

Adriana Coutinho de Azevedo Guimarães¹, Fátima M. Baptista²

*Recebido da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As mudanças na meia-idade estão geralmente associadas a uma diminuição da qualidade de vida (QV). O principal objetivo foi analisar a influência do índice de massa corporal (IMC) na QV de mulheres de meia-idade.

MÉTODO: participaram do estudo 432 mulheres, com idade entre 45 e 59 anos ($51,9 \pm 4,5$ anos); IMC entre $16,4$ e $44,6$ kg/m^2 (25 ± 4 kg/m^2), escolaridade entre 1 e 13 anos (11 ± 3 anos). A QV foi avaliada pelo WHO-QOL-bref (OMS), o IMC foi calculado de acordo com o peso e a altura reportados pelas participantes e a prática de atividade física (AF) através do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ).

RESULTADOS: A análise descritiva revelou que os escores obtidos no domínio físico ($61\% \pm 11\%$), psicológico ($63\% \pm 12\%$), social ($72\% \pm 21\%$) e ambiental ($69\% \pm 15\%$), são indicadores de boa QV e que 75% das mulheres eram ativas. Após a divisão da amostra em 3 grupos de acordo com o IMC (menos de $18,5$ kg/m^2 , entre $18,5$ e $24,9$ kg/m^2 e pelo menos 25 kg/m^2), designadamente, o grupo A ($17,7 \pm 0,6$ kg/m^2), o grupo B ($22,8 \pm 1,4$ kg/m^2), e o grupo C ($28,5 \pm 3,4$ kg/m^2), a ANCOVA, ajustada para a AF total, idade e anos de escolaridade evidenciou diferenças, entre o grupo A e os grupos B e C nos domínios sociais (A = $57\% \pm 6\%$ versus B = $73\% \pm 1\%$, $p = 0,010$; versus C = $72\% \pm 2\%$, $p = 0,018$) e ambiental (A = $60\% \pm 4\%$ versus B = $69\% \pm 1\%$, $p = 0,035$; versus C = $70\% \pm 1\%$, $p = 0,038$), e entre o grupo A e C no domínio psicológico (A = $57\% \pm 3\%$ versus C = $64\% \pm 1\%$, $p = 0,038$).

CONCLUSÃO: As mulheres de meia-idade magras, devido ao peso insuficiente para a altura, relataram uma QV mais baixa nos domínios social, ambiental e psicológico do que as que têm IMC normal ou acima do normal.

Descritores: índice de massa corporal, mulheres, qualidade de vida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Changes in the middle age are usually associated to a decrease in quality of life (QOL). The aim of this study was to analyse the influence of the body mass index (BMI) in QOL of middle age women.

METHODS: 432 women aged 45 and 59 years old (51.9 ± 4.5 years of age); BMI between 16.4 and 44.6 kg/m^2 (25 ± 4 kg/m^2), schooling between 1 and 13 years (11 ± 3 years). QOL was assessed through the WHOQOL-bref (WHO), the BMI was calculated according to the weight and height reported by the participants, and the physical activity practice through the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

RESULTS: The descriptive analysis revealed that the obtained scores in the physical ($61\% \pm 11\%$), psychological ($63\% \pm 12\%$), social ($72\% \pm 21\%$), and environmental ($69\% \pm 15\%$) domain, are indicators of good QOL and that 75% of the women were sufficiently active. After the splitting of the samples into 3 groups according the BMI (less than 18.5 kg/m^2 , between 18.5 and 24.9 kg/m^2 and at least 25 kg/m^2), namely, the group A (17.7 ± 0.6 kg/m^2), the group B (22.8 ± 1.4 kg/m^2), and the group C (28.5 ± 3.4 kg/m^2), the ANCOVA, adjusted to the total PA, age, schooling years, showed differences between the group A and the groups B and C in the social (A = $57\% \pm 6\%$ versus B = $73\% \pm 1\%$, $p = 0.010$; versus C = $72\% \pm 2\%$, $p = 0.018$), and environmental (A = $60\% \pm 4\%$ versus B = $69\% \pm 1\%$, $p = 0.035$; versus C = $70\% \pm 1\%$, $p = 0.038$) domains, and between the groups A and C in the psychological domain (A = $57\% \pm 3\%$ versus C = $64\% \pm 1\%$, $p = 0.038$).

CONCLUSION: The middle age thin women, due to an insufficient body weight to height, reported a lower QOL in the social, environmental, and psychological domains than the ones presenting normal or above the normal BMI.

Keywords: body mass index, quality of life, women

1. Departamento de Educação Física do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte da UDESC; Núcleo de Atividade Física, Saúde e Gerontomotricidade (NAFISGE/LADEHU);

2. Unidade de Exercício e Saúde, Faculdade de Motricidade Humana, Universidade Técnica de Lisboa, Portugal (FMH/UTL).

Apresentado em 01 de outubro de 2008

Aceito para publicação em 03 de novembro de 2008

Endereço para correspondência

Adriana C. de Azevedo Guimarães

R. Bias Peixoto, 187/201 – Itaguaçu II

88085-480 Florianópolis, SC.

Fone (48) 9981-1607

E-mail: nanaguim@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Com o aumento progressivo da expectativa de vida feminina, a partir da segunda metade do século XX em virtude do avanço tecnológico no campo da saúde, verificou-se um interesse crescente pelas questões ligadas ao envelhecimento feminino¹. Em 1999 as mulheres brasileiras com mais de 40 anos correspondiam a quase 32% da população do país, com projeção de um aumento ao redor de 11% até 2010². Percebe-se também um aumento crescente de mulheres acima de 50 anos, idade aproximada de início da menopausa, onde essas mulheres experimentam incômodos sintomas que pode levar a uma diminuição do bem estar psicológico e qualidade de vida³.

Recentemente, vários relatos têm mostrado que a auto-estima de mulheres na meia-idade é geralmente baixa e que influencia significativamente a sua qualidade de vida^{4,5}. No estudo de Scheneider e col.⁶, as mulheres que se julgaram como atraentes relataram não só uma maior auto-estima como menor sintomatologia associada à menopausa. Outros estudos relataram uma associação positiva entre a auto-estima, a prática regular de atividade física e a qualidade de vida^{7,8}.

A preocupação com o corpo e a autopercepção da figura física constitui elementos centrais para a autovalorização da maioria das mulheres^{9,10}, uma vez que podem ser mantidas ou melhoradas através da atividade física¹¹, esta pode revelar-se como um motivo para maior adesão e participação da sua prática regular e conseqüentemente para a manutenção ou melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde. O sedentarismo propicia a diminuição da massa magra, metabolicamente mais ativa e a redução da taxa metabólica de repouso. Uma prática insuficiente de atividade física sem a correspondente redução proporcional na ingestão calórica propicia a acumulação de gordura corporal^{12,13}.

Para além da percepção da figura física, a qualidade de vida relacionada com a saúde em mulheres de meia-idade pode ser grandemente afetada pelos sintomas da menopausa, e particularmente pelas ondas de calor. Alguns estudos relataram que mulheres com sobrepeso/obesidade possuem um risco maior de experimentar ondas de calor, comparativamente a mulheres com peso normal ou abaixo do normal^{14,15}. Outro estudo observou que mulheres com índice de massa corporal (IMC) normal relataram menos ondas de calor e melhor qualidade de vida relacionada com a saúde do que as mulheres com sobrepeso/obesidade¹⁶.

Neste contexto de alguma contradição e tendo em vista um melhor aconselhamento dos profissionais de saúde à mulher de meia-idade, o objetivo deste estudo foi analisar a influência do IMC na qualidade de vida relacionada com a saúde de mulheres de meia-idade.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina, que segue as Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolven-

do Seres Humanos, realizou-se este estudo descritivo no período entre outubro de 2007 e janeiro de 2008. Foram incluídas no estudo 432 mulheres, com idade entre 45 e 59 anos, com média de idade de $51,9 \pm 4,5$ anos, que foram contatadas através de instituições empregadoras ou prestadoras de serviços ao nível da educação, saúde, desporto, religião e seguros. Todas as participantes foram informadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme a Resolução CNS 196/96. Foram excluídas aquelas que apresentaram recusa explícita ou incapacidade em participar do estudo.

As participantes do estudo foram divididas em 3 grupos de acordo com o IMC, nomeadamente o grupo A que incluiu as mulheres com peso abaixo do normal ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$, $n = 12$), o grupo B que incluiu mulheres com peso normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, $n = 229$) e o grupo C que incluiu mulheres com pelo menos excesso de peso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 171$).

A idade, escolaridade, peso, altura, IMC, qualidade de vida e atividade física foram avaliadas através de questionário.

A qualidade de vida foi avaliada pelo *World Health Organization Quality of Life – WHOQOL*¹⁷⁻¹⁹, que é dividida em 4 domínios (físico; psicológico, social e ambiental) composto por 26 questões em escala de respostas do tipo Likert, expressas através de uma escala de intensidade (nada – extremamente), ou de capacidade (nada – completamente), ou de frequência (nunca – sempre), ou de avaliação (muito insatisfeito – muito satisfeito; muito ruim – muito bom), os escores em cada domínio variam de 0 a 100, em que o zero representa a pior e 100 a melhor qualidade de vida.

A atividade física foi avaliada através da versão curta do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão curta²⁰⁻²³, composto por seis itens para avaliar a frequência com que a participante realizou pelo menos 10 minutos contínuos de caminhada, atividade física moderada e vigorosa assim como a sua duração, na última semana.

Para a análise dos dados utilizou-se o programa estatístico SPSS – versão 16.0. Realizou-se uma descrição da idade, peso, altura, IMC, qualidade de vida e atividade física através da média e desvio-padrão e também uma comparação entre os grupos através da ANOVA e teste *Post-hoc* Scheffé. Para a comparação da qualidade de vida em função do IMC foram constituídos 3 grupos, nomeadamente o grupo A ($17,7 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$) – peso insuficiente; o grupo B ($22,8 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$) – peso normal; e o grupo C ($28,5 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$) – excesso de peso/obesidade. A comparação entre os grupos foi efetuada através de ANCOVA ajustada para a idade, anos de escolaridade e atividade física total. O nível de significância foi estabelecido para um valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentadas as principais características da amostra que foi dividida em 3 grupos de acordo com o IMC, nomeadamente o grupo A, com peso abaixo do normal, o grupo B com peso normal e o grupo C com pelo menos excesso de peso. A média de idade para os 3 grupos foi de 51,9 anos, ou seja, correspondente à média etária de

mulheres na menopausa, registrada em países industrializados²⁴⁻²⁶, mas superior à observada em outros países como na África do Sul²⁷, no Gana²⁸ na Tailândia²⁹, ou nos Emirados Árabes Unidos³⁰. Estudo de base populacional recente realizado no Brasil com 456 mulheres revelou a média etária da ocorrência da menopausa natural de 51,2 anos³¹.

As participantes desta investigação estudaram em média cerca de 10 anos e 75% foram consideradas ativas, ou seja, realizavam caminhadas ou atividade física de intensidade moderada e vigorosa pelo menos três vezes por semana, acima de 30 minutos por dia.

Para além do IMC, variável a partir da qual foram constituídos os grupos, e conseqüentemente do peso corporal, foram observadas diferenças entre os grupos com relação a idade e ao nível de escolaridade. As mulheres do grupo A eram mais novas do que as do grupo C e por sua vez as do grupo C revelaram menor número de anos de escolaridade que as do grupo A e B.

A tabela 2 apresenta os principais resultados referentes aos diversos domínios da qualidade de vida, designadamente o domínio físico (dor, desconforto, energia, fadiga, sono, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de medicação ou de tratamento e à capacidade de trabalho); psicológico (sentimentos positivos, pensar, aprender, memória, concentração, auto-estima, imagem corporal, aparência, sentimentos negativos e espiritualidade); social (relações pessoais, suporte social e atividade sexual) e ambiental (segurança física, proteção, ambiente no lar, recursos financeiros, cuidados de saúde e sociais, informações, participação em oportunidade de recreação e lazer, ambiente físico e transporte).

Foram observadas diferenças entre os grupos no domínio psicológico, em que o grupo A apresentou menor qualidade de vida que o grupo C e nos domínios social e ambiental em que o grupo A apresentou menor qualidade de vida não só relativamente ao grupo C como também ao grupo B.

DISCUSSÃO

O objetivo maior deste estudo foi analisar a influência do IMC na qualidade de vida de mulheres de meia-idade. Trata-se de um período de vida da mulher geralmente associado a manifestações de sintomas relacionados com a menopausa e que poderão influenciar negativamente a sua qualidade de vida³². Diversos estudos têm revelado que a qualidade de vida das mulheres é normalmente mais comprometida nos domínios físico e psicológico¹⁻³³. Embora não apresentados na presente investigação, não foram observadas correlações entre sintomas da menopausa e qualidade de vida, à exceção da diminuição do interesse sexual com a diminuição da qualidade de vida no domínio físico ($r = 0,108$, $p = 0,026$) e de alteração da pele com o domínio ambiental ($r = -0,117$, $p = 0,016$).

Outros autores analisaram a relação entre o IMC e a sintomatologia da menopausa^{16,34-36}, descrevendo uma associação positiva entre alto IMC e maior prevalência e intensidade das ondas de calor¹⁶. Este aumento das ondas de calor, particularmente em mulheres obesas, poderá estar relacionado com maior probabilidade de insuficiência ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico) e, portanto de menor produção de estrogênios pelos ovários³⁷. Observações contrárias foram, no entanto, descritas por Campagnoli e col.³⁸ e Erlik, Meldrum e Judd³⁹, relataram que mulheres com menor IMC apresentavam maior prevalência de ondas de calor, provavelmente devido também a um menor nível de estrogênios circulantes comparativamente a mulheres com peso normal⁴⁰. Outros estudos não encontraram, todavia, qualquer relação entre IMC e sintomas da menopausa⁴¹⁻⁴³. No presente estudo também não foi observada qualquer associação entre IMC e sintomatologia da menopausa (valor de $F = 0,707$, $p = 0,548$).

De acordo com Juarbe e col.⁴⁴ o IMC poderá influenciar a qualidade de vida relacionada com a saúde da mulher,

Tabela 1 – Principais Características da População Estudada

Variáveis	Grupo A * < 18,5 kg/m ²	Grupo B * 18,5-24,9 kg/m ²	Grupo C * ≥ 25 kg/m ²	Valor de p	Post-hoc
Idade (anos)	49,3 ± 3,4	51,4 ± 4,4	52,7 ± 4,5	0,002	A < C
Peso (kg)	47,2 ± 4,3	59,1 ± 5,4	73,7 ± 10,4	< 0,001	A < B, C
Estatura (m)	1,63 ± 0,07	1,61 ± 0,05	1,60 ± 0,06	0,347	-
IMC (kg/m ²)	17,7 ± 0,6	22,7 ± 1,3	28,5 ± 3,3	< 0,001	A < B, C
Escolaridade (n)	11,2 ± 2,4	11,3 ± 2,4	10,4 ± 3,1	0,005	C < A, B
AF Total (min/d)	211 ± 192	272 ± 275	227 ± 236	0,188	-

* Valores expressos em Média ± DP

AF = atividade física

ANOVA - teste *post-hoc* Scheffé ($p < 0,05$)

Tabela 2 – Comparação da Qualidade de Vida de Acordo com o Índice de Massa Corporal.

Domínios	Grupo A *	Grupo B *	Grupo C *	Valor de p	Post-hoc
Físico (%)	60,1 ± 3,3	60,3 ± 1,1	62,1 ± 1,3	0,389	-
Psicológico (%)	57,2 ± 3,1	62,1 ± 1,1	64,2 ± 1,2	0,038	A < C
Social (%)	57,1 ± 3,2	73,1 ± 1,2	71,3 ± 2,2	0,029	A < B, C
Ambiental (%)	60,2 ± 4,1	69,2 ± 1,4	70,1 ± 1,2	0,048	A < B, C

Ancova - ($p < 0,05$)

* Valores expressos em Média ± DP

particularmente nos domínios físico e psicológico. Geralmente o aumento de peso encontra-se associado a uma diminuição da qualidade de vida¹⁴⁻¹⁶. Um estudo longitudinal recente documentou que o aumento no peso superior a 5 kg estava associado a aumento de sintomas somáticos na menopausa e diminuição na qualidade de vida⁴⁵.

CONCLUSÃO

No presente estudo mulheres de meia-idade, classificadas como magras devido ao peso insuficiente para a altura, revelaram uma qualidade de vida mais baixa nos domínios social, ambiental e psicológico do que as que têm IMC normal ou acima do normal. Face ao exposto pela literatura, mas, sobretudo de acordo com estes resultados concluiu-se que não só as mulheres com excesso de peso, mas também aquelas com peso insuficiente exigem maior atenção, particularmente nos domínios psicológico (sentimentos positivos, pensar, aprender, memória, concentração, autoestima, imagem corporal, aparência, sentimentos negativos e espiritualidade) e social (relações pessoais, apoio social e atividade sexual).

REFERÊNCIAS

- De Lorenzi DR, Baracat EC, Saciloto B, et al. Factors related to quality of life in post-menopause. *Rev Assoc Med Bras*, 2006;52:312-317.
- Renó Jr J. Alterações do Humor e da Cognição: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. In: Fernandes CE. *Menopausa e Tratamento*. São Paulo: Editora Segmento; 2003;111-116.
- Busch H, Barth-Olofsson AS, Rosenhagen S, et al. Menopausal transition and psychological development. *Menopause*, 2003;10:179-187.
- Schneider HP. The quality of life in the post-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002;16:395-409.
- Doyal L. Women, Health, and the Sexual Division of Labour: a Case Study of the Women's Health Movement in Britain. In: Fee E, Krieger N. *Women's Health, Politics, and Power: Essays on Sex/Gender, Medicine, and Public Health*. New York: Baywood Publishing, 1994.
- Schneider HPG, Schultz-Zehden B, Rosemeier HP, et al. Assessing well-being in Menopausal Women. In: Studd J. *The Management of the Menopause the Millennium Review*. New York, London: Parthenon Publishing, 2000;11-19.
- Sonstroem RJ, Potts SA. Life adjustment correlates of physical self-concepts. *Med Sci Sports Exerc*, 1996;28:619-25.
- McAuley E, Blissmer B, Marquez DX, et al. Social relations, physical activity, and well-being in older adults. *Prev Med*, 2000;31:608-617.
- Wilbur J, Miller A, Montgomery A. The influence of demographic characteristics, menopausal status, and symptoms on women's attitudes toward menopause. *Women Health*, 1995;23:19-39.
- Misra R, Alexy B, Panigrahi B. The relationships among self-esteem, exercise, and self-rated health in older women. *J Women Aging*, 1996;8:23-33.
- Ransdell LB, Wells CL, Manore MM, et al. Social physique anxiety in postmenopausal women. *J Women Aging*, 1998;10:19-39.
- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*, 1995;123:673-675.
- Fernandes CE, Wehba S, Melo NR, et al. Abordagem clínica da mulher no climatério. *Femina*, 1999;27:121-130.
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*, 2000;152:463-473.
- Galicchio L, Visvanathan K, Miller SR, et al. Body mass, estrogen levels, and hot flashes in midlife women. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;193:1353-1360.
- Daley A, Macarthur C, Stokes-Lampard H, et al. Exercise participation, body mass index, and health-related quality of life in women of menopausal age. *Br J Gen Pract*, 2007;57:130-135.
- Whoqol Group. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the whoqol). In: Orley J, Kuyken W. *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Springer Uerlag, Heideberg, 1994;41-60.
- Whoqol Group. Development of the world health organization Whoqol abreviado Quality of life assessment. *Psychol. Med*, 1998;28:551-558.
- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento whoqol abreviado. *Rev Saúde Pública*, 1999;34:178-183.
- Pardini R, Matsudo SMM, Matsudo VKR, et al. Validation of the international physical activity questionnaire (IPAQ): pilot study in brazilian young adults. *Med Sci Sports Exerc*, 1997;29:S5-S9.
- Pardini R, Matsudo SMM, Matsudo VKR, et al. Validação do questionário internacional de atividade física (IPAQ – versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Cien Mov*, 2001;9:45-51.
- Matsudo SMM, Araújo T, Matsudo VKR, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Atividade Física Saúde*, 2001;6:5-18.
- Celafiscs – Centro de estudos do laboratório de aptidão física de São Caetano do Sul. Questionário internacional de atividade física (IPAQ) – versão curta. Disponível em: <http://www.celafiscs.org.br>. Acesso em 02/11/2005.
- McKinlay S, Jefferys M, Thompson B. An investigation of the age at menopause. *J Biosoc Sci*, 1972;4:161-173.
- Brand PC, Leher PH. A new way of looking at environmental variables that may affect the age at menopause. *Maturitas*, 1978;1:121-132.
- Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol*, 1998;51:1271-1276.

27. Benjamin F. The age of the menarche and of the menopause in white South African women and certain factors influencing these times. *S Afr Med J*, 1960;34:316-320.
28. Kwawukume EY, Ghosh TS, Wilson JB. Menopausal age of Ghanaian women. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993;40:151-155.
29. Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, et al. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitas*, 1993;17:63-71.
30. Rizk DE, Bener A, Ezimokai M, et al. The age and symptomatology of natural menopause among United Arab Emirates women. *Maturitas*, 1998;29:197-202.
31. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHSC, et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública*, 2003;19:17-25.
32. Dennerstein L, Lehert P, Guthrie J. The effects of the menopausal transition and biopsychosocial factors on well-being. *Arch Womens Ment Health*, 2002;5:15-22.
33. Silva Filho CR, Baracat EC, Conterno LO, et al. Sintomas climatéricos e qualidade de vida: validação do questionário da saúde da mulher. *Rev Saúde Pública*, 2005;39:333-339.
34. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, et al. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area Study). *Am J Obstet Gynecol*, 2003;189:1646-1653.
35. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, et al. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol*, 2003;101:264-272.
36. Sherman S. Natural History of Menopause Studies and Related Efforts at the National Institute on Aging, NIH. In: Schneider HPG, Naftolin, F. *Climacteric Medicine – Where do we Go?* London: Taylor & Francis, 2005;16-26.
37. Klinga K, von Holst T, Runnebaum B. Influence of severe obesity on peripheral hormone concentration in pre- and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1983;15:103-112.
38. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, et al. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas*, 1981;3:279-287.
39. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol*, 1982;59:403-407.
40. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, et al. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol*, 1994;4:214-220.
41. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, et al. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health*, 1998;7:1149-1155.
42. Santos-Sá D, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. Factors associated with the intensity of hot flashes in climacteric women. *Rev Assoc Med Bras*, 2006;52:413-418.
43. Mirzaiinj Mabadi KM, Anderson D, Barnes M. The relationship between exercise, Body Mass Index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *Int J Nurs Pract*, 2006;12:28-34.
44. Juarbe TC, Gutiérrez Y, Gilliss C, et al. Depressive symptoms, physical activity, and weight gain in premenopausal Latina and White women. *Maturitas*, 2006;55:116-125.
45. Li C, Borgfeldt C, Samsioe G, et al. Background factors influencing somatic and psychological symptoms in middle-age women with different hormonal status. A population-based study of Swedish women. *Maturitas*, 2005;52:306-318.

Registro Prospectivo de Arritmias Cardíacas em Unidade de Terapia Intensiva*

Prospective Registry of Cardiac Arrhythmias in Intensive Care Unit

Luiz Dellano Andrade Pires¹, Hélio Penna Guimarães^{2,3,4}, Renato Delascio Lopes^{2,3,5}, Patrícia Helena Rocha Leal⁶, Letícia Sandre Vendrame^{2,3}, Antonio Carlos Lopes⁷

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Arritmias são eventos adversos freqüentes em pacientes gravemente enfermos. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, tipo, causas, tratamento e fatores associados às arritmias em unidades de terapia intensiva de clínica médica e geral de um Hospital Universitário.

MÉTODO: Estudo prospectivo, observacional e transversal. Durante seis meses, todos os pacientes que desenvolveram arritmia em duas unidades de terapia intensiva (UTI) de hospital universitário terciário foram incluídos. A monitoração contínua com eletrocardiograma (ECG), análise do traçado eletrocardiográfico, gasometria arterial, eletrólitos séricos (K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , Ca^{2+}), fatores de risco preexistentes, índice APACHE II das 24 horas iniciais, tratamento e desfecho foram registrados.

RESULTADOS: Dos 120 pacientes incluídos no estudo, 63 eram do sexo feminino e 57 do sexo masculino. A idade variou de 25 a 93 anos, com média de 65 anos. A hipertensão arterial foi o antecedente mais prevalente em 46 (38,7%) seguido de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em 16 (13,7%). O APACHE II variou de 4 a 39, com média de 20 e risco de médio de mortalidade de 28,9%. Fibrilação atrial (FA) foi mais freqüente em 60 casos (50%), seguida de taquicardia ventricular em 31 (25,7%). Os tratamentos mais administrados foram a amiodarona em 54(45%), cardioversão elétrica em 18 (15%) e reposição de eletrólitos em 13 (11%). A conduta inicial adotada obteve sucesso em 49 (41%). O número de óbitos foi de 37 (31%).

CONCLUSÃO: Alterações metabólicas, idade avançada e maior grau de disfunção fisiológica foram fatores comumente presentes em pacientes com arritmia nesta amostra; a fibrilação atrial foi a arritmia mais freqüente.

Descritores: Arritmias Cardíacas, Fatores de Risco, Unidade de Terapia Intensiva.

1. Ex-Médico Especializando em Medicina Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM.

2. Médico Especialista em Clínica Médica com Área de Atuação em Medicina de Urgência pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM).

3. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

4. Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM); Coordenador do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese.

5. *Cardiology Fellow* pela *Duke Clinical Research Institute* (DCRI), Duke University, EUA.

6. Médica Assistente da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM.

7. Professor Titular de Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM. Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM).

Apresentado em 24 de setembro de 2008

Aceito para publicação em 05 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Hélio Penna Guimarães

UTI da Disciplina de Clínica Médica – UNIFESP-EPM

Av. Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

Fone: (11) 5576-4302

E-mail: heliopg@yahoo.com.br

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Arrhythmias are well-known complications of critical illness. The aim of this study was to evaluate the prevalence, type, causes, treatment and factors associated with arrhythmias in a intensive care units (ICU) of an University Hospital.

METHODS: A prospective, observational and cross-sectional study was designed. During 6 months, all patients who developed arrhythmia were included. Continuous electrocardiography (ECG) monitoring, arterial blood gas, serum electrolyte (K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , Ca^{2+}), preexisting risk factors, APACHE II index to the first 24h, treatment and clinical were record.

RESULTS: 120 patients: 63 are female. The age varied from 25 to 93 years, media 65 years. Systemic arterial hypertension (38.7%) and chronic obstructive disease pulmonary (CODP) (13.7%) were the most prevalent risk factors. APACHE II index varied from 4 to 39, media 20 and mean mortality risk of 28.9%. Atrial fibrillation (50%) and ventricular tachycardia (25.7%) were the most frequents arrhythmias. Amiodarone (45%), electrical cardioversion (15%) and serum electrolytes reposition (11%) were the most frequent treatment administered. The initial issues get success rate in 41%. The number of deaths was 37(31%).

CONCLUSION: Metabolic alterations, older age and greater degree of physiologic derangement at admission were risk factors for development of arrhythmias. Atrial fibrillation was the most frequent arrhythmia.

Keywords: Arrhythmias, Intensive Care Unit, Risk factors.

INTRODUÇÃO

As arritmias são eventos adversos freqüentes em Medicina intensiva, contribuindo significativamente para morbidade e mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI). Sua ocorrência varia de acordo com a população em estudo e, especificamente no caso de pacientes internados em UTI, sua prevalência e gravidade estão relacionadas às condições clínicas prévias atuais e conseqüente necessidade de abordagem terapêutica¹⁻⁴.

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de arritmias ou agravamento de sintomas, tais como: idade avançada, sexo masculino, arritmia ou doenças cardiopulmonares prévias, infarto agudo do miocárdio (IAM), cirurgia torácica e pós-operatório, ou transplante cardíaco⁵⁻⁷. A presença de dor, hipóxia, infecção, sangramento, hipotensão arterial, distúrbios eletrolíticos e disfunção orgânica, achados estes comuns em pacientes internados em UTI, acentuam o risco do desenvolvimento de arritmias, sendo a “terapia profilática” de grande valia para redução do tempo de internação, custos e morbimortalidade^{8,9,11}.

No presente estudo investigou-se a prevalência, tipo, fatores associados, tratamento empregado e desfecho de arritmias cardíacas em pacientes clínicos e cirúrgicos internados em UTI de um hospital de ensino.

MÉTODO

Realizou-se um estudo prospectivo, observacional e transversal, desenvolvido em duas Unidades de Terapia Intensiva: uma unidade geral e uma unidade de Clínica Médica do Hospital São Paulo, Hospital de Ensino da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM); estas unidades juntas constituem-se de 21 leitos aptos à monitorização hemodinâmica contínua e suporte ventilatório invasivo.

Foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os familiares dos pacientes, de acordo com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição e em concordância à declaração de Helsinque.

Durante seis meses todos os episódios consecutivos de arritmias cardíacas (sustentadas ou não, que necessitaram de intervenção ou não) registrados em prontuário e eletrocardiograma nas UTI foram incluídos.

Os seguintes dados foram obtidos dos pacientes em estudo:

- dados demográficos: idade, sexo, altura, peso;
- Índice APACHE II das primeiras 24 horas da admissão na UTI;
- Comorbidades associadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças coronarianas, IAM, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, doença cardíaca vascular, diabetes mellitus, tabagismo, arritmia cardíaca prévia e qualquer outro evento

relatado pelo paciente.

Todos os pacientes estavam sob monitoração contínua de eletrocardiograma (ECG), gasometria arterial e eletrólitos séricos (K^+ , Mg^{2+} , Na^+ Ca^{2+}).

O registro dos episódios de arritmia foi realizado pelos investigadores, em conjunto com o médico plantonista da unidade envolvido no atendimento da intercorrência. Não houve interferências por parte dos investigadores sobre a conduta adotada para tratamento.

Este foi registro descritivo e analítico, tendo a estatística resumida univariada como médias, proporções foram fornecidas das variáveis descritivas (“basais”). Para comparar os níveis de prevalência foi utilizado o intervalo de confiança da proporção ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

Cento e vinte pacientes foram incluídos no estudo, sendo 63 do sexo feminino e 57 do sexo masculino; a idade variou de 25 a 93 anos, com média de 65 anos.

Os antecedentes mórbidos pessoais estão descritos na tabela 1. A HAS foi o antecedente prevalente em 46 (38,7%) seguido de DPOC em 16 (13,7%).

Tabela 1 – Antecedentes Mórbidos Pessoais mais Freqüentes.

Antecedentes	n	%
Hipertensão arterial sistêmica	46	39
Doença pulmonar obstrutiva crônica	16	14
Neoplasia	14	12
Diabetes mellitus	13	11
Insuficiência cardíaca	13	11
Insuficiência coronária	7	9
Sem antecedentes	30	45

O APACHE II variou de 4 a 39 anos, com média de 20 e risco de mortalidade média de 28,9%.

A fibrilação atrial (FA) foi a arritmia mais freqüente em 60 (50%), seguida de taquicardia ventricular (TV) em 31 (25,7%). A tabela 2 apresenta a distribuição dos eventos adversos.

Tabela 2 – Eventos Adversos

Tipos de Arritmias	n	%
Fibrilação atrial	60	50
Taquicardia ventricular sustentada ou não	31	26
Taquicardia Paroxística supraventricular	15	13
Extrassístoles ventriculares, bi ou trigeminismo	9	7,5
Bloqueios atrioventriculares de 2º ou 3º grau	9	7,5
Flutter atrial	6	5

A causa atribuída como desencadeantes da arritmia foi indeterminada em 57 (47,5%). Hipomagnessemia em 21(17,5%), efeito de fármacos inotrópicos em 15 (12,5%), hipóxia em 12 (10%), hipocalcemia em 9 (8%), e insuficiência coronariana aguda em 5 (4%) foram as causas mais freqüentes.

Os tratamentos mais utilizados foram amiodarona, por via venosa, em 54 (45%), reposição de eletrólitos em 31(26%),

cardioversão elétrica em 18 (15%), digital venoso em 10 (9%) e marcapasso transcutâneo ou venoso em 7 (6%).

A conduta inicial adotada obteve sucesso em 49 (41%). Em 21 pacientes (17,5%), mesmo após uma intervenção secundária, não se obteve o sucesso na reversão do ritmo cardíaco.

O número de óbitos foi de 37 (31%), sendo que em 19 destes ocorreram arritmias ventriculares do tipo TV sustentada ou não ($p = 0,001$).

DISCUSSÃO

Nos pacientes estudados nas duas unidades hospitalares, claramente demonstrou-se maior prevalência de idosos, corroborando com o estudo de Lampert e Ezekowitz¹², que demonstraram susceptibilidade às arritmias em idosos, sendo exigida a internação em UTI, quando da sua ocorrência neste grupo de pacientes.

Neste registro foi definida a FA aguda como a mais freqüente modalidade de arritmia. Em estudo anterior, Reinelt e col.¹³ observaram todos os episódios consecutivos de arritmias cardíacas em pacientes críticos internados em UTI cardiológica, entre 1996 e 1999, obtendo maior prevalência também da FA e TV sustentada. Baine, Yu e Weis¹⁴ estudaram a incidência dos tipos de arritmias e tempos de internação hospitalar e em UTI em 144.512 pacientes com idade ≥ 65 anos e com arritmias cardíacas, entre 1991 e 1998, constatando ser a FA o tipo mais freqüente (44,8%), além do significativo aumento do tempo de permanência hospitalar.

Entretanto, poucos estudos avaliaram a incidência, a prevalência e o tipo de arritmias em pacientes críticos internados em UTI de caráter geral. Artúcio e Pereira¹ em extenso estudo epidemiológico (1971-1983), descreveram prevalência de 78% de arritmias cardíacas em 2820 pacientes internados em UTI de caráter geral, variando de 44% em politraumatizados a 90% em distúrbios cardiovasculares primários, sendo fatores associados ao evento, o uso de fármacos vasoativos, se distúrbios eletrolíticos e gravidade da doença subjacente.

Por outro lado, Reinelt e col.¹³ relataram 20% de prevalência de arritmias em pacientes internados em UTI de caráter cirúrgico/cardiológico. Tal discrepância em relação aos resultados encontrados nestes dois estudos deve-se ao critério utilizado para a classificação de arritmias (implicação hemodinâmica) e ao espectro da gravidade dos pacientes envolvidos em cada estudo.

O impacto de morbidades cardiovasculares e/ou pulmonares prévias sobre o risco de desenvolvimento de arritmias se mantém controverso^{15,16}. Porém, no presente estudo, a HAS e a DPOC somadas estavam presentes em aproximadamente 53% dos pacientes.

No presente estudo, as causas atribuídas como desencadeantes das arritmias são bem descritas na literatura médica. A hipomagnesemia pode precipitar fibrilação ventricular refratária, além de elevar a reposição de potássio intracelular, mecanismo associado a sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita⁹. A hipóxia (PO_2 arterial ≤ 60 mmHg) parece ser fator independente para o surgi-

mento de taquiarritmias¹³. Uso de fármacos vasoativos e inotrópicos, que indicam grau de instabilidade e gravidade desses pacientes, induz a arritmia dose-dependente ao diminuir o período refratário efetivo atrial e ventricular, facilitando a condução elétrica pelo nó atrioventricular e conseqüente indução de TV sustentada¹.

No que tange a avaliação do índice APACHE II das primeiras 24 horas de internação, é notória a relação entre o grau de disfunção fisiológica e a correlata morbidade e mortalidade subseqüentes. Brathwaite e Weissman⁴ demonstraram em um grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de grande porte, que posteriormente cursaram com arritmias atriais, maior índice APACHE II de admissão em relação ao grupo controle que não desenvolveu arritmias.

O fármaco mais utilizado isoladamente para tratamento das arritmias foi a amiodarona. Tal fato deve-se não só por ter sido a FA a arritmia mais freqüente, mas também por este fármaco possuir menor efeito inotrópico negativo e "pró-arritmogênico" que os demais, com taxa de conversão dessa arritmia para ritmo sinusal de 80%. Soma-se a isto a recomendação atual de que o retorno ao ritmo sinusal não é superior ao controle da freqüência cardíaca quando da presença de FA, conforme demonstrado pelos estudos de AFFIRM e RACE^{17,18}.

Em todos os pacientes com arritmias cardíacas associadas à instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica é o tratamento de escolha.

A despeito da morbidade e mortalidade por arritmias em UTI, a conduta inicial frente a estas obteve sucesso em menos da metade dos casos (41%). Assim, o manuseio correto desses eventos depende não só da tecnologia empregada para o seu diagnóstico e tratamento, mas também da observação dos possíveis fatores associados e do conhecimento do seu mecanismo causador^{19,20}.

A ocorrência de arritmias e suas altas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes graves internados em UTI, justificam a freqüente monitorização e conhecimento sobre o seu mecanismo causador, visando a profilaxia e tratamentos adequados.

REFERÊNCIAS

1. Artucio H, Pereira M - Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study. *Crit Care Med*, 1990;18:1383-1388.
2. Krotzer H, Mayr A, Ulmer H, et al. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med*, 2000;26:908-914.
3. Trappe HJ, Brandts B, Weismueller P. Arrhythmias in the intensive care patient. *Curr Opin Crit Care*, 2003;9:345-355.
4. Brathwaite D, Weissman C. The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Chest*, 1998;114:462-468.
5. Habet KJ, Calvin JE. Arrhythmias and heart block in the-critically ill. *Curr Opin Crit Care*, 1995;1:402-409.
6. Trape HJ. Diagnosis and Treatment of Tachycardias,

- em: Vicent JL - Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin-Heidelberg, New York, Springer, 2000;638-648.
07. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med*, 1997;336:1429-1434.
 08. Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, et al. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol*, 1985;55:146-151.
 09. Casthely PA, Yoganathan T, Komer C, et al. Magnesium and arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1994;8:188-191.
 10. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*, 1997;337:1785-1791.
 11. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalaemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 1983;50:525-529.
 12. Lampert R, Ezekowitz MD. Management of arrhythmias. *Clin Geriatr Med*, 2000;16:593-618.
 13. Reinelt P, Karth GD, Geppert A, et al. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med*, 2001;27:1466-1473.
 14. Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders of arrhythmias, 1991-1998. *J Am Geriatr Soc*, 2001;49:763-770.
 15. Stricker KH, Rothen HU, Fuhrer J. Atrial tachyarrhythmia after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 1998;24:654-662.
 16. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1995;25:1673-1680.
 17. Wise DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators *N Engl J Med*, 2002;347:1825-1833.
 18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. *N Engl J Med*, 2002;347:1834-1840.
 19. Goodman S, Weiss Y, Weissman C. Update on cardiac arrhythmias in the ICU. *Curr Opin Crit Care*, 2008;14:549-554.
 20. Heinz G. Arrhythmias in the ICU: what do we know? *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;178:1-2.

Drogas Vasopressoras nos Estados Choque: Qual é a Melhor Opção?

Vasopressors Drugs in the Shock State: Which is the Best Option?

Fernando Sabia Tallo^{1,2}, Hélio Penna Guimarães^{3,4,5}, Renato Delascio Lopes^{4,5,6}, Leticia Sandre Vendrame^{4,5}, Antonio Carlos Lopes⁷

*Recebido da UTI da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar da terapia com fármacos vasopressores ser usada há décadas, poucos ensaios clínicos comparam os diferentes tipos utilizados nos diferentes tipos de choque. O objetivo deste estudo foi rever os principais estudos publicados, nas últimas décadas, para orientação quanto à escolha da melhor droga vasopressora nos diferentes estados de choque.

CONTEÚDO: Foram selecionados artigos na base de dados MedLine (1950-2008), por meio das palavras-chave: drogas vasoativas, drogas vasopressoras e choque. Adicionalmente, referências desses artigos, capítulos de livros e artigos históricos foram avaliados para esta revisão. Foram identificados e revisados 160 artigos. Foram considerados ensaios clínicos da língua inglesa, estudos retrospectivos e artigos de revisão. Os artigos foram avaliados por análise de método e determinação de limitações de desenho. Por não se tratar de uma metanálise, mas sim de uma revisão descritiva, serão apresentadas as conclusões mais relevantes dos principais estudos e metanálises encontrados nessa revisão, sem a interferência direta da análise pessoal dos autores deste estudo.

1. Médico Colaborador da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.
2. Médico Chefe da UTI do Hospital Stella Maris, Guarulhos, São Paulo.
3. Médico Coordenador do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica-SBCM.
4. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.
5. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.
6. Cardiology Research fellow and Co-Chief Fellow do Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham-USA
7. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.

Apresentado em 24 de setembro de 2008

Aceito para publicação em 06 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando Tallo

Rua Napoleão de Barros, 715/3º A - Vila Clementino.

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: talllo@ig.com.br

CONCLUSÕES: O uso de drogas vasopressoras nos estados de choque permanece controverso. A escolha de uma droga específica para determinado tipo de choque permanece aberta. Existem várias drogas vasopressoras que podem ser utilizadas, inclusive em combinação na terapêutica dos pacientes em estado de choque. Estudos clínicos aleatórios têm sido realizados na tentativa de aperfeiçoar a evidência do uso de drogas vasoativas. Esta permanece ainda uma questão sem sólidas e robustas respostas baseadas em evidências.

Descritores: drogas vasopressoras, estado de choque.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Despite treatment with drugs vasopressors are used for decades, few clinical trials comparing the different types and drugs used in different types of shock. This study aimed at reviewing the major articles published, in recent decades, for guidance on choosing the best vasopressor drugs in different state of shock.

CONTENTS: Were selected articles in the database MedLine (1950-2008), using the keywords: vasoactive drugs, drugs vasopressors and shock. Additionally, references of these articles, chapters of books and historical articles were evaluated for this review. Were identified and reviewed 160 articles. We considered clinical trials of English, retrospective studies and reviews. The articles were evaluated by analysis of method and determination of limitations of design. It is not a meta-analysis, but a descriptive review, will be presenting the findings most relevant of the major studies and meta from this review, without the interference of direct personal analysis of the authors of this study.

CONCLUSION: The use of drugs vasopressors in the states of shock remains controversial. The choice of a drug specifically for a particular type of shock remains open. There are several drugs vasopressors that can be used, even in combination in therapeutic for patients in shock. Randomized clinical trials have been conducted in an attempt to optimize the evidence of the use of vasoactive drugs. This still remains an issue without solid and robust response based on evidence.

Keywords: shock state, vasopressors drugs.

INTRODUÇÃO

O estado de choque é uma síndrome definida como o desequilíbrio entre a oferta (DO_2) e consumo (VO_2) de oxigênio nos tecidos^{1,2}, estabelecendo a condição denominada disóxia; esta disfunção decorre basicamente por quatro tipos de hipóxia te-

cidial, há saber: hipóxica, anêmica, circulatória ou citopática (disfunção mitocondrial múltipla)^{1,2}. A readequação da oxigenação tissular nas fases iniciais da síndrome será determinada pela redistribuição de perfusão, concentração da hemoglobina, saturação da hemoglobina no sangue arterial, débito cardíaco, consumo de oxigênio e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. É certo, no entanto, que tais diferentes mecanismos não condicionam necessariamente a efetiva melhora do quadro sem a necessidade de intervenção farmacológica externa.

Neste grave cenário, o uso de drogas vasopressoras tem como finalidade não apenas a adequação dos valores de pressão arterial média (PAM), mas também a melhoria de parâmetros de oxigenação tecidual. As controvérsias quanto a melhor droga para tais fins já se iniciam na discussão quanto ao valor minimamente aceitável a ser atingido para se estabelecer a PAM, como adequada à perfusão tecidual; estudos em animais revelam que pressões arteriais médias inferiores a 60 mmHg são incapazes de manter a auto-regulação coronária e cerebral de perfusão, ainda que tais órgãos sejam prioritários (ditos “nobres”) na redistribuição do fluxo sanguíneo³. Apesar disto, mesmo a meta de manutenção de pressões arteriais médias de 65 mmHg, proposta na maioria das diretrizes, não possui ainda subsídio científico francamente alicerçado em melhores evidências disponíveis¹.

O objetivo deste estudo foi rever quais as evidências disponíveis para considerar as melhores opções ou combinação de drogas vasopressoras no tratamento do choque.

DROGAS VASOATIVAS / VASOPRESSORAS

As drogas vasoativas são fármacos comumente utilizados em Medicina de Urgência, com a finalidade de restaurar a pressão de perfusão tecidual em pacientes hemodinamicamente instáveis, depois de adequada reposição de fluidos². As catecolaminas são ainda os fármacos mais utilizados como vasopressores. São aminas derivadas do catecol (fenol orgânico formado por dois radicais OH ligados ao benzeno) ao qual está ligado um grupo amina (Figura 1).

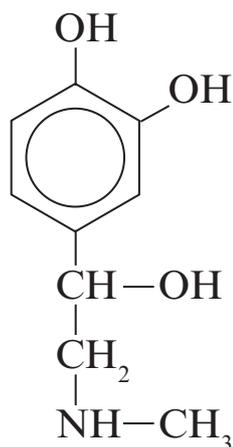


Figura 1 – Estrutura Química da Epinefrina

Agem estimulando receptores alfa-adrenérgicos, beta-adrenérgicos e dopaminérgicos em diferentes tecidos, os quais oferecem a distribuição distinta de tais receptores (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeitos das Catecolaminas sobre os Distintos Receptores

Catecolaminas	DA1	DA2	Alfa	Beta ₁	Beta ₂
Isoproterenol	0	0	0	++	+++
Dopamina					
0-5 µg/kg/min	++	++	0/+	+	+
2-10 µg/kg/min	++	++	+	++	+
> 10 µg/kg/min	++	++	++	++	+
Dobutamina	0	0	+	+++	++
Fenilefrina	0	0	+++	0	0
Epinefrina	0	0	+++	++	+++
Dopexamina	+	+	0	+	+++
Noradrenalina	0	0	+++	++	+

Dopamina

É um fármaco precursor da noradrenalina e epinefrina. Em doses até 5 µg/kg/min, atua sobre os receptores DA1 e DA2, promovendo a vasodilatação dos territórios renal, mesentérico e coronariano. Promove ainda o aumento do fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e excreção de sódio². Usualmente é recomendada através de suas doses e ação sobre os respectivos receptores com dose Dopa (2,5-5 µg/kg/min), beta (5-10 µg/kg/min) e alfa (acima de 10 µg/kg/min).

Dentre os efeitos potencialmente deletérios do uso de dopamina em baixas doses têm-se a redução da produção de prolactina, com apoptose linfocitária e imunossupressão²⁻⁴. O uso de dopamina em baixas doses (1-4 µg/kg/min) também não deve mais ser usado para proteção renal em pacientes com sepse grave ou choque séptico, como recomendado no passado^{4,7}. Em ensaio clínico aleatório envolvendo 328 pacientes graves usando dopamina (2 µg/kg/min) ou placebo, Bellomo e col. demonstraram não haver melhora nos níveis séricos de creatinina, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade⁴.

A dopamina tem descrito entre seus efeitos no aumento da oferta de oxigênio, mas com redução das taxas de extração global do mesmo. Os seus efeitos no território pulmonar promovem o aumento do fluxo e diminuição da resistência contribuindo para aumento do *shunt* pulmonar. No território esplâncnico parece haver aumento do fluxo sanguíneo, porém sem aumento do consumo de oxigênio redistribuindo o fluxo, porém com diminuição para a mucosa⁵⁻¹³.

Um estudo observacional, de coorte, multicêntrico (198 UTI européias) concluiu que o uso de dopamina no choque poderia estar relacionado ao aumento de mortalidade⁶.

Em *trials* abertos a dose média de 15 µg/kg/min aumenta a pressão arterial média (PAM) em 24% após a reposição volêmica, o que ainda faz deste fármaco ser freqüentemente recomendado em protocolos de serviços e diretrizes nacionais e internacionais⁵⁻¹⁶.

Noradrenalina/Norepinefrina

A noradrenalina é um potente fármaco alfa₁-adrenérgico estimulante, com algum efeito residual beta₁-adrenérgico; pode promover o aumento da resistência vascular sistêmica e do volume sistólico (10% a 15%) e aumento do débito cardíaco em torno de 10% a 20%, a despeito de sua função predominantemente alfa-adrenérgica¹⁷⁻²⁵.

Em diversos estudos clínicos, a noradrenalina é usada como único agente vasopressor para correção de anormalidades hemodinâmicas do choque séptico, em doses entre 0,2 e 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ¹⁹⁻²¹. A prática de se iniciar a terapia vasopressora com dopamina associada ou não à dobutamina e modificá-la para noradrenalina, apenas quando essa terapia inicial demonstra-se ineficaz, também tem sido frequente²⁵⁻³⁰.

Por aumentar a pós-carga e o trabalho do ventrículo esquerdo, com risco de disfunção cardíaca, alguns autores sugerem o uso de doses de noradrenalina apenas para restaurar limites inferiores normais da PAM e débito urinário.

De acordo com Martin e col.¹⁹, em ensaio clínico prospectivo e aleatório comparando a terapia com noradrenalina e dopamina no choque séptico, concluiu-se que a noradrenalina (0,5-1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) foi mais efetiva para reverter hipotensão no choque séptico. Além disso, pacientes que falharam na terapia com dopamina responderam de forma positiva com a noradrenalina.

Os efeitos da noradrenalina na função renal variam de acordo com o tipo de choque. Sabe-se que há efeitos de diminuição de fluxo e aumento da resistência vascular no território renal em choques hipovolêmicos, mesmo que a PAM seja restaurada³⁰.

No choque séptico, Bellomo e col. demonstraram que doses médias de noradrenalina de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentaram o fluxo sanguíneo renal³¹.

Outros autores estudaram o efeito da noradrenalina na função renal em pacientes sépticos, Redlwenzl e col. estudaram 56 pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina (0,1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e encontraram aumento significativo da depuração da creatinina, depois de 48 horas do início do tratamento com noradrenalina.

Alguns estudos mostram que não existem variações significativas de lactato sérico durante terapia com noradrenalina^{29,30}.

Martin e col. observaram diminuição significativa dos níveis de lactato sérico depois de 6 horas do início da terapia com noradrenalina no choque séptico, com níveis séricos de lactato iniciais elevados ($> 4 \text{ mmol}/\text{L}$)¹⁹. Também Zhou e col.³⁴ observaram tendência à diminuição dos níveis de lactato séricos com noradrenalina comparada com os outros fármacos, acentuando-se quando em combinação com dobutamina, usadas em pacientes com choque séptico e concentrações de lactato iniciais baixos.

Os efeitos do uso isolado de noradrenalina no território esplâncnico são difíceis de determinar. Ruokonen e col. encontraram resultados conflitantes com uso de noradrenalina em choque séptico, como o aumento de fluxo e consumo de oxigênio para alguns pacientes e diminuição para outros¹⁹.

Méier-Hellmann e col. avaliando pacientes em terapia com dobutamina e posteriormente noradrenalina, perceberam diminuição significativa na saturação venosa hepática, porém, o consumo de oxigênio manteve-se inalterado pelo aumento da extração de oxigênio. Os autores concluíram que caso o débito cardíaco seja mantido, não há efeitos esplâncnicos negativos³⁵.

Levy e col. estudaram os efeitos da associação de noradre-

nalina e dobutamina em comparação com adrenalina na tonometria gástrica em 30 pacientes com choque séptico. Na combinação de noradrenalina e dobutamina, o Phi e *gap* de CO_2 normalizaram-se em 6 horas; nos pacientes tratados com adrenalina o Phi e *gap* de CO_2 aumentaram temporariamente e só foram corrigidos depois de 24 horas³⁶.

Neste cenário, o uso clínico de noradrenalina nas doses de 0,01-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ melhora as variáveis hemodinâmicas na maioria dos pacientes com choque séptico, aumentando a pressão arterial sem promover a deterioração no índice cardíaco ou disfunção de órgãos.

No entanto, ensaios clínicos prospectivos e aleatórios são necessários ainda para estabelecer se há efeitos sobre mortalidade comparados a outros vasopressores.

Adrenalina

A adrenalina é uma catecolamina com ação dose-dependente em receptores beta₁ e beta₂ e alfa₁-adrenérgicos.

A adrenalina pode aumentar a PAM quando a falha com a reposição de fluidos ou ao uso de outros vasopressores. Age principalmente no aumento do volume sistólico e índice cardíaco com pouca ação na resistência vascular e frequência cardíaca³⁷.

Moran e col. relataram relação linear entre doses de adrenalina e frequência cardíaca, PAM, índice cardíaco, trabalho do ventrículo esquerdo e oferta e consumo de oxigênio. Entretanto com diminuição no fluxo da circulação esplâncnica com diminuição do Phi e aumento do *gap* de CO_2 ³⁸.

Adrenalina aumentou em muitos estudos a concentração regional e global de lactato. Levy e col. atribuíram esses efeitos a alterações no metabolismo de carboidratos³⁹. Outro efeito negativo da adrenalina são as taquiarritmias.

Fenilefrina

A fenilefrina é fármaco de ação essencialmente alfa₁-adrenérgica, de início rápido e curta duração. É usada no choque séptico, com citação de potencial para diminuição de débito cardíaco e frequência cardíaca nesses pacientes⁴¹⁻⁴³. Há, no entanto, a descrição de diminuição de transporte de oxigênio e fluxo sanguíneo em circulação esplâncnica, quando comparada à noradrenalina⁴⁴.

Vasopressina

A vasopressina é sintetizada pelos neurônios magnocelulares do hipotálamo e armazenada no lobo posterior da hipófise. Esta relacionada com a manutenção da volemia e osmolaridade plasmática⁴⁵, além de vários outros efeitos como a liberação de insulina⁴⁶, controle de temperatura corpórea, comportamento social⁴⁹, memória⁴⁸ e liberação de corticotropina⁴⁷. Atua em receptores da musculatura lisa vascular: V1, V2, VS⁴⁵. A concentração plasmática da vasopressina em paciente hemodinamicamente estável é 2,2-4,0 pg/mL para uma osmolaridade sérica de 285 mOsm/kg ⁵⁰.

No choque, a hipotensão estimula a liberação de vasopressina e altas concentrações podem ser alcançadas no período posterior a parada cardíaca, hemorragia, anestesia peridural e choque séptico. A vasopressina pode potencializar outros agentes adrenérgicos como noradrenalina e

angiotensina II, ajudando a restauração e manutenção da pressão arterial⁵³.

Em análises de subgrupos de pacientes com choque e vasodilatação sistêmica que necessitavam de vasopressores, demonstraram menor necessidade do uso de noradrenalina para aumentos aceitáveis de pressão arterial média com o uso de vasopressina⁵⁴⁻⁵⁷.

Sharshar e col. em estudo de coorte, demonstraram níveis mais elevados de vasopressina, no início do choque, e diminuição nos estoques de vasopressina na neurohipófise. Essa diminuição pode estar relacionada à depleção dos estoques, diminuição da liberação, alterações do sistema nervoso autônomo e aumento da degradação de vasopressina⁵⁰.

Laundry e col. relataram que pacientes com o mesmo tempo de hipotensão, mas com diagnóstico de choque séptico, tinham níveis de vasopressina cinco vezes menor que pacientes com choque cardiogênico. Em uma série de casos realizados pelos mesmos autores, administrando vasopressina 0,04 U/min, relataram o restabelecimento de pressão arterial através do aumento da resistência vascular sistêmica⁵¹.

Malay e col. em estudo controlado aleatório em traumatizados⁵⁷, demonstraram aumento de pressão arterial e resistência vascular quando da infusão da vasopressina, comparada ao placebo (solução fisiológica).

Patel e col. aleatorizaram pacientes com choque séptico refratário para utilização de noradrenalina (2-16 mg/min) ou vasopressina (0,01-0,08 UI)⁵⁹; os pacientes que receberam vasopressina não necessitaram do uso concomitante de vasopressores e tiveram melhores valores de depuração de creatinina.

O recente estudo multicêntrico, aleatório e duplamente encoberto, VASST *trial*⁶³ comparou pacientes em choque séptico, com noradrenalina (5 µg/min) associada à vasopressina (0,01-0,03 U/min) *versus* noradrenalina (5 a 15 µg/min) em adição à vasopressores esquema aberto; 778 pacientes (396 vasopressina e 382 noradrenalina) foram avaliados. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos; apenas no subgrupo de choque séptico, considerado menos grave, houve diferença de mortalidade a favor dos usuários de vasopressina. Os autores concluíram que a dose de vasopressina não reduz mortalidade comparada à norepinefrina em choque séptico tratado com outros vasopressores.

Terlipressina

A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina, após administração em *bolus* provoca vasoconstrição e é convertida em lisina-vasopressina com o rompimento do radical glicil.

Alguns autores, estudando os efeitos de administração em *bolus* de terlipressina em pacientes com choque séptico, verificaram a melhora da pressão arterial média, porém com piora do débito cardíaco^{64,65}.

Morelli e col. em estudo prospectivo, aleatório, controlado, com 59 pacientes com choque séptico estudaram os efeitos da dobutamina associada à terlipressina como alternativa para suporte hemodinâmico nesses pacientes; concluíram que a associação de terlipressina e dobutamina aumenta a

pressão arterial sem prejuízo da saturação venosa central de oxigênio, diminuindo a necessidade de noradrenalina⁶⁵. Por fim, Lange e col. em recente revisão, referem que estudos experimentais demonstram a capacidade da terlipressina em estabilizar hemodinamicamente o paciente séptico, mas ressalta a necessidade de mais ensaios clínicos aleatórios para adoção da terlipressina na rotina do tratamento do choque séptico⁶⁶.

EFEITOS ADVERSOS COM USO DE DROGAS VASOPRESSORAS

A tentativa de melhorar a oxigenação tecidual mantendo uma pressão arterial média que permita a auto-regulação orgânica através do uso de drogas vasopressoras pode trazer conseqüências hemodinâmicas graves.

A taquicardia é a manifestação mais freqüente, principalmente em pacientes com hipovolemia, isquemia e necrose de extremidades, úlceras de estresse, íleo e má absorção, isquemia mesentérica, deterioração da barreira da mucosa gástrica e entérica vasoconstrição coronariana (vasopressina).

Há possibilidade de associada à disfunção miocárdica o uso de vasopressores provocarem diminuição no índice cardíaco e no transporte de oxigênio.

CONCLUSÃO

A verdadeira relação potencial de benefícios e riscos, assim como a escolha do fármaco ou da combinação de fármacos para os diferentes tipos de choque, que acompanham estados de vasodilatação, não está definida. Não há confirmação sequer de que a otimização da pressão arterial média seja capaz de diminuir a mortalidade global.

Há ainda dúvidas sobre a existência da dependência patológica entre a oferta e o consumo de oxigênio em situação de choque, porém objetivos terapêuticos atuais de otimização dos parâmetros hemodinâmicos incluindo de uso de fármacos vasopressores encontra ainda sólida evidência na literatura.

Neste cenário, até o momento, não se definiu ainda nenhuma recomendação definitiva para o emprego de um agente vasopressor de escolha para os estados de choque. Serão necessários mais estudos para tais conclusões.

REFERÊNCIAS

01. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004;32:(Suppl11):S-55-S465.
02. Lasmar MF, Guimarães HP. Drogas Vasoativas. In: Falcão LFR, Guimarães HP, Amaral JLG. *Medicina Intensiva para a Graduação*. São Paulo: Editora Atheneu, 2006;159-166.
03. Van den Bergue G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment *Crit Care Med*, 1996;24:1580-1590.

04. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society. Clinical Trials Group. *Lancet*, 2000;356:(9248):2139-2143.
05. Katz DV, Troster EJ, Vaz FA. Dopamine and kidney in sepsis: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*, 2003;49:317-325.
06. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*, 2006;34:589-597.
07. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*, 2003;31:1659-1667.
08. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med*, 1973;54:421-432.
09. Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res*, 1976;20:163-172.
10. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med*, 1977;3:47-53.
11. Drucek C, Welch GW, Pruitt BA Jr. Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: treatment with dopamine. *Am Surg*, 1978;44:424-427.
12. Samii K, Le Gall JR, Regnier B, et al. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without renal failure. *Arch Surg*, 1978;113:1414-1416.
13. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, et al. Effects of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med*, 1979;7:273-277.
14. Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med*, 1979;5:115-120.
15. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993;103:1826-1831.
16. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*, 1993;21:1296-1303.
17. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 1997;78:97-99.
18. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med*, 1993;19:151-154.
19. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993;103:1826-1831.
20. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*, 1993;21:1296-1303.
21. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, et al. Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med*, 1989;17:1104-1107.
22. Marin C, Eon B, Saux P, et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med*, 1990;18:282-285.
23. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*, 1987;15:134-137.
24. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*, 1988;16:663-666.
25. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med*, 1989;17:179-180.
26. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*; 1994;272:1354-1357.
27. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*, 1987;15:134-137.
28. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*, 1988;16:663-666.
29. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med*, 1993;19:151-154.
30. Mills LC, Moyer JH. The effects of various catecholamines on specific vascular hemodynamics in hypotensive and normotensive subjects. *Am J Cardiol*, 1960;5:652-659.
31. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, et al. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:1186-1192.
32. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, et al. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest*, 1989;95:1282-1288.
33. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med*, 1989;17:179-180.
34. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin*, 2002;23:654-658.
35. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 1997;23:31-37.
36. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med*, 1997;23:282-287.

37. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med*, 1991;17:36-39.
38. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med*, 1993;21:70-77.
39. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, et al. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*, 2003;29:292-300.
40. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 2007;370:(9588):676-684.
41. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med*, 1991;19:1395-1400.
42. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, et al. A dose-response study of phenylephrine in critically ill, septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997;51:461-465.
43. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, et al. Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med*, 1999;27:325-331.
44. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*, 2004;30:1276-1291.
45. Oshikawa S, Tanoue A, Koshimizu TA, et al. Vasopressin stimulates insulin release from islet cells through V1b receptors: a combined pharmacological/knockout approach. *Mol Pharmacol*, 2004;65:623-629.
46. Tanoue A, Ito S, Honda K, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*, 2004;113:302-309.
47. Weingartner H, Gold P, Ballenger JC, et al. Effects of vasopressin on human memory functions. *Science*, 1981;211:(4482):601-603.
48. Bielsky IF, Hu SB, Ren X, et al. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study. *Neuron*, 2005;47:503-513.
49. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*, 1997;25:1279-1282.
50. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin concentrations in septic shock. *Crit Care Med*, 2003;31:1752-1758.
51. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 1997;95:1122-1125.
52. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system: part 2 - clinical physiology. *Crit Care*, 2004;8:15-23.
53. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*, 1997;96:(Suppl9):II286-II290.
54. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S, et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1999;18:814-817.
55. Morales DL, Gregg D, Helman DN, et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with post-cardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg*, 2000;69:102-106.
56. Gold J, Cullinane S, Chen J, et al. Vasopressin in the treatment of milrinone-induced hypotension in severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2000;85:506-508.
57. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*, 1999;47:699-705.
58. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*, 2002;96:576-582.
59. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest*, 2003;124:2256-2260.
60. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med*, 2003;31:2646-2650.
61. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med*, 2004;30:597-604.
62. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, 2003;107:2313-2319.
63. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. VASST group. *N Engl J Med*, 2008;358:877-887.
64. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*, 2002;359:1209-1210.
65. Moreli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*, 2008;100:494-503.
66. Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin versus terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Med*, 2008;34:821-832.

Neurofibromatose Tipo 1: Atualização*

Neurofibromatosis Type 1: Update

Ariadene Facco Espig¹, Alice Ângela Slomp¹, Ângela Quatrin Campagnolo¹, Débora Mânica Rockenbach¹, Boaventura Dias da Silva², Valdeci Juarez Pomblum¹

*Recebido dos Departamentos de Clínica Médica e de Neuropsiquiatria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neurofibromatose, descrita pelo patologista von Recklinghausen, é uma doença neurológica hereditária, sendo a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) a forma mais freqüente das facomatoses autossômicas dominantes. O objetivo deste estudo foi discutir as características clínicas da NF1 e o manuseio multidisciplinar do paciente.

CONTEÚDO: A NF1 é uma condição com complicações variadas, ocorrendo ao longo do curso da doença. Manchas café-com-leite, pseudo-artrose e neurofibromas plexiformes visíveis podem ser identificados durante a infância. Efélides, gliomas ópticos e grave escoliose ocorrem na primeira década de vida. Durante o curso, neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch da íris geralmente aparecem durante a segunda década. Embora os neurofibromas sejam uma característica benigna da doença, eles podem ser dolorosos, debilitantes, desfigurantes e podem crescer o suficiente para incluir regiões íntegras do corpo. Os diagnósticos diferenciais da NF1 incluem outras formas de neurofibromatose e doenças com manchas café-com-leite. O gene NF1 foi localizado no cromossomo 17 (17q11.2) e aproximadamente 50% dos casos representam mutações novas. O diagnóstico do defeito genético em pacientes com NF1 é difícil. O manuseio inclui o aconselhamento genético, exame oftalmológico regular e cuidadoso exame físico. Exames de imagem são indicados somente quando os pacientes estão sintomáticos.

CONCLUSÃO: O diagnóstico da NF1 é feito com base no quadro clínico. Consultas médicas regulares a uma clínica multidisciplinar são essenciais. Nos primeiros 10 anos de

vida, exames são recomendados. Não há tratamento efetivo para a NF1.

Descritores: Neurofibromatose tipo 1, NF1, Neurofibromatose de von Recklinghausen. Neurofibromas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neurofibromatosis, described by the pathologist von Recklinghausen, is a hereditary neurological disorder and the neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common form of autosomal dominant phakomatoses. In this review, we will discuss the clinical features of NF1 and the multidisciplinary management of the patient.

CONTENTS: NF1 is a progressive condition with variable complications occurring over the time course of the disease. *Café-au-lait* spots, pseudarthrosis and externally visible plexiform neurofibromas can generally be identified during infancy. Freckling, optic gliomas and severe scoliosis occur within the first decade of life. On progression, cutaneous neurofibromas and iris Lisch nodules usually appear during the second decade. Although neurofibromas are a benign hallmark of the disease, they can be painful, debilitating, disfiguring and can grow large enough to encompass an entire body region. The differential diagnoses of NF1 include other forms of neurofibromatosis and conditions with *café-au-lait* spots. The *NF1* gene was localized in the region 17q11.2 and approximately 50% of the cases represent new mutations. Molecular diagnosis of the genetic defect in NF1 patients is difficult. Management includes genetic counseling, regular eye examinations, and careful physical exams. Malignancy is primarily a complication of young adults with NF1. Imaging studies are indicated only when patients are symptomatic.

CONCLUSION: The diagnosis of NF1 is made on the basis of clinical features. Regular medical appointments to a multidisciplinary clinic are essential. In the first 10 years of life, annual examinations are recommended. There is no effective treatment for NF1.

Keywords: Neurofibromas, Neurofibromatosis type 1, NF1, von Recklinghausen's neurofibromatosis.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose, descrita pelo patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen em 1882, como uma condição caracterizada por manchas café-com-leite, neurofibro-

1. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria

2. Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Santa Maria

Apresentado em 18 de fevereiro de 2008

Aceito para publicação em 05 de agosto de 2008

Endereço para correspondência:

Ariadene Facco Espig

Rua Venâncio Aires, 2280/301

97050-010 Santa Maria, RS.

Fone: (55) 3226-4651 / 9622-6417 - Fax: (55) 3220-8018

E-mail: pomblumv@yahoo.de

mas cutâneos, neurofibromas plexiformes e anormalidades ósseas, era reconhecida como uma afecção única¹. Somente a partir de 1980, a neurofibromatose foi reconhecida como entidade geneticamente distinta: neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou neurofibromatose de von Recklinghausen e neurofibromatose tipo 2 (NF2)². A NF1 é uma doença congênita, hereditária e autossômica dominante. Entretanto, aproximadamente 50% dos casos são clinicamente esporádicos, com alta taxa de mutação espontânea. Caracteriza-se principalmente por múltiplas manchas hiperpigmentadas café-com-leite (*café-au-lait*) e neurofibromas, possuindo penetrância completa e expressividade bastante variável entre os indivíduos acometidos³. A NF1 é a síndrome de predisposição familiar a tumores mais comuns (1:3000 – 1:4000 indivíduos), responsáveis por cerca de 90% dos casos de neurofibromatose⁴. Portanto, não é uma doença rara e tem sido observada em todas as raças, sem predileção por sexo⁵, mas com controvérsias a respeito da possível existência de pequena predileção pelo sexo feminino, referida por alguns autores⁶. A NF1 também pode ser denominada como doença de von Recklinghausen, neurinomatose universal, neurofibromatose clássica, neurofibromatose múltipla, neurinofibromatose paquidermatocèle (*elephantiasis mollis*, *elephantiasis molluscum*, *molluscum fibrosum*), gliofibromatose, neuroglimatose, facomatose de von Recklinghausen, neuromatose, neuroblastomatose, lemoblastomatose, neurolemblastomatose, liponeurilemblastomatose, neurinofibromatose.

O objetivo deste estudo foi discutir o entendimento atualizado da NF1, considerando as manifestações clínicas sistêmicas, diagnóstico, recentes avanços genéticos e clínicos e a abordagem sistematizada do paciente com novas alternativas terapêuticas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICAS DA NF1

A NF1 pode aparecer ao nascimento, mas, com frequência, manifesta-se tardiamente, especificamente durante a puberdade, na gravidez ou até mesmo na menopausa. Tem progressão crônica, com sinais e sintomas que aumentam com o tempo. Possui expressividade variável, isto é, a gravidade da doença varia entre indivíduos afetados pertencentes à mesma família e entre uma família e outra⁷. O diagnóstico da NF1 baseia-se nos critérios estabelecidos pelos *National Institutes of Health* (NIH) em 1987 e atualizados em 1997 e depende de um exame clínico cuidadoso do paciente, de seus pais e irmãos e de uma história familiar detalhada, incluindo informações sobre tumores e lesões na pele em parentes de primeiro e segundo graus (Tabela 1)^{7,8}. O diagnóstico está baseado nos critérios clínicos, algumas vezes suplementado por achados neuroimagiológicos como focos de desmielinização no cerebelo, núcleos da base e no tronco cerebral, gliomas das vias óticas, displasia vascular e tumores na bainha nervosa⁷. Microcefalia e estatura entre 10^o-25^o percentil não são critérios diagnósticos, mas costumam ser características menores da doença⁹. Por outro lado, a análise da mutação pode esclarecer o diagnóstico em casos duvidosos, no entanto não é aconselhada rotineiramente¹⁰.

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos da NF1 (NIH, 1990)*

1. Seis ou mais manchas café-com-leite:
≥ 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade, ou
≥ 15 mm em pacientes na pós-puberdade
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme.
3. Efélides nas regiões axilares ou inguinais
4. Glioma óptico
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados de íris)
6. Uma lesão óssea característica, como displasia do osso esfenóide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudoartroses
7. Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaz os critérios do NIH

*dois ou mais dos critérios são necessários para o diagnóstico; NF1: neurofibromatose tipo 1; *National Institutes of Health* (NIH)

Manifestações Cutâneas

As manchas cutâneas presentes na doença podem ser de cor castanho-clara ou escura, de milímetros a centímetros de tamanho com número e dimensões variáveis, desde as menores, que lembram efélides até as maiores, chamadas manchas hepáticas ou café-com-leite. Podem estar em pequeno número, porém nunca faltam na caracterização clínica da doença. Essas manchas ocorrem também em indivíduos normais, porém, quando seu número ultrapassa seis, tornam-se bastante significativas para o diagnóstico⁸. Lesões efelióides ou pigmentação difusa das regiões axilares são características patognômicas da doença⁸. As manchas café-com-leite costumam iniciar o quadro, presentes em praticamente todos os portadores de NF1, percebidas ao nascimento ou até aos três anos. São manchas hiperpigmentadas, planas, ovais ou redondas com bordas regulares. Áreas de hiperpigmentação podem ocorrer em indivíduos saudáveis, mas a localização nas regiões inguinais e axilas é muito rara, sendo mais comum em portadores de neurofibromatose^{9,10}. Para as crianças que apresentam múltiplas manchas café-com-leite é necessário o acompanhamento médico, visando observar novos sinais ou sintomas de neurofibromatose⁷. Se apenas as manchas café-com-leite forem encontradas, o diagnóstico preciso da doença não pode ser feito. As crianças devem ser monitorizadas, acompanhadas, pois muitos dos sintomas só aparecem ao final da infância (após os seis anos) ou mesmo na adolescência⁹. As manchas pigmentares são causadas pelo aumento de melanina⁷. Também são descritos máculas hipocrômicas e angiomas cutâneos⁹. Os tumores cutâneos desenvolvem-se geralmente na puberdade, em qualquer região da pele, inclusive plantas e palmas. São geralmente em forma de domo ou pedunculados, às vezes, pouco salientes, de tamanhos variáveis, flácidos pela palpação, frequentemente depressíveis, apresentando uma espécie de anel herniário da base. Os tumores cutâneos histopatologicamente são compostos de fibras colágenas frouxas, com algumas fibras nervosas e de elementos derivados da célula de Schwann com a característica disposição em paliçada¹¹. Estes elementos predominam nos tumores dos trajetos nervosos – neurinomas. Degeneração maligna a sarcomas é excepcional^{10,11}.

Manifestações Neurológicas

Os neurofibromas são tumores benignos que representam a característica clínica primária da doença⁷. Os neurofibromas múltiplos surgem em qualquer parte do corpo, inclusive nas cavidades, sendo os de localização dérmica os mais comuns, ocorrendo na maioria dos pacientes^{12,13}. O surgimento e o crescimento de lesões preexistentes são freqüentes durante a gravidez e a puberdade, talvez em função da intensa mudança hormonal nesses períodos. O trauma também parece influenciar o desenvolvimento dessas lesões, mas seu papel ainda é incerto¹³. Os neurofibromas histologicamente caracterizam-se por um crescimento irregular das células de Schwann associado a aumento de reticulina e colágeno, com penetração de fibras nervosas no seu interior. São semelhantes aos schwannomas, mas estes costumam ser encapsulados e apresentar uma arquitetura mais ordenada¹². Os neurofibromas podem se localizar no tecido cutâneo e subcutâneo, ou estender-se ao longo do trajeto de um nervo sendo, neste último caso, denominados plexiformes¹³. Neurofibromas cutâneos ou dérmicos surgem a partir da pré-adolescência, podendo tornar-se, progressivamente, um problema estético grave. Embora sejam tumores benignos, alguns pacientes podem desenvolver milhares deles que, dependendo da localização, comprometem funções vitais, como visão e audição, em decorrência da compressão nervosa^{12,13}. Mesmo sendo numerosos ou volumosos, não se transformam em tumores malignos¹³. Neurofibromas plexiformes (elefantíase neurofibromatosa) são observados em cerca de 5% dos casos, aproximadamente 20% deles na face e 80% no tronco ou nos membros¹³. Os neurofibromas plexiformes são, diferentemente dos dérmicos, quase sempre congênitos e freqüentemente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e das partes moles circunvizinhas. Pode ainda apresentar-se de forma difusa ou nodular, que é a mais comum. Os neurofibromas plexiformes podem originar tumores malignos da bainha do nervo periférico, freqüentemente referido como neurofibrossarcomas ou schwannomas malignos, que constituem a principal causa de morte e a neoplasia mais comum nesse grupo¹⁴. Outros processos neoplásicos menos freqüentes incluem glioma óptico, astrocitoma, feocromocitoma, rabdomiossarcoma e leucemia mielóide crônica juvenil¹⁵. Os neurofibromas plexiformes necessitam de acompanhamento (ocorrência do crescimento ou dor). Neurofibroma subcutâneo ou plexiforme associado à dor há mais de um mês ou dor que prejudica o sono, déficit neurológico novo ou inexplicável ou distúrbios esfinterianos, alteração na textura do neurofibroma de macio a duro e crescimento rápido são sugestivos de malignidade, o que muda o prognóstico^{10,15}. O período de maior risco para malignização é entre 15 e 40 anos. Podem se disseminar rapidamente por via hematogênica, com metástase nos pulmões¹⁵. Outras manifestações da NF1 podem incluir dificuldades de aprendizado, epilepsia, retardo mental e déficit de atenção^{9,10}. Cefaléia também é relatada, na maioria das vezes com características de migrânea, respondendo bem a profilaxia com amitriptilina^{7,10}. Hidrocefalia ocorre especialmente na fase tardia da infância e deve-se suspeitar na presença de incoordenação motora, quedas, ataxia e cefaléia flutuante e é causada por estenose do aqueduto devido proliferação tecidu-

al^{7,10}. Complicações importantes podem incluir neurofibromas gastrintestinais^{4,10}. Redução aguda ou progressiva do sensorio, déficit motor, incoordenação e distúrbios esfinterianos pode indicar lesão intracraniana ou compressão medular¹⁰.

Manifestações Oculares e Orbitais

Retina, íris, nervo óptico, tecidos moles e ósseos da órbita podem estar afetados^{4,7}. Os gliomas podem estar presentes em qualquer parte do encéfalo, mas tem predileção pelo tronco cerebral, cerebelo e especialmente nas vias ópticas¹⁶. Gliomas ópticos são freqüentemente bilaterais e envolvem o quiasma óptico podendo estender-se para o trato óptico ou hipotálamo. Geralmente são assintomáticos, mas podem ocasionar perda progressiva da visão de cores, defeito papilar aferente, palidez do disco óptico, redução da acuidade visual, perda de campo visual, anormalidades pupilares e disfunção hipotalâmica^{7,10}. Esses sintomas são freqüentes em crianças menores de 7 ou 8 anos, sendo muito importante que todas as crianças com NF1 nessa faixa etária sejam examinadas regularmente por um oftalmologista, para a avaliação de sinais de glioma óptico⁷. A NF1 é a expressão mais comum da doença. Sinais de glioma óptico podem ser tratados com mais eficácia, caso forem detectados precocemente^{10,17}. Uma outra característica importante da NF1 são os nódulos de Lisch, que resultam da proliferação melanocítica e fibroblástica. Compreendem elevações arredondadas da superfície da íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom. Tais nódulos, considerados exclusivos desse tipo de neurofibromatose, são assintomáticos e não levam a qualquer complicação oftalmológica. São úteis para confirmação do diagnóstico, estando presentes em 90% dos adultos, ainda que incomuns antes dos seis anos. São facilmente detectáveis em pessoas com íris claras e em pessoas com íris castanha ou negra são mais bem observados ao exame com lâmpada de fenda^{7,9}. Hamartomas na retina são pouco freqüentes. Ptose congênita é comum, podendo ser unilateral ou bilateral, não indicando doença da órbita⁹.

Manifestações Osteoarticulares

Os problemas ortopédicos mais comuns são hipotonia e déficit de coordenação motora, podendo também estar presentes displasia, erosão e desmineralização óssea, podendo as duas últimas ser ocasionadas por pressão de neurofibromas plexiformes adjacentes ou proliferação vascular associada aos tumores^{7,9,10}. Pseudo-artrose é um tipo de displasia óssea que costuma acometer o terço distal da tíbia e fíbula, estando presentes ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, ocorrendo em 5% dos pacientes com NF1¹⁹. Esta alteração torna as fraturas comuns^{18,19}. Curvatura de ossos longos, especialmente da tíbia pode estar presente^{10,18}. A escoliose acomete mais freqüentemente a parte inferior da coluna cervical e a superior da torácica e pode ocorrer devido erosão ou displasia vertebral, que geram instabilidade vertebral^{18,20}. Em casos graves, a escoliose pode ocasionar sintomas neurológicos e restringir expansão pulmonar^{7,9}.

Manifestações Cardiovasculares

Os pacientes com NF1 podem apresentar complicações vasculares que incluem estenose arterial, aneurisma e fistulas ar-

teriovenosas, envolvendo a aorta abdominal e seus ramos⁵. Acometimento de estenose multifocal em artérias intracranianas, causando isquemia fatal, foi recentemente relatado²¹. A hipertensão ocorre em mais de 6% dos pacientes com NF1 e pode desenvolver-se em qualquer idade. Na maioria dos casos, a hipertensão é essencial, mas o feocromocitoma e a estenose de artéria renal devem ser considerados em portadores de NF1^{4,22}. Displasias vasculares, incluindo estenose da artéria renal e da carótida podem ocorrer⁹. Também podem ocorrer alterações cardiovasculares congênitas, especialmente estenose pulmonar^{10,23}. Na investigação da hipertensão em pacientes jovens com NF1, a ecocardiografia mostra pequenas alterações cardíacas morfológicas e funcionais como aumento da espessura das paredes, do septo interventricular e do átrio esquerdo, desaceleração e prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico²⁴.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alguns exames complementares podem ser úteis para a avaliação da NF1 e são indicados somente para a avaliação de queixas específicas⁷:

- Radiografia: as alterações radiológicas encontradas com maior frequência são escoliose, cifose, cifoescoliose, áreas de erosão óssea, crescimento anormal do osso, pseudoartrose, meningocele, deformidade da parede posterior dos corpos vertebrais, peito escavado, lesões osteolíticas nos ossos longos, alterações do sistema nervoso central e displasia óssea do esfenóide²⁵;
- Tomografia computadorizada (TC): devido à diversidade das aparências radiológicas dos neurofibromas orbitários isolados, o uso combinado de TC de alta resolução e de ressonância nuclear magnética pode ser benéfico no pré-operatório desses tumores²⁶;
- Ressonância nuclear magnética (RNM): a maioria dos tumores identificados são astrocitomas de grau I, pois os tumores cerebrais ocorrem com uma frequência aumentada e são exclusivamente astrocíticos e 15% dos pacientes apresentam gliomas ópticos^{7,27};
- Eletroencefalograma: pacientes com NF1 apresentam prevalência de 4,2% de crises epiléticas, o dobro da população geral^{28,29};
- Potencial evocado: juntamente com a RNM, pode ser utilizado para a detecção e monitoramento de complicações cerebrais em pacientes com NF1^{30,31};
- Eletroneuromiografia: estuda a velocidade de condução neuromuscular. Os pacientes com tumores dos nervos periféricos, geralmente isolados, apresentam uma variedade de sinais e sintomas que podem estar presentes na NF1, embora apresente múltiplas massas e envolvendo vários nervos³²;
- Exame com lâmpada de fenda: é utilizado para a detecção dos nódulos de Lisch⁶.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA NF1

O principal diagnóstico diferencial se faz com outras doenças que cursam com manchas café-com-leite, sendo a principal a síndrome de Albright (displasia fibrosa polios-tótica), na qual, raramente, há mais do que três ou quatro

manchas café-com-leite, unilateralmente, distribuídas sobre as nádegas ou área cervical. Outras condições usualmente confundidas com NF1^{10,33}:

- NF2 (neuroma acústico bilateral, tumores de nervos cranianos e de raízes espinhais, manifestações de pele menos frequentes do que na NF1);
- Múltiplas manchas café-com-leite (uma manifestação autossômica dominante sem outros achados de neurofibromatose);
- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (lipomas múltiplos e hemangiomas, macrocefalia, pigmentação da glândula peniana);
- Fibromatose hialina juvenil (múltiplos tumores subcutâneos, fibromatose gengival);
- Síndrome de Leopard (múltiplos lentigos, hipertelorismo ocular, surdez, doença cardíaca congênita);
- Síndrome de McCune-Albright (manchas café-com-leite grandes, com margens irregulares, displasia fibrosa polios-tótica);
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B (neuromas de mucosa, neuromas conjuntivais, feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide, hábito, marfanóide);
- Lipomatose múltipla (lipomas cutâneos múltiplos);
- Síndrome de Noonan (estatura baixa, fâcies não usual, estenose pulmonar);
- Síndrome de Proteus (crescimento exacerbado regional, hiperpigmentação, lipomas múltiplos);
- Esclerose tuberosa (máculas despigmentadas, fibroangiomas, manchas café-com-leite, gliomas córtico-cerebrais, convulsões, retardo mental).

GENÉTICA DA NF1

O gene responsável pela NF1, designado NF1, identificado em 1990, está localizado na região pericentromérica do cromossomo 17 (17q11.2), possui 60 exons arranjados em 350 kb do DNA e codifica a proteína neurofibromina⁹. Essa proteína é ubíqua, mas tem expressão mais elevada no sistema nervoso central e periférico e os sintomas da doença fornecem evidências de seu papel em tecidos derivados da crista neural. A neurofibromina atua como supressor tumoral e está presente em altas concentrações no sistema nervoso. Ela é homóloga às proteínas ativadoras da função GTPase que aceleram a hidrólise da proteína p21 Ras-GTP para p21 Ras-GDP, ou seja, passando da forma ativa para a inativa. Mutações nesse gene alteram a estrutura original da proteína neurofibromina, impedindo a inativação da p21 Ras-GTP, o que resulta em excesso de sinais mitogênicos para a proliferação celular favorecendo o aparecimento de lesões neoplásicas^{9,34}. Alguns estudos sugerem que o mecanismo iniciador da neoplasia seria a perda somática do alelo normal em pacientes com NF1, o que reforça o papel desse gene como supressor de tumor³⁵. O gene em questão possui uma taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que explica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes. Por razões que não são bem conhecidas, as mutações esporádicas ocorrem primariamente nos cromossomos paternos³⁵. Embora os heterozigotos adultos quase sempre demonstrem algum sinal da doença (penetrância de 100% nos adultos),

alguns podem ter apenas as manchas café-com-leite, sardas nas axilas e nódulos de Lisch, enquanto outros podem ter tumores benignos ameaçadores da vida envolvendo a coluna dorsal ou sarcomas malignos em uma extremidade⁴. Assim, com frequência, há uma variabilidade na expressão da doença. Mesmo dentro de uma família, alguns indivíduos são gravemente afetados e outros, apenas de forma branda.

TRANSMISSÃO GENÉTICA E GRAVIDEZ NA NF1

Não há evidência concreta indicando que complicações de NF1 são mais graves quando comparadas à idade. O principal problema na consulta genética das famílias de pacientes com NF1 é decidir entre duas possibilidades iguais: a doença nesta família é causada por mutação nova ou o paciente herdou uma forma clinicamente significativa do distúrbio de um genitor no qual o gene está presente, mas só se expressa de forma branda? Se o paciente tiver herdado o defeito, o risco de que qualquer um de seus irmãos também herde será de 50%, mas se a doença tiver um gene mutante novo, haverá um risco muito pequeno de que qualquer irmão seja afetado. Significativamente, em ambos os casos, o risco de o paciente transmitir o gene para alguém de sua prole é de 50%⁵. A imprevisibilidade da gravidade das manifestações da NF1 é uma complicação adicional da consulta genética. Em vista dessas incertezas, é importante que as famílias dos pacientes com NF1 saibam que o distúrbio pode ser detectado antes do aparecimento dos sintomas e mesmo no período pré-natal por análise genética molecular³⁵. Mulheres com NF1 que estão considerando a gravidez, freqüentemente perguntam se esta fará seus sintomas de neurofibromatose serem exacerbados. A literatura inclui muitas referências indicando esta possibilidade. Os exemplos abrangem neurofibromas que se tornaram maiores ou apareceram pela primeira vez durante a gravidez¹⁰. O risco de desenvolvimento de novos neurofibromas durante a gravidez pode estar acima de 50%. Neurofibromas que crescem mais durante a gravidez podem, em alguns casos, diminuir de tamanho após o parto. Isso é mais provável por uma função de edema geral e acúmulo de líquidos, que naturalmente ocorre durante a gravidez. No aconselhamento genético, as pacientes com NF1 devem ser esclarecidas que se trata de doença hereditária, que tem transmissão autossômica dominante com penetrância elevada e expressividade variável, ou seja, toda vez que uma pessoa afetada pela neurofibromatose gerar um filho, existirá probabilidade de 50% dele vir a apresentar a doença¹⁰. Além disso, deve ser informada que a gravidade do quadro de cada paciente independe da gravidade com que a doença se manifestou no genitor afetado, assim como poderá haver agravamento progressivo do quadro clínico. Quando se tratar do primeiro caso na família, deve ser explicado que a condição é consequência de uma modificação do material hereditário, conhecida como mutação³⁶.

MANUSEIO DO PACIENTE COM NF1

Avaliação Médica e Acompanhamento

A rotina de avaliação depende da idade (Tabela 2)⁷. Crianças assintomáticas devem ser acompanhadas ao menos uma vez

por ano¹⁰. Crianças com NF1 devem ser monitoradas: peso, altura, circunferência da cabeça, pressão sangüínea, visão e audição, evidências de desenvolvimento sexual normal, sinais de dificuldade no aprendizado ou hiperatividade, evidências de escoliose. Devem ser realizados também exames de pele para detectar manchas café-com-leite e neurofibromas. As causas de qualquer crescimento incomum são usualmente investigadas, tal qual sinais de puberdade precoces ou tardios^{7,10}. A rotina de acompanhamento para adultos com NF1 inclui avaliações médicas padrões, exames de pele, pressão sangüínea, visão e audição, exame da coluna vertebral para escoliose. Atenção especial deve ser dada para qualquer tumor que esteja crescendo rapidamente ou causando nova dor. Outros testes podem ser utilizados para diagnosticar problemas no desenvolvimento⁹. A frequência das consultas em adultos vai depender da gravidade da doença. Adultos com NF1, até certo ponto saudáveis, devem fazer avaliações em intervalos de 12 meses¹⁰. O aconselhamento genético deve ser realizado, incluindo o exame dos pais para determinar se estes são afetados, visto que metade dos casos de NF1 é familiar. O paciente também deve ser informado que há o risco de transmissão de 50% em cada gestação^{7,10}.

Tabela 2 – Manuseio dos Pacientes com NF1

Examinar os pais. Se um dos pais é afetado, todas as crianças devem ser examinadas. Pais afetados precisam entender que há um risco de 50% de NF1 para cada gravidez.
Avaliação dos pacientes de acordo com a faixa etária;
Idade de 0 a 8 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar os ossos longos, assimetria dos membros, escoliose;
Aferir pressão arterial, exame dos olhos por oftalmologista pediátrico;
Avaliar o desenvolvimento, linguagem e aprendizagem.
Idade de 8 a 15 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar escoliose, assimetria dos membros e neurofibromas;
Avaliar o desempenho escolar, atentar para distúrbios de aprendizagem e déficit de atenção;
Discutir sobre a NF e os efeitos da puberdade sobre a NF;
Questionar sobre a socialização e a auto-estima.
Idade de 16 a 21 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar a existência de neurofibromas;
Obter exames de imagem para avaliar alguma queixa de dor;
Rever desempenho escolar, discutir sobre a NF e perguntar sobre a socialização e a auto-estima;
Discutir sobre a hereditariedade da NF1 e os riscos para a gravidez;
Discutir os efeitos da puberdade, gravidez e o uso de contraceptivos sobre a NF.
Idade > 21 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso e aferir a pressão arterial;
Solicitar exames de imagem para avaliar queixas de dor;
Discutir sobre os neurofibromas cutâneos, dor e o risco de câncer;
Discutir sobre a socialização, carreira e emprego.

Estudos de imagem são indicados somente para avaliação de queixas específicas; NF1: neurofibromatose tipo 1; NF: neurofibromatose

Tratamento

A relação médico-paciente e a confiança que o médico deve inspirar ao paciente e aos seus familiares são de suma impor-

tância para o sucesso do prolongamento da vida do paciente. Atualmente, não há um tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF1, exceto o aconselhamento genético e a detecção precoce de complicações tratáveis. Os neurofibromas cutâneos podem ser removidos por cirurgia plástica. No caso dos plexiformes, esse procedimento não é simples, seus resultados são limitados, além de ser observado alto índice de recidiva desses tumores. Entretanto, deve ser considerada em casos de desfiguração, dor ou comprometimento funcional⁷. A remoção de neurofibromas e manchas café-com-leite podem ser feitas a *laser*¹⁰. A alternativa inclui os tratamentos relacionados com os inibidores da proteína p21Ras, da angiogênese e com indutores da diferenciação celular^{4,37}. Em estudo clínico de fase I, um inibidor da farnesiltransferase foi bem tolerado por crianças com NF1 e neurofibromas plexiformes³⁸. Por causa da vascularidade dos neurofibromas plexiformes, os efeitos de inibidores da angiogênese, tais como interferon, talidomida ou angiostatina, também estão sendo muito estudados, do mesmo modo que os moduladores da atividade hormonal, dada a tendência dos neurofibromas crescerem durante a puberdade e a gravidez⁷. Em decorrência das deformidades resultantes das lesões tumorais comprometendo a forma, o cirurgião plástico é o especialista consultado para restituir a “normalidade”. A deformidade destes pacientes estabelece em muitas ocasiões distúrbios de ordem psicológica, conferindo-lhes rejeição social. O tratamento consiste na ressecção das lesões que comprometem a função e/ou a estética, utilizando-se técnicas cirúrgicas visando obter a correção da deformidade¹⁰. Deve-se estar ciente quanto ao risco de recidiva, de cicatrização hipertrófica e eventual déficit neurológico. A radioterapia pode estimular o crescimento de neurofibromas plexiformes e sua malignização, devendo ser evitada em tumores benignos^{7,10}. Os gliomas ópticos costumam ser tratados com vincristina e cisplatina, podendo ser necessária cirurgia em alguns casos¹⁰. Também podem ser realizadas cirurgias ortopédicas, para correção de pseudo-artrose e escoliose e a neurocirurgia, para prevenir sérias complicações decorrentes do desenvolvimento de tumores cerebral e espinhal. A hipertensão arterial deve ser tratada como o restante da população¹⁰. Finalmente, um estudo clínico em fase II está utilizando a pirfenidona, uma molécula pequena investigativa de piridina com efeitos antiinflamatórios e antifibróticos, no tratamento da NF1 e neurofibroma plexiforme progressivo³⁹.

Aspectos Psicológicos e Orientação

A NF1 contribui para múltiplos estressores psicossociais. Como uma desordem genética, a imprevisibilidade da NF1 pode incluir dores associadas a fatores hereditários envolvendo problemas sociais de amizade, namoro, casamento e reprodução. Entretanto, a identificação destas expressões de comportamento merece atenção e carinho, para suplantá-las e adequá-las à vida participativa¹⁰. Problemas no desenvolvimento da expressão podem afetar o desenvolvimento acadêmico, a auto-estima e as atividades sociais do indivíduo. É comum a presença de depressão, ansiedade, desejo suicida, psicose e comportamento sociopata⁴⁰. Para melhorar a inte-

gração do paciente no meio sócio-familiar, proporcionando melhor perspectiva de vida, é importante considerar a psicoterapia como parte do tratamento da NF1. A psicoterapia deve restaurar e construir o equilíbrio emocional desses pacientes. Quando um dos pais é portador de NF1 é necessário ter em mente os riscos e implicações que a concepção pode ocasionar. Sendo assim, é relevante o esclarecimento sobre as vantagens da adoção de uma criança.

Prognóstico

Muitas pessoas com NF1 têm expectativa de vida normal e atividades acadêmicas e profissionais, vidas produtivas e não apresentam problemas relacionados à doença. O tempo de sobrevivência dos pacientes é variável, dependendo principalmente da época em que surgiram os seus primeiros sinais e da existência de outras associações. Quanto mais precoce forem estas, menores as probabilidades de sobrevivência. O prognóstico dependerá da localização e tamanho dos tumores. Quando localizados nos nervos periféricos geralmente é bom, a não ser que sofram alterações malignas. Quando são intracranianos ou intraraquídeos, o prognóstico é mais grave⁷. O acompanhamento dos pacientes afetados é de suma importância porque a expectativa de vida é diminuída nos casos com neoplasia ou hipertensão arterial¹⁰.

CONCLUSÃO

A NF1 tem sido reconhecida como uma entidade clínica há mais de um século, mas somente depois da identificação do gene *NF1*, foi possível um melhor entendimento de sua patofisiologia bastante complexa. Testes genéticos já são uma realidade. Embora, ainda, não haja nenhum tratamento efetivo para a NF1, ensaios clínicos já estão sendo conduzidos na tentativa de encontrar um tratamento promissor. Assim, por ser uma doença de diagnóstico clínico, com manifestações sistêmicas, uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde, pacientes e sua família devem participar de grupos de apoio na tentativa de estabelecer uma relação de colaboração, facilitando o diagnóstico, o manuseio e as complicações da NF1.

REFERÊNCIAS

1. von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin: August Hirschwald, 1882.
2. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical, and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology*, 1980;30:851-859.
3. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet*, 1988;42:284-289.
4. Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet*, 2003;361:1552-1554.

05. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol*, 2007;20:135-141.
06. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res*, 2005;38:1441-1447.
07. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*, 2006;13:2-7.
08. National Institutes of Health. Consensus development conference neurofibromatosis. *Arch Neurol*, 1988;45:575-578.
09. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*, 2007;6:340-351.
10. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 2007;44:81-88.
11. Lott IT, Richardson EP Jr. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol*. 1981;29:23-32.
12. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*, 1992;90:924-927.
13. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet*, 1999;89:31-37.
14. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39:311-314.
15. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis. *Cancer Res*, 2002;62:1573-1577.
16. King A, Listernick R, Charrow J, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A*, 2003;122A:95-99.
17. Listernick R, Ferner RE, Piersall L, et al. Late-onset optic pathway tumours in children with neurofibromatosis 1. *Neurology*, 2004;63:1944-1946.
18. Lammert M, Kappler M, Mautner VF, et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int*, 2005;16:1161-1166.
19. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*, 1999;84:413-419.
20. Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop*, 1986;6:72-88.
21. Tang SC, Lee MJ, Jeng JS, et al. Novel mutation of neurofibromatosis type 1 in a patient with cerebral vasculopathy and fatal ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2006;243:53-55.
22. Conlon NP, Redmond KC, Celi LA. Spontaneous hemothorax in a patient with neurofibromatosis type 1 and undiagnosed pheochromocytoma. *Ann Thorac Surg*, 2007;84:1021-1023.
23. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*, 2003;4:105-111.
24. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, et al. Early cardiac morphologic and functional changes in neurofibromatosis type 1 hypertensives: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Int J Cardiol*, 2005;101:243-247.
25. Munizi MP, Almeida JRM, Aires AS, et al. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiol Bras*, 2002;35:65-70.
26. Park WC, White WA, Woog JJ, et al. The role of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of isolated orbital neurofibromas. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:456-463.
27. Kraut MA, Gerring JP, Cooper KL, et al. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet A*, 2004;129A:113-119.
28. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol*, 1998;19:347-350.
29. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, 2003;18:338-342.
30. Margari L, Presicci A, Ventura P, et al. Clinical and instrumental (magnetic resonance imaging [MRI] and multimodal evoked potentials) follow-up of brain lesions in three young patients with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, 2006;21:1085-1090.
31. Ammendola A, Ciccone G, Ammendola E. Utility of multimodal evoked potentials study in neurofibromatosis type 1 of childhood. *Pediatr Neurol*, 2006;34:276-280.
32. Maniker AH. Diagnostic steps, imaging, and electrophysiology. *Neurosurg Clin N Am*, 2004;15:133-144.
33. Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clin Dermatol*, 2006;24:299-316.
34. Harrisingh MC, Lloyd AC. Ras/Raf/ERK signalling and NF1. *Cell Cycle*, 2004;3:1255-1258.
35. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med*, 2006;144:842-849.
36. Goloni-Bertollo EM, Varella-Garcia JRA, Varella-Garcia M. Avaliação genético-clínica em neurofibromatose. *An Bras Dermatol*, 1994;69:311-320.
37. Head JE, Johnston SR. Protein farnesyltransferase inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2003;8:163-178.
38. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol*, 2006;24:507-516.
39. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, et al. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol*, 2007;36:293-300.
40. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol*, 2001;137:1421-1425.

Hipertensão Arterial no Idoso: Classificação e Peculiaridades*

Arterial Hypertension in the Elderly. Classification and Peculiarities

Eduardo Furtado da Cruz Jobim¹

*Recebido do Departamento Municipal de Saúde de Jardim Alegre, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Com o crescente aumento da população de idosos, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, é esperado um contingente de mais de 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais para os próximos anos. Na grande maioria das vezes, a hipertensão arterial é assintomática e, quando apresenta sintomas, geralmente apresenta lesão de órgãos-alvo. O estudo teve como principais objetivos o tratamento precoce da doença, como também a prevenção das complicações, principalmente cardiovasculares e renais, causas de alta morbidade, como de mortalidade.

CONTEÚDO: A hipertensão arterial tem sido motivo de vários estudos pela sua alta prevalência, principalmente em indivíduos com 60 anos ou mais e também pela relação direta ou indireta com outras doenças como: acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença arterial coronariana (DAC), insuficiência renal crônica (IRC), sendo tratada como problema de saúde pública. Com a publicação no primeiro semestre de 2003 do VII JOINT, com valores de pressão arterial mais baixo do que antes, espera-se um aumento da prevalência da hipertensão arterial, tanto em adultos jovens, como, principalmente, nos idosos. A hipertensão arterial no idoso tem valores iguais aos de adultos jovens, mas com algumas peculiaridades.

CONCLUSÃO: Com o aumento da população de idoso e conseqüente aumento das doenças crônicas, entre elas a hipertensão arterial, torna-se necessário o conhecimento e capacitação dos profissionais da saúde para diagnóstico e tratamento precoce e adequado para prevenção das complicações próprias da hipertensão arterial e para redução de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Descritores: Classificação, Hipertensão arterial, Idoso, Peculiaridades.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: With the increasing increase of the population of elderly, mostly in countries in development as Brazil, is expected a contingent of more than 30 million of 60 years old individuals or more for the nearby years. In the great majority of times, it is no symptom and, when it introduces indications, generally introduces lesion of targets organs. The study had as main goals the most precocious treatment in the disease, as well as the prevention of the complications, mostly cardiovascular and renal, which so much are high morbidity causes, as of mortality.

CONTENTS: The arterial hypertension has been being several studies reason by your high prevalence, mostly in 60 years old individual or more and also by the direct and indirect relation with others disease as: brain vascular accident, heart failure, coronary disease and chronic kidney inadequacy disease, being treated as problem of public health. With the publication in the first semester of 2003 of the VII JOINT, with values of lower arterial pressure than before, it waits an increase of the prevalence of the arterial hypertension, so much in young adults, as, mostly, in the elderly. The arterial hypertension in the elderly has equal values to the young adults but with some peculiarities.

CONCLUSION: With the increase of elderly population and consequent increase of the chronic diseases, among them the arterial hypertension, becomes necessary the knowledge and of the health professionals for diagnosis and precocious treatments and adequate treatment for prevention of the own complications of the arterial hypertension and morbidity and mortality reduction cardiovascular.

Keywords: Arterial hypertension, Classification, Elderly, Peculiarities.

INTRODUÇÃO

A hipertensão na grande maioria das vezes é assintomática, e quando existem sintomas, geralmente apresenta lesão de órgãos-alvo; o seu diagnóstico é feito pela medida da pressão em consultórios médicos e em serviços de saúde. Com a publicação no primeiro semestre de 2003 do *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII)* com valores de pressão arterial mais baixo do que antes, espera-se um aumento da prevalência da hipertensão arterial, tanto em adultos jovens, principalmente nos idosos. No Brasil estima-se uma prevalência em torno de 50%

1. Médico Clínico, Especialista em Geriatria e Gerontologia pelo IGG da PUCRS, Hospital Público Municipal de Jardim Alegre.

Apresentado em 18 de agosto de 2008.

Aceito para publicação em 07 de outubro de 2008.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo Furtado da Cruz Jobim

Av. Matos Leão, 706 – Centro

86860-000 Jardim Alegre, PR.

E-mail: ejobim@matrix.com.br

em pessoas com 40 anos ou mais.

O conhecimento e o estudo da hipertensão arterial têm como principais objetivos o tratamento precoce da doença, como também a prevenção das complicações, principalmente cardiovasculares e renais, evitando altos índices de morbimortalidade (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação de Pressão Arterial em Adultos com 18 Anos ou Mais¹

Classificação	PAS (mmHg)*	PAD (mmHg)*
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120 a 139	80 a 89
Hipertensão estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	≥ 100

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

*Tratamento determinado pelo maior nível pressórico.

HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

A hipertensão tem destaque no idoso por ser uma das doenças mais freqüentes, quando a maioria deles apresenta elevação predominantemente ou isolada da pressão arterial sistólica (PAS), isto se deve ao diferente comportamento da PAS e da pressão arterial diastólica (PAD). Com o envelhecimento, a PAS sofre elevação contínua até a 8^a ou 9^a décadas, em torno de 25 a 35 mmHg, principalmente devido a diminuição da elasticidade dos grandes vasos, enquanto a PAD aumenta 10 a 15 mmHg até a 6^a década, para então se estabilizar ou reduzir-se gradativamente².

Além da importância do conhecimento sobre a hipertensão arterial, é de suma urgência a capacitação de todos os profissionais da saúde, pois ela é uma doença multifatorial, que envolve orientações voltadas para vários objetivos, seu tratamento exige apoio de outros profissionais da área, além do médico, para traçarem as metas múltiplas que exigem diferentes abordagens e a formação de uma equipe multidisciplinar que irá proporcionar essa ação diferenciada³.

No *Framingham Heart Study*, em seguimento de 34 anos, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca no paciente com hipertensão foi de 2 a 4 vezes maior do que naqueles com pressão normal e, em todos estes estudos, a associação de outros fatores de risco como sobrepeso/obesidade, diabetes do tipo II, dislipidemia, tabagismo e hipertrofia ventricular

esquerda, aumentam progressivamente, de forma absoluta, o risco para doenças cardiovasculares; portanto, não há dúvidas de que a relação entre a pressão arterial e a doença cardiovascular é muito consistente para ambos os sexos e para todas as classes populacionais.

Pelo JNC-VII, em ensaios clínicos, o tratamento anti-hipertensivo tem sido associado com 35% a 40% na redução de acidente vascular encefálico (AVE), 20% a 25% em infarto agudo do miocárdio (IAM) e mais de 50% de insuficiência cardíaca.

Tanto os níveis sistólicos como os diastólicos da pressão arterial tendem a ser mais elevados pela manhã e mais baixos à noite, ocorrência esta chamada de ritmo circadiano. O estudo europeu de hipertensão sistólica denominado *Sys-Eur Trial*⁴ avaliou o comportamento circadiano da pressão em 408 idosos com hipertensão arterial sistólica isolada. Os principais determinantes da variação diuturna da pressão arterial foram: idade, sexo e tabagismo. Os níveis tanto sistólicos como diastólicos tenderam a serem mais elevados no homem do que na mulher e em fumantes do que em não fumantes.

A interação dos fatores genéticos e ambientais é naturalmente complexa, embora haja discordância, o peso da evidência leva ao conceito de que hipertensão primária tem sua base etiológica na herança multifatorial, na qual a predisposição poligênica interage com fatores ambientais⁵.

De forma conceitual, em 1983, Kaplan, citado por Borges (1999)⁴ definiu hipertensão arterial sistêmica (HAS), através de uma relação numérica e algébrica e seria definida pelos níveis de pressão arterial, a partir dos quais os benefícios da intervenção terapêutica superam os riscos e custos envolvidos no tratamento, também nesta década, Rose GA, citado por Luna (1989)⁵, na Inglaterra, popularizou aquilo que se chama de definição operacional da hipertensão arterial: “Hipertensão é aquele nível de pressão arterial para qual a detecção e o tratamento trazem mais benefícios do que prejuízos”. Esta definição depende, evidentemente, de circunstâncias individuais, tais como a existência de outros fatores de risco, o tratamento ou não destes fatores, a disponibilidade de medicamentos, os efeitos colaterais destes medicamentos, etc.⁵.

Atualmente sabe-se que o objetivo do tratamento da HAS não tem como ponto principal pura e simplesmente o controle das cifras numéricas, mas sobre tudo a detecção, controle e prevenção e, se possível, a reversão das lesões em órgãos-alvo, como cérebro, coração, vasos arteriais e rins (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Manuseio da Pressão Arterial em Adultos com 18 Anos ou Mais¹

Classificação	Mudança de Estilo de Vida (MEV)	Sem Indicação Compulsória	Com Indicação Compulsória**
Pré-hipertensão	Sim	Não indicado medicamento	Fármaco para indicação compulsória***
Hipertensão estágio 1	Sim	Iniciar com fármacos****	Fármacos para indicação compulsória e outros fármacos anti-hipertensivos
Hipertensão estágio 2	Sim	Combinação de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos*****	Fármacos para indicação obrigatória e outros fármacos anti-hipertensivos

**Ver quadro 2.

***Tratar os pacientes com doença renal crônica ou diabetes com pressão arterial com valores menores que 130/80 mmHg. (Quadro 2).

****Diurético tiazídico para a maioria, podendo considerar inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonista do receptor AT1 da angiotensina II(ATII), beta-bloqueador, bloqueadores dos canais de cálcio ou combinações.

*****Iniciar com combinação de fármacos, ser cauteloso naqueles com o risco de hipotensão ortostática.

Quadro 2 – Diretrizes para Indicação Compulsória por Classes de Fármacos¹

Alto Risco e Indicação Compulsória	Diurético	Beta-Bloqueador	Inibidor da ECA	Antagonista do Receptor AT1 da Angiotensina	Bloqueador dos Canais de Cálcio	Antagonista da Aldosterona
IC	X	X	X	X		X
Pós-IAM		X	X			X
Risco de DAC	X	X	X		X	
Diabete	X	X	X	X	X	
Doença renal			X	X		
Prevenção de AVE	X		X			

IC = insuficiência cardíaca; Pós-IAM = Pós-infarto agudo do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; AVE = acidente vascular encefálico.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da hipertensão no idoso é influenciada por três fatores principais: distensibilidade da aorta (complacência); volume sistólico do ventrículo esquerdo e velocidade de ejeção do ventrículo esquerdo. A complacência da aorta é o maior determinante da PAS e da pressão de pulso (PP), diferença da PAS e da PAD. O mecanismo básico para o aumento da pressão sistólica, com o avançar da idade, acontece de forma progressiva ao longo do tempo: a aorta desenvolve processos ateroscleróticos tornando-se mais rígida e, portanto menos complacente. Outras alterações que ocorrem com o idoso: diminuição da frequência cardíaca, diminuição da resposta contrátil do miocárdio, diminuição da complacência arterial e elevação da pós-carga. Todo este conjunto de modificações contribui para a redução do débito cardíaco, da fração de ejeção ventricular e da capacidade máxima de trabalho do ventrículo esquerdo. O diagnóstico de hipertensão arterial deve ser preferencialmente estabelecido quando os níveis tensionais persistirem elevados em aferições feitas em condições técnicas adequadas e em três ocasiões diferentes.

O risco de doenças cardiovasculares até 80 anos, em pacientes portadores de hipertensão, é idêntico ao de pacientes mais jovens. De fato, o risco absoluto real de morte é mais elevado no idoso, em face da probabilidade de ocorrência de acidente vascular encefálico ou infarto agudo de miocárdio (IAM) que é mais elevado nesta faixa etária. Os níveis tensionais tendem a elevar-se com o avançar da idade, principalmente a PAS, pois os níveis diastólicos tendem a diminuir após os 65 anos, o que conduz ao aumento de pressão de pulso (PP), diferença da pressão sistólica e a pressão diastólica.

Em recente metanálise, foram examinados 8.000 pacientes, Blacher e col., citado por Francos e col. (2003)⁶ mostraram que a pressão de pulso (PP) é o índice maior de informações no risco cardiovasculares em idosos, concluindo que o aumento de 10 mmHg na pressão de pulso aumenta em 13% os eventos cardiovasculares e em 20% na mortalidade. A pressão de pulso normal é em torno de 30 a 40 mmHg⁶.

Existem aspectos ainda controversos no tratamento da hipertensão arterial de idosos, entre eles a abordagem do idoso frágil e do indivíduo com risco de demência ou demenciado, além dos octogenários⁷.

CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM IDOSOS

Hipertensão Sistólica Isolada (HSI): quando os níveis de pressão sistólica são maiores ou iguais a 140 mmHg na presença de níveis diastólicos inferiores a 90 mmHg. Segundo o VII Joint nos idosos a HSI é mais importante como fator de risco cardiovascular do que a hipertensão arterial diastólica (HAD), recomendando que o controle da HSI seja o principal alvo no tratamento dessa população. Apesar dessa recomendação, o número de pacientes com HSI não controlada é muito alto. Entre os idosos do NHANES III que desconheciam ser hipertensos, 91% eram portadores de HSI⁸.

Hipertensão sistodiastólica ou mista: quando os níveis de pressão sistólica são maiores ou iguais a 140 mmHg e ao mesmo tempo os níveis diastólicos atingem 90 mmHg ou mais. Durante muitos anos, o tratamento da hipertensão arterial foi amplamente direcionado à pressão arterial diastólica (PAD). Há aproximadamente 30 anos, identificou-se a pressão arterial sistólica (PAS) como melhor preditora de doenças cardiovasculares comparada à PAD. A despeito dessa observação, houve uma demora de 22 anos para que um comitê especialista em hipertensão arterial recomendasse que a PAS fosse considerada igualmente importante comparada à PAD e que ambas deveriam ser utilizadas para definir os pacientes com hipertensão arterial⁹.

Hipertensão diastólica isolada: quando os níveis sistólicos são inferiores a 140 mmHg e os níveis diastólicos atingem ou ultrapassam a 90 mmHg.

Embora a hipertensão arterial sistólica isolada (HASI) seja a condição encontrada em dois de cada três hipertensos acima de 65 anos, a elevação dos níveis diastólicos pode ocorrer de forma isolada ou junto com aumento dos níveis sistólicos (hipertensão sistodiastólica), sendo esta última condição mais freqüente associada à disfunção ventricular esquerda em pacientes idosos.

Devido à transição demográfica pela qual passou o Brasil no último século, ao aumento da expectativa de vida e envelhecimento da população, as doenças crônico-degenerativas tornaram-se mais freqüentes e as doenças cardiovasculares passaram a ser a principal causa de morte no país, sendo responsável por 32% dos óbitos da população em geral e por 45% dos óbitos dos idosos⁹.

Uma revisão de oito ensaios incluindo mais de 15.000 pacientes com 60 anos ou mais, mostrou que o uso de medicação anti-hipertensiva reduz em 13% a mortalidade, 30% o

AVC e 23% os eventos coronarianos⁶.

Os medicamentos que reduzam a pressão e que atuem favoravelmente nas outras comorbidades devem ser preferidos, já que 80% dos idosos apresentam, pelo menos, uma doença crônica e que 10% apresentam cinco ou mais. Pode ser difícil atingir os níveis preconizados de pressão arterial, principalmente naqueles com hipertensão sistólica isolada grave. Em muitos casos, deve prevalecer-se o bom senso, por não se ter respostas científicas claras¹⁰.

PECULIARIDADES NO IDOSO

Pseudo-hipertensão: é mais encontrada em idosos e deve ser suspeitada quando apesar da compressão oclusiva da artéria braquial pela inflação do manguito ter sido aparentemente completa, o pulso radial permanece facilmente palpável (manobra de Osler). Ela é decorrente da não-oclusão de uma artéria braquial rígida e aterosclerótica e leva a superestimação dos níveis sistólicos da pressão arterial. Esta condição pode ocorrer também por extensa aterosclerose unilateral da artéria subclávia, sendo detectada por grande diferença entre os níveis tensionais medidos nos dois braços. Neste caso, o valor mais elevado deve ser utilizado para a definição da pressão arterial.

Buraco auscultatório: em oposição ao já descrito, a pressão sistólica pode falsamente ser considerada baixa quando ocorrer o chamado buraco auscultatório, mais comum no idoso ou na presença de estenose aórtica. A ocorrência deste fenômeno tem sido associada à idade mais avançada, ao sexo feminino, ao aumento da rigidez arterial, à prevalência maior de placas ateroscleróticas e de doença carotídea, em pacientes hipertensos.

Hipotensão pós-prandial: é definida por diminuição dos níveis sistólicos de 20 mmHg ou mais, meia a duas horas após a refeição, e é mais encontrada no idoso, podendo induzir a síncope, tonturas e quedas, além de levar a medidas errôneas de níveis tensionais. Parece ser atribuída a efeito vasodilatador por resposta insulínica exagerada a uma carga de glicose.

Hipertensão do avental branco: acomete 15% a 20% dos hipertensos, sendo mais comum em idosos, especialmente em mulheres, deve ser suspeitada quando o paciente refere que as medidas domiciliares são mais baixas que as obtidas no consultório médico e é uma das condições para utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em idosos. O estudo SHEP¹¹ detectou prevalência de 42% de elevação temporária dos níveis tensionais, com posterior normalização espontânea. A MAPA foi feita em 81 pacientes, de forma comparada com normotensos da mesma faixa etária e igualmente detectou elevação transitória da pressão arterial em 42% dos casos.

Hipotensão ortostática: é diagnosticada quando os níveis de pressão sistólica diminuem 20 mmHg ou mais ou os níveis diastólicos diminuem 10 mmHg ou mais, um a três minutos após o paciente assumir a postura ereta, com ocorrência em um de cada seis idosos hipertensos. Em estudo feito com idosos, foi encontrado em 16% dos casos, embora apenas 2% dos pacientes apresentassem sintomas decorrentes.

No estudo SHEP foi encontrada em 10% dos idosos com HSI e causou tonturas posturais em apenas 3% dos casos (mesma proporção dos que não apresentaram hipotensão ortostática). Nesta pesquisa, a hipotensão ortostática foi associada a níveis

mais elevados de pressão sistólica e a menor índice de massa corporal (IMC). De modo geral, considera-se que a hipotensão ortostática está mais associada a alterações do ECG, lesões carotídeas e IMC mais baixo. Sua identificação, antes de iniciado o tratamento medicamentoso da hipertensão, deve implicar em maior cuidado no manuseio de fármacos anti-hipertensivos nestes pacientes. É uma causa comum de tonturas e síncope em idosos. Parece ter sua incidência diminuída pelo controle adequado da pressão arterial do idoso.

Variações sazonais dos níveis tensionais são mais freqüentes em idosos. Woodhouse⁴ demonstrou em 1993 um incremento de quatro vezes no número de indivíduos entre 65 e 74 anos de idade com níveis tensionais de 160/90 mmHg no inverno em relação ao verão.

CONCLUSÃO

O aumento da população idosa, em termos de saúde pública, traduz-se em maior número de problemas crônicos, entre elas a hipertensão arterial, de alta prevalência nesta faixa da população, tornando-se necessário o maior conhecimento e capacitação dos profissionais da área de saúde para diagnóstico e tratamento precoces e adequados, com mudanças do estilo de vida, medicamentos e pessoal capacitado e também de medidas de prevenção das complicações próprias da hipertensão arterial para redução de morbimortalidade cardiovascular com manutenção ou melhora da qualidade de vida e de independência funcional.

REFERÊNCIAS

01. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 Report), JAMA, 2003;289:2560-2572.
02. Miranda RD, Perrotti TC. Como reduzir a pressão arterial no idoso? Rev Bras Hipertens, 2002;9:75-79.
03. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial (SBH). Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). 2002.
04. Borges JL. Hipertensão no Idoso – Conceito. São Paulo. Editora Lopso, 1999: 03-28.
05. Luna RL. Hipertensão Arterial. Rio de Janeiro. Editora Médica e Científica Ltda. 1989.
06. Francos GC, Schairer HL Jr. Hypertension. Contemporary challenges in geriatric care. Geriatrics, 2003;58:44-50.
07. Lima LG, Ferrioli E, Moriguti JC, et al. Aspectos controversos no tratamento da hipertensão no idoso: fragilidade, distúrbios cognitivos e octogenários. Rev Bras Hipertens, 2007;14:42-46.
08. Liberman A. Aspectos epidemiológicos e o impacto clínico da hipertensão no indivíduo idoso. Rev Bras Hipertens, 2007;14:17-20.
09. Moriguti JC, Paiva CE, Marchini JS, et al. Systolic hypertension in the elderly program e outros estudos clínicos em idosos. Rev Bras Hipertens, 2001;8:206-211.
10. Miranda RD, Ramos LR. Hipertensão sistólica isolada no idoso. Rev Bras Hipertens, 1999;2:113-115.
11. Borges JL. Hipertensão do Idoso - Perguntas e Respostas. São Paulo. Editora Lopso, 1999;2:35.

Rastreo Cognitivo em Idosos para o Clínico*

Cognitive Screening of the Elderly for the Clinician

Ivan Aprahamian^{1,2}, José Eduardo Martinelli^{3,4}, Zied Rasslan^{1,5}, Mônica Sanches Yassuda^{6,7}

*Recebido da Divisão de Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM - UNICAMP), Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Há diversos instrumentos neuropsiquiátricos simples que podem ser aplicados facilmente para avaliar diversas funções cognitivas. Seu papel é melhorar o diagnóstico de pacientes em estágio inicial de demência, especialmente na doença de Alzheimer. Os testes compreendem diversas habilidades cognitivas, comprometidas isoladamente à princípio e combinadas posteriormente, como memória recente e compreensão verbal, orientação espacial, pensamento abstrato, planejamento, concentração, funções executivas e visuoespaciais. Testes de rastreo podem ser usados na prática diária para triagem de demência. Apesar de serem vistos como úteis no dia-a-dia, estudos recentes mostraram resultados controversos. Esta revisão pretende atualizar sobre a importância do rastreo de demência.

CONTEÚDO: Foram revisadas as informações mais relevantes na epidemiologia e diagnóstico da doença de Alzheimer presentes em consensos e estudos originais encontrados nos bancos de dados da PubMed e LILACS.

CONCLUSÃO: A maioria dos estudos favorece a utilização de testes de triagem na prática clínica para melhorar o diagnóstico substancialmente.

Descritores: demência, idosos, rastreo cognitivo.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: There are many simple neuropsychometric instruments that can be easily performed and used to assess several cognitive functions. Their role is to improve the diagnosis of the early stage patients with dementia, especially in Alzheimer's disease. The tests comprehends many cognitive skills, compromised isolated first and then in combination, such as recent memory and verbal understanding (instructions), spatial orientation, abstract thinking, planning, concentration, executive and visuospatial skills. Screening tests can be used in daily practice for screening dementia. Although screening can be viewed as a good practice, recent studies showed controversial results. This review pretends to up-to-date information about the importance of screening for dementia.

CONTENTS: We review the most relevant information in epidemiology and diagnosis of Alzheimer's disease based on guidelines and original studies found on PubMed and LILACS databases.

CONCLUSION: Most of studies favor the utilization of screening tests in clinical practice to improve diagnosis substantially.

Keywords: cognitive screening, dementia, elderly.

INTRODUÇÃO

A demência é um problema de saúde pública crescente, com prevalência entre 3% e 11% entre pessoas com 65 anos ou mais¹. No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial. Em estudo populacional realizado em Catanduva, município com 100 mil habitantes, no Estado de São Paulo, 25% dos idosos foram avaliados, encontrando prevalência de demência semelhante à literatura². Herrera e col. observaram prevalência de 7,1% de casos de demência (118 habitantes) em população de 1.656 indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos³. A taxa de incidência anual foi de 7,7 casos por 100.000 habitantes⁴. Estudos brasileiros apresentam prevalência e incidência próximas aos estudos estrangeiros⁵. A etiologia mais frequente da síndrome demencial foi a doença de Alzheimer (DA). Em Catanduva, 55,1% dos casos de demência receberam este diagnóstico³. Nos Estados Unidos foram estimados 7 milhões de casos no ano 2000, podendo chegar a 18 milhões em 2050⁶. A doença de Alzheimer é a etiologia mais diagnosticada na atenção primária, contabilizando 60% dos casos¹. Na tentativa de tratamentos eficazes ou até paliativos para a doença, o diagnóstico precoce é fundamental. Apesar de existirem recomendações acerca do diagnóstico da doença, dois terços dos

1. Médico Assistente da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein
2. Mestre em Gerontologia da FCM - UNICAMP
3. Doutorando em Gerontologia da FCM - UNICAMP
4. Professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Jundiaí
5. Professor Instrutor do Departamento de Clínica Médica da FCM da Santa Casa de São Paulo
6. Professora Colaboradora da Pós-Graduação em Gerontologia da FCM - UNICAMP
7. Professora Assistente de Gerontologia da Faculdade de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo.

Apresentado em 26 de maio de 2008

Aceito para publicação em 05 de agosto de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Ivan Aprahamian

Av. Dr. Pedro Soares de Camargo, 198/122

13208-080 Jundiaí, SP.

E-mail: ivan.aprahamian@terra.com.br

casos permanecem sem detecção⁷.

O rastreo cognitivo pode ser considerado o primeiro passo para o diagnóstico de demência⁸. As pessoas identificadas através desse rastreo, com suspeita de demência inicial, podem ter a oportunidade de discutir o problema com seus familiares, expressar seus desejos futuros frente ao curso da doença e seu prognóstico, estabeleceriam um planejamento com relação à saúde, segurança e economia. Essas pessoas poderiam escolher seu representante legal no futuro para representar suas vontades e exercer controle sobre todos os aspectos (finanças, saúde, moradia, etc.)⁹.

O rastreo ou triagem não é isento de possível malefício. Riscos potenciais da triagem cognitiva seria a depressão e a ansiedade geradas pelo diagnóstico, o tempo e custo empregados nesse rastreo e possível estigma do diagnóstico precoce⁹. Em razão de 50% das pessoas com resultado positivo na triagem não terem a doença, todo serviço que realiza o rastreo cognitivo deveria estar vinculado, ou ter fácil acesso a um local onde ocorra a avaliação mais ampla do paciente, para confirmação ou não do diagnóstico de forma definitiva¹⁰. Apesar

dos riscos, estudos com pacientes com Alzheimer e seus familiares mostram que a maioria das pessoas gostaria de receber a notícia do diagnóstico da doença o quanto antes^{11,12}.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DEMÊNCIA: PAPEL DOS TESTES DE TRIAGEM

Com a possibilidade do tratamento da demência, em especial a DA o seu diagnóstico precoce tornou-se ainda mais importante. O clínico geral, somente através da história e exame físico do paciente, não consegue fazer o diagnóstico de demência. Mais de 50% dos pacientes com a doença nunca receberam o diagnóstico ao longo de meses ou anos de acompanhamento clínico¹³⁻¹⁷. Os clínicos fazem pouca triagem de demência em sua prática, mesmo quando sabem do seu impacto^{18,19}. Segundo um estudo, apesar de 82,7% dos clínicos gerais acreditarem que o rastreo cognitivo é necessário, somente 25,7% fazem uma triagem utilizando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Quadro 1)^{20,21}. Dessa forma, parece fundamental a triagem dos

Quadro 1 - Mini-Exame do Estado Mental

Orientação temporal

- Dia da semana (1 ponto)
- Dia do mês (1 ponto)
- Mês (1 ponto)
- Ano (1 ponto)
- Hora aproximada (1 ponto)

Orientação espacial

- Local genérico (residência, hospital) (1 ponto)
- Local específico (andar) (1 ponto)
- Bairro ou rua aproximada (1 ponto)
- Cidade (1 ponto)
- Estado (1 ponto)

Memória de fixação

- Repetir vaso, carro, tijolo (1 ponto para cada palavra repetida – 5 tentativas no máximo)

Atenção e cálculo

- Subtração: 100 – 7 sucessivo por 5 vezes (1 ponto para cada acerto)

Memória de evocação

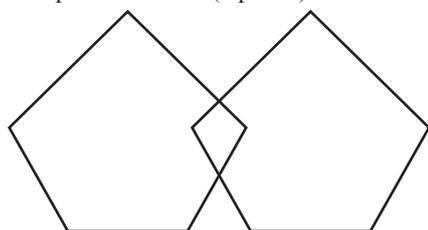
- Lembrar as 3 palavras repetidas no item memória de fixação (1 ponto para cada palavra)

Linguagem

- Nomear objetos: relógio e caneta (1 ponto para cada acerto)
- Repetir: nem aqui, nem ali, nem lá (1 ponto)
- Seguir o comando verbal: pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos)
- Ler e seguir comando escrito: feche os olhos (1 ponto)
- Escrever uma frase (1 ponto)

Praxia construtiva

- Copiar o desenho (1 ponto)



Utilizando notas de corte segundo Brucki e col.²⁰

Total de 30 pontos. Notas de corte: 18 para analfabetos; 21 para 1 a 3 anos de escolaridade; 24 para 4 a 7 anos de escolaridade; 26 para mais de 7 anos de escolaridade.

pacientes em risco para a doença, ou seja, aqueles com 60 anos ou mais, para que se possa organizar um plano terapêutico, quando possível, orientá-lo, bem como os seus familiares quanto à evolução e implicações da síndrome. Após a triagem positiva, o paciente poderia ser submetido a uma entrevista e exames seguindo os critérios da *American Psychiatry Association (DSM-IV)*²² (Quadro 2) ou a exames neuropsicométricos completos para o diagnóstico definitivo da doença, etapas mais específicas no processo diagnóstico das demências¹⁰.

Quadro 2 – Critérios Diagnósticos para Demência de Alzheimer

- A Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):
- 1 Comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações já aprendidas).
 - 2 Uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:
 - a) Afasia (perturbação da linguagem);
 - b) Apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto);
 - c) Agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto);
 - d) Perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração).
- B Os déficits cognitivos nos critérios A1 e A2 causam, cada qual, prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento.
- C O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.
- D Os déficits cognitivos nos critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:
- 1 Outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (por ex., doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral).
 - 2 Condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B₁₂ ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida - HIV).
 - 3 Condições induzidas por substâncias
- E Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um *delirium*
- F A perturbação não é mais bem explicada por um outro transtorno do eixo I (por ex.: transtorno depressivo maior, esquizofrenia).

Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana versão IV (American Psychiatric Association, 1994)

Três estudos avaliaram o diagnóstico de demência através de testes padronizados ou de diagnóstico clínico através da

história em pacientes com 65 anos ou mais^{16,17,23}. Nesse grupo de idosos, a prevalência de demência não diagnosticada clinicamente variou entre 3,2% a 12%. Um estudo populacional encontrou uma prevalência de 1,8% de casos não diagnosticados²⁴. Outro estudo demonstrou que metade dos familiares de pacientes de sexo masculino, com demência leve nunca perceberam problemas de memória ou de pensamento neles²⁵. Pacientes que não receberam o diagnóstico correto estão entre 50% e 66% de todos os casos de demência em estudos de atenção primária¹⁰. A maioria dos casos sub-diagnosticados classificou-se como leve ou moderado. Em pequeno estudo, 78,6% dos pacientes com demência leve, 71,4% daqueles moderados e 20% dos graves não tiveram o diagnóstico referido no prontuário médico¹⁷. Adicionar um teste neuropsicométrico à prática clínica poderia potencialmente aumentar as probabilidades de se diagnosticar as demências precocemente, principalmente os casos leves e moderados, nos quais tanto a intervenção terapêutica e de suporte apresentariam melhores benefícios.

Para tanto, seria fundamental um instrumento de triagem de déficit cognitivo próximo do ideal, fornecendo maior segurança possível para o rastreio da demência: a) rápido na sua administração (poucos minutos) para ter adesão entre os profissionais de diversas áreas; b) ser bem tolerado e aceitável pelos pacientes; c) ser facilmente interpretado; d) ter independência cultural, de linguagem e de escolaridade; e) poder ser bem reproduzido em outros estudos e ter desempenho semelhante entre os examinadores; f) ter valores elevados de sensibilidade e especificidade; g) apresentar correlação com outros testes tradicionais e bem validados na literatura, além de correlação com escalas de avaliação e diagnóstico clínico de demência e h) ter bom valor preditivo¹⁰. Tal instrumento não existe, mas alguns testes de triagem como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste do Desenho do Relógio (TDR) e o Teste da Fluência Verbal (FV) são alguns métodos utilizados no cotidiano, isolados ou combinados, obtendo bons resultados.

EVIDÊNCIA PARA A REALIZAÇÃO DA TRIAGEM COGNITIVA

A maioria dos testes de rastreio para demência; podem ser divididos em testes cognitivos feitos com pacientes e avaliação funcional, que utiliza tanto os pacientes quanto outras pessoas relacionadas, familiares ou cuidadores, como informantes. A melhor evidência da importância da triagem em demência viria de ensaio clínico aleatório e controlado relacionando a triagem diretamente com desfechos primários envolvendo a saúde¹⁰.

O *Guide to Clinical Preventive Services* de 1996 do U.S. *Preventive Services Task Force (USPSTF)*, após revisão da literatura, não encontrou evidência contra ou a favor da triagem de demência²⁶. Em 1996, a *Agency for Health Care Policy and Research*, atualmente nomeada, *Agency for Healthcare Research and Quality* publicou uma revisão sistemática e metanálise de estudos sobre triagem de demência²⁷. A revisão encontrou um instrumento para avaliar o estado funcional baseado na informação de cuidador e quatro tes-

tes cognitivos baseados em pacientes que tiveram acurácia razoável (Blessed Information Memory Concentration, Blessed Orientation Memory Concentration, Functional Activities Questionnaire, Short Test of Mental Status e o MEEM, o teste mais utilizado e estudado).

Diversos outros testes neuropsicométricos foram avaliados em estudos isolados ou pequenos com populações específicas (pacientes psiquiátricos, institucionalizados, em ambulatórios de neurologia, psiquiatria, geriatria ou de memória), não puderam ser incluídos em revisões sistemáticas sobre testes para triagem de demência por não se encaixarem nos critérios de inclusão dos estudos que abrangeram avaliações realizadas por não especialistas e em populações não específicas^{10,26,27}. Podem-se citar os estudos com Questionário de Estado Mental Abreviado^{7,28}, o Teste do Desenho do Relógio²⁹⁻³³, o Mini-Exame do Estado Mental modificado³⁴, o Mini-Cog³⁵, o Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins^{36,37}, e o *Screening* de 7 minutos^{38,39}.

Desde aquela revisão, oito novos estudos avaliaram o MEEM e apresentaram resultados semelhantes⁴⁰⁻⁴⁷. A sensibilidade dos cinco testes avaliados pela *Agency for Health Care Policy and Research* variou de 69% a 90% e a especificidade dependeu da nota de corte utilizado como resultado anormal²⁷. Utilizando um corte alto para aumentar a sensibilidade conseqüentemente diminui a especificidade. O valor preditivo positivo dos cinco testes, numa amostra com 10% de prevalência de demência, foram de aproximadamente 40% a 50%²⁷.

Após esta revisão, diversos estudos acerca de instrumentos de triagem e intervenções terapêuticas foram feitos. A RTI *International* e a *University of North Carolina Evidence-Based Practice Center* juntamente com membros da USPSTF conduziram uma recente revisão sistemática da literatura¹⁰. O MEEM continua a ser o instrumento mais utilizado por clínicos gerais. Dentre os estudos selecionados, nenhum estudo foi aleatório e controlado envolvendo a triagem de pacientes com possível declínio cognitivo¹⁰.

Existem três problemas metodológicos que tornam difícil a avaliação da acurácia dos testes de rastreo cognitivo para demência. Primeiro, a acurácia dos instrumentos foi testada até certo limite, permanecendo dúvida acerca da extensão de sua capacidade. Poucos testes foram avaliados em mais de dois ou três pequenos ensaios clínicos⁴⁸. Em segundo lugar, os estudos estabeleceram pontos de corte fixos para o diagnóstico de demência, mas a mesma possui alterações cognitivas variáveis e progressivas, necessitando-se adequar os valores aos estágios da doença⁴⁸. Ainda nesse aspecto, diversas amostras, antes do ano 2000, possuíam pacientes com comprometimento cognitivo leve. Terceiro, os pacientes avaliados nos estudos variam muito quanto ao nível educacional e estado clínico da demência, sendo que este muitas vezes não é referido⁴⁸. Poderia-se citar um quarto ponto crítico no qual grande parte dos pesquisadores não se preocupou em avaliar os casos leves, iniciais da doença, em que o diagnóstico precoce resultaria num maior impacto sócio-econômico e terapêutico¹⁰.

Diversos estudos clínicos acerca da utilização de testes de rastreo envolveram idosos em ambulatórios ou instituições

específicas ou profissionais especializados em idosos, neurologia ou psiquiatria. Um recente estudo promovido por Reilly e col. na Inglaterra e Irlanda avaliou a utilização de instrumentos psicométricos por médicos especialistas na região. Entre os 331 respondedores, 95% utilizavam o MEEM, 50% o TDR, 6% o Exame do Estado Mental de Middlesex e 6% o *Cambridge Mental Disorders of Elderly Examination* (CAMDEX)⁴⁹. Em 2006, Shulman e col. publicaram uma pesquisa acerca da utilização de testes de rastreo cognitivo entre membros da *International Psychogeriatric Association* (IPA), da *American Academy of Geriatric Psychiatry* e da *Canadian Academy of Geriatric Psychiatry*⁸. Esse estudo tentou reunir a opinião de psiquiatras, geriatras e outros profissionais acerca da realização de triagem cognitiva, da frequência de utilização dos instrumentos, dos resultados em termos de praticidade e de diversas outras variáveis de impacto acerca dos testes⁸.

Um total de 20 instrumentos foi selecionado pela IPA como os mais significativos no rastreo cognitivo. Destes, os 334 entrevistados identificaram o MEEM, o TDR, o *Delayed Word Recall*, o FV, o *Similarity* e o *Trail Making Test* como os mais relevantes e utilizados. Particularmente, o MEEM foi apontado como o instrumento universal para triagem, apesar de limitações como a influência de linguagem, cultura, educação, tempo de administração (seis a 10 minutos para execução, enquanto no restante dos testes foram apontados dois minutos, em média) sendo utilizado por todos os entrevistados⁸. O TDR foi eleito como o segundo mais utilizado após o MEEM. Apesar da popularidade, foi apontado como de difícil pontuação. Além do seu uso isolado, diversos clínicos apontaram o uso combinado do MEEM com o TDR como teste inicial de triagem ou do TDR com a memória evocada de três palavras (*Delayed Word Recall*), apesar de vários entrevistados não identificarem tal combinação como o *Mini-Cog* de Borson e col.⁵⁰. Tanto a avaliação quantitativa quanto a qualitativa obtiveram a mesma importância nos questionários, sendo o TDR apontado como o mais qualitativo e, neste caso, com algum problema para a pontuação⁸.

Dois pontos de conflito foram identificados entre os entrevistados. Primeiro, houve questionamento a respeito do benefício do uso de testes simples como o MEEM juntamente com o contexto clínico *versus* a aplicação de instrumentos mais detalhados como *Alzheimer's Disease Assessment Scales Cognitive Subscale* (ADAScog) e o CAMCOG. Segundo, a disfunção frontal ou executiva foi apontada como problema específico para rastreo, sendo necessário teste objetivo. Muitos entrevistados utilizam o TDR e o teste de fluência verbal para tal⁸.

CONCLUSÃO

De forma geral, sem considerar o tipo de profissional que irá aplicar o teste de rastreo (especializado na área ou não), há evidência a favor da utilização do MEEM como instrumento único para a triagem, usando-o de forma isolada ou em combinação com outro teste. Este teste poderia ser o TDR ou o FV, pois atenderiam a avaliação da função

executiva de maneira simples. A função executiva não é tão bem avaliada no MEEM e está presente inicialmente em diversos casos de síndrome demencial como manifestação quase que exclusiva.

O uso de um instrumento isolado é especialmente recomendado quando não há tanto tempo disponível para a avaliação cognitiva, o que ocorre freqüentemente numa consulta clínica geral. A aplicação de dois instrumentos combinados resultaria em maior sensibilidade diagnóstica, mas totalizaria um tempo estimado em 15 minutos aproximadamente. Naqueles pacientes em que há suspeita de declínio cognitivo leve, seja demência muito inicial ou comprometimento cognitivo leve, o uso combinado de testes é recomendado⁵¹. Deve-se levar em conta a população avaliada, assim como o nível educacional e faixa etária que são fatores influenciadores no resultado do rastreio. Pacientes com oito anos ou mais de escolaridade terão melhor desempenho nos testes de triagem que são mais simples do ponto de vista cognitivo.

REFERÊNCIAS

01. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*, 1989;262:2551-2556.
02. Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo. *Rev Psiquiatr Clin*, 1998;25:70-73.
03. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002;16:103-108.
04. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004;18:241-246.
05. Lopes MA, Bottino CM. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002;60:61-69.
06. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health*, 2002;23:213-231.
07. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med*, 1995;122:422-429.
08. Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr*, 2006;18:281-294.
09. Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia. A systematic evidence review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm.
10. Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2003;138:927-937.
11. Drickamer MA, Lachs MS. Should patients with Alzheimer's disease be told their diagnosis? *N Engl J Med*, 1992;326:947-951.
12. Jha A, Tabet N, Orrell M. To tell or not to tell-comparison of older patients' reaction to their diagnosis of dementia and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001;16:879-885.
13. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, et al. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ*, 1988;297:1107-1110.
14. Lagaay AM, van der Meij JC, Hijmans W. Validation of medical history taking as part of a population based survey in subjects aged 85 and over. *BMJ*, 1992;304:1091-1092.
15. Cooper B, Bickel H, Schaufele M. Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study. *Psychol Med*, 1996;26:411-419.
16. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000;11:223-229.
17. Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, et al. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med*, 2000;160:2964-2968.
18. Somerfield MR, Weisman CS, Ury W, et al. Physician practices in the diagnosis of dementing disorders. *J Am Geriatr Soc*, 1991;39:172-175.
19. Glasser M. Alzheimers disease and dementing disorders: practices and experiences of rural physicians. *Am J Alzheimers Care Rel Disord Res*, 1993;8:28-35.
20. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003;61:777-781.
21. Bush C, Kozak J, Elmslie T. Screening for cognitive impairment in the elderly. *Can Fam Physician*, 1997;43:1763-1768.
22. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed, Washington, D.C. American Psychiatry Association, 1994.
23. Eefsting JA, Boersma F, Van den Brink W, et al. Differences in prevalence of dementia based on community survey and general practitioner recognition. *Psychol Med*, 1996;26:1223-1230.
24. Sternberg SA, Wolfson C, Baumgarten M. Undetected dementia in community-dwelling older people: the Canadian Study of Health and Aging. *J Am Geriatr Soc*, 2000;48:1430-1434.
25. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1997;277:800-805.
26. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd Ed, Alexandria, VA: International Medical Publishing; 1996:531-540.
27. Costa PT Jr, Williams TF, Somerfield M, et al. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Clinical Practice Guideline n° 19*. Rockville, MD: US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care

- Policy and Research; 1996. AHCPR publication no. 97-0702.
28. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1975;23:433-441.
 29. Scanlan JM, Brush M, Quijano C, et al. Comparing clock tests for dementia screening: naive judgments vs formal systems--what is optimal? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002;17:14-21.
 30. Schramm U, Berger G, Muller R, et al. Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002;17:254-260.
 31. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000;15:548-561.
 32. Kirby M, Denihan A, Bruce I, et al. The clock drawing test in primary care: sensitivity in dementia detection and specificity against normal and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001;16:935-940.
 33. Powlishta KK, Von Dras DD, Stanford A, et al. The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*, 2002;59:898-903.
 34. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*, 1987;48:314-318.
 35. Scanlan J, Borson S. The Mini-Cog: receiver operating characteristics with expert and naive raters. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001;16:216-222.
 36. Frank RM, Byrne GJ. The clinical utility of the Hopkins Verbal Learning Test as a screening test for mild dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000;15:317-324.
 37. Hogervorst E, Combrinck M, Lapuerta P, et al. The Hopkins Verbal Learning Test and screening for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002;13:13-20.
 38. Järvenpää T, Rinne JO, Rähä I, et al. Characteristics of two telephone screens for cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002;13:149-155.
 39. Lawrence J, Davidoff D, Katt-Lloyd D, et al. A pilot program of improved methods for community-based screening for dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001;9:205-211.
 40. Wilder D, Cross P, Chen J, et al. Operating characteristics of brief screens for dementia in a multicultural population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995;3:96-107.
 41. Braekhus A, Laake K, Engedal K. A low, 'normal' score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years. *J Am Geriatr Soc*, 1995;43:656-661.
 42. Law S, Wolfson C. Validation of a French version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 1995;167:541-544.
 43. Lindeboom J, Launer LJ, Schmand BA, et al. Effects of adjustment on the case-finding potential of cognitive tests. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:691-695.
 44. Jitapunkul S, Lailert C, Worakul P, et al. Chula Mental Test: a screening test for elderly people in less developed countries. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1996;11:714-720.
 45. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, et al. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol*, 1997;50:377-383.
 46. Heun R, Papassotiropoulos A, Jennssen F. The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998;13:368-380.
 47. Solomon PR, Brush M, Calvo V, et al. Identifying dementia in the primary care practice. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:483-493.
 48. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143-53.
 49. Reilly S, Challis D, Burns A, et al. The use of assessment scales in Old Age Psychiatry Services in England and Northern Ireland. *Aging Ment Health*, 2004;8:249-255.
 50. Borson S, Brush M, Gil E, et al. The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1999;54:534-540.
 51. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, et al. Does this patient have dementia? *JAMA*, 2007;297:2391-2404.

A Potencialidade dos Lentivetores na Terapia Gênica*

The Potentiality of Lentivectors in Gene Therapy

Ligia Zacchi Tenório¹, Flávia Helena da Silva², Sang Won Han³

*Recebido do Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

Os lentivírus, bem como os oncovírus e os spumavírus, pertencem à família Retroviridae. Essa família possui genoma composto por duas fitas simples de RNA e enzima transcriptase reversa. Os vírus de imunodeficiência humana (HIV), felina (FIV) e simiana (SIV) são os representantes mais bem conhecidos dos lentivírus, devido aos seus efeitos patológicos. O genoma dos lentivírus apresenta uma organização mais complexa do que dos oncovírus e muitos dos seus processos moleculares já estão descritos OU já são conhecidos. Além disso, são capazes de infectar inclusive células quiescentes, características essa que se opõe ao tropismo dos oncovírus. Essas propriedades levaram ao desenvolvimento de vetores lentivirais para terapia gênica e a perspectiva do emprego terapêutico dos mesmos na clínica – por exemplo, para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Uma série de modificações de engenharia genética no lentivector baseado em HIV levou ao desenvolvimento do primeiro protocolo clínico de terapia gênica lentiviral contra a SIDA, nos EUA. Atualmente, existem vários protocolos clínicos com lentivetores em andamento, seguindo a tendência de empregá-los também em outras doenças.

Descritores: Lentivetores, terapia gênica, vetor viral.

SUMMARY

Lentivirus, oncovirus and spumavirus belong to the Retroviridae family. The genome of this family is composed of two single strands of RNA and reverse transcriptase enzyme. The human, feline and simian immunodeficiency virus (HIV, FIV, SIV) are well known lentivirus in our society

1. Farmacêutica Bioquímica, Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da UNIFESP.
2. Genética – Biologia Molecular, Msc – UFRGS, Pós-graduanda do Departamento de Genética da UFRGS; Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da UNIFESP.
3. Professor do Departamento de Biofísica e Diretor do Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da UNIFESP.

Apresentado em 28 de janeiro de 2008

Aceito para publicação em 14 de abril de 2008

Endereço para correspondência:

Rua Mirassol, 207 - Vila Clementino
04044-010 São Paulo, SP.

E-mail: sang@biofis.epm.br

due to their pathological effects. The Lentiviral genome is more complex than the oncovirus and much of its molecular mechanisms are already known. In addition, they are able to infect also quiescent cells, in opposition to oncovirus tropism. These properties lead to the development of gene therapy lentiviral vectors and to their possible therapeutic use at clinical level – acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), for example. After intense genetic engineering, a HIV based lentivector was first used in a clinical trial in a gene therapy protocol for AIDS, in USA. Currently, there are several clinical trials in progress using lentiviral vectors, following the tendency of evaluating their potential to treat many other diseases.

Keywords: gene therapy, Lentivectors, viral vectors.

INTRODUÇÃO

A família dos retrovírus vem recebendo muita atenção de cientistas nas últimas décadas por ser causadora de doenças graves em humanos, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e por seu valor como alvo de experimentação em terapia gênica. Os membros dessa família podem ser destacados por apresentar as seguintes características: possuir genoma RNA dupla fita de filamento positivo, possuir a enzima transcriptase reversa responsável por sintetizar o DNA a partir do RNA genômico e ser capaz de integrar seu DNA no genoma da célula hospedeira de forma estável¹.

CLASSIFICAÇÃO

O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (International Committee on Taxonomy of Viruses - ICTV), recentemente redefiniu a taxonomia dos retrovírus para reconhecê-la como uma família distinta. Exemplos desta família foram encontradas em peixes e insetos, mas a presença do vírus nesses animais ainda não foi incluída oficialmente. Essa família foi tradicionalmente dividida em três subfamílias: subfamília dos lentivírus, spumavírus e oncovírus. A divisão foi baseada principalmente no mecanismo de patogênese².

Lentivírus

Os lentivírus apresentam genoma composto pelos genes estruturais GAG (glycosaminoglycans), POL e ENV, além de genes acessórios e de regulação. Por possuir esses genes adicionais aos estruturais diz-se que o genoma dos lentivírus é complexo.

Os lentivírus não possuem ciclo de replicação lítico e são ca-

pazes de infectar células quiescentes^{1,3}. A patogenia associada a esses vírus inclui grande variedade de doenças neurológicas e imunológicas, sendo a SIDA a doença mais estudada⁴. Entre seus representantes mais conhecidos estão: vírus de visna (Visna/Maedi vírus); anemia infecciosa de equino (equine infectious anemia vírus - EIAV); artrite encefálica em cabra (caprine arthritis encephalitis vírus - CAEV); imunodeficiências de humanos (human immunodeficiency vírus - HIV), de símios (simian immunodeficiency vírus - SID), de felino (feline immunodeficiency vírus - FIV) e de bovinos (bovine immunodeficiency vírus - BIV)².

Spumavírus

Os spumavírus são caracterizados por causarem um efeito citopático vacuolado que conferem aspecto “espumoso” às células. Possuem glicoproteínas de superfície muito distintas dos outros retrovírus, aparência do núcleo imatura e o seu envelope é proveniente do retículo endoplasmático ao invés da membrana plasmática⁵.

Esses vírus são causadores de várias doenças em humanos como tireoidismo de Quervain, esclerose múltipla, miastenia grave e outras. Apesar de essa subfamília ser causadora de doenças graves, ela não é extensivamente estudada porque sua prevalência em humanos é pequena, quando comparada com outras doenças causadas por outros retrovírus como o HIV⁶.

Oncovírus

Subfamília compreendida pelos vírus que necessitam encontrar a célula hospedeira em divisão para que seu genoma passe pelos poros da membrana nuclear e integre ao DNA da célula hospedeira. Existem várias tipos de oncovírus sendo que o mais conhecido é vírus da leucemia murina de moloney (moloney murine leukemia vírus - MoMLV), bastante utilizado na engenharia de vetores já que seu genoma é o mais simples dentre eles (apenas possuindo genes GAG, POL e ENV)^{2,7}.

ESTRUTURA VIRAL

Vírus é uma única partícula (Figura 1) basicamente protéica formada pela união de várias estruturas. Das estruturas apresentadas na figura 1, detalham-se os componentes baseados na sua importância para a produção dos vetores retrovirais:

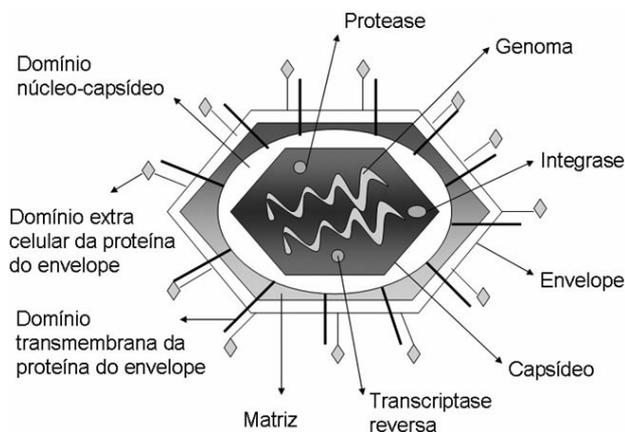


Figura 1 – Estrutura de Retrovírus Clássico, mostrando a Localização Relativa de Várias Estruturas e Proteínas do Vírus².

Envelope

Como a maioria dos envelopes virais, o envelope do retrovírus também é derivado da membrana celular lipo-protéica, contendo proteínas de origem viral adicionais. Essa estrutura é composta por proteínas responsáveis pelo reconhecimento e interação com proteínas da célula hospedeira alvo².

Capsídeo

O capsídeo viral tem por função proteger o genoma viral da ação de fatores adversos, como enzimas da célula hospedeira, além de conferir simetria estrutural².

Genoma

O genoma do retrovírus possui pelo menos três regiões codificante (open reading frames – ORF) comum a todos os retrovírus:

- **GAG:** produz três proteínas finais, após o correto processamento da poliproteína GAG, são elas: matriz, capsídeo e núcleo-capsídeo;
- **POL:** codifica três proteínas que possuem atividade enzimática e auxiliam na infecção do vírus. A transcriptase reversa (RT) é responsável pela síntese do DNA viral a partir do RNA viral; a integrase (IN) é utilizada na integração da dupla fita de DNA do vírus no genoma do hospedeiro; e a protease, responsável pela maturação das proteínas dos genes GAG e POL, e também participante da formação do provírus⁸;
- **ENV:** codifica a estrutura do envelope.

Um retrovírus simples possui apenas esses genes estruturais, porém outros retrovírus mais complexos possuem genes adicionais denominados de genes regulatórios e acessórios.

A estrutura geral de qualquer retrovírus é delimitada por seqüências não codificantes repetidas denominadas de LTR - *long terminal repeat*. As LTR contêm sinais regulatórios essenciais à atividade promotora e regulatória da transcrição e integração viral⁹.

REPLICAÇÃO DOS RETROVÍRUS

Quando o vírus encontra-se no organismo ele precisa de uma célula para se replicar; assim, proteínas do envelope viral encontram inúmeros receptores até reconhecer um receptor específico que permite a infecção. Esse processo pode ocorrer por duas vias: a fusógena e a endocítica.

Na via fusógena, o envelope do vírus e a membrana celular são fusionados, devido ao domínio transmembrana do receptor, que contém peptídeo fusógeno, liberando o capsídeo do vírus no citoplasma. Na via endocítica, o vírus é internalizado por endocitose mediada por receptor e já no citoplasma da célula hospedeira o capsídeo é destruído. Salienta-se que células infectadas por retrovírus desenvolvem reduzida propensão à infecção por outro retrovírus do mesmo gênero ou que utilize o mesmo receptor celular para infectar. Esse processo chama-se restrição^{2,10}.

Depois do capsídeo entrar no citoplasma, ele se desfaz para que o processo de transcrição reversa do genoma de RNA em dupla fita de DNA seja iniciado. Isso ocorre através da

ação de enzimas virais e, também, da célula hospedeira. A transcriptase reversa utiliza o RNA viral como molde para sintetizar a primeira fita de DNA complementar, produzindo uma hélice híbrida RNA-DNA¹¹.

Em seguida, ocorre a formação de um complexo de pré-integração (pre-integration complex - PIC), capaz de interagir com proteínas citoplasmáticas e cariofilicas da célula hospedeira. Tais proteínas permitem o carregamento do PIC para dentro do núcleo da célula hospedeira. O PIC é formado através da união das terminações LTR, resultando em um DNA viral circular. Aparentemente o tamanho do PIC é importante para permitir que ele passe pelo poro da membrana nuclear no estágio de pré-integração. Esse processo pode ser mediado por um sistema ativo de transporte, como no caso dos lentivírus. No caso de oncovírus, o PIC só atravessa o núcleo celular quando há ruptura da membrana nuclear durante a mitose¹. Após esse processo, o provírus é integrado no genoma da célula hospedeira, através da ação da integrase e de outras proteínas celulares. A maquinaria de transcrição celular é responsável pela síntese de mRNA viral e do RNA genômico viral (que será encapsulado futuramente, na formação de novas partículas).

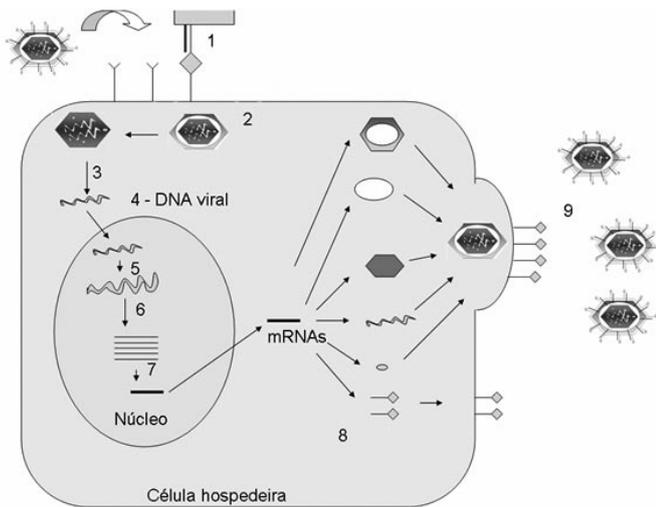


Figura 2 – Replicação dos Retrovírus.

O ciclo consiste nos seguintes passos: 1- Proteína do envelope do vírus ligando-se a um receptor específico na superfície da membrana celular. 2- Adsorção do vírus e desnudamento da partícula. 3- Transcrição reversa para conversão do genoma de RNA para DNA. 4- Transporte do DNA viral recém sintetizado até o núcleo da célula. 5- Integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira, resultando no provírus. 6- Síntese do RNA mensageiro viral, junto com o genômico, pela RNA polimerase da célula. 7- Processamento do RNAm. 8- Síntese das proteínas virais. 9- Montagem do vírus e brotamento.

VETOR LENTIVIRAL BASEADO EM HIV

Histórico

Os vetores retrovirais podem ser distribuídos em três classes: oncovetores, spumavetores e lentivetores^{12,13}. Dentre

esses, os vetores lentivirais são considerados vantajosos na transferência gênica por serem capazes de inserir um gene exógeno de forma estável nas células-alvo, inclusive em células quiescentes, e por sua habilidade de empacotar grandes seqüências de nucleotídeos (de 10 a 12 kb)^{14,15}. Além disso, a biologia dos vírus desta família é a mais bem conhecida devido à enorme influência do HIV em nossa sociedade.

Lentivetores de primeira geração são constituídos por dois plasmídeos sendo que o primeiro é representado pelo genoma do HIV-1 selvagem com a exclusão de 1 a 2 Kb de seqüência de envelope viral, podendo também possuir um gene terapêutico. O segundo plasmídeo contém um gene que sintetiza o envelope viral - gene esse deletado no primeiro plasmídeo. Essa estratégia obteve muito sucesso e permitiu a investigação de aspectos básicos da biologia do vírus como, por exemplo, o tropismo do mesmo¹⁶.

Vetores de segunda geração são constituídos por três plasmídeos: o empacotador, o envelope e o vetor de transferência. O plasmídeo empacotador possui informações para produção das proteínas Gag e Pol, responsáveis pela montagem do capsídeo e produção de enzimas virais; o plasmídeo envelope (Env) é responsável pela formação das proteínas do envelope e o terceiro plasmídeo possui o cassete de expressão de interesse do pesquisador, próximo ao sinal de empacotamento (ϕ), para permitir a inclusão desse RNAm na partícula viral^{7,17}. A técnica de pseudotipagem consiste na substituição do envelope do vírus selvagem por outro de um vírus diferente, como o envelope ecotrópico, anfotrópico ou o envelope do vírus da estomatite vesicular (VSV - *vesicular stomatitis virus*)^{18,19}. O vírus mais utilizado como pseudotipo é o VSV, pois esse envelope possui amplo tropismo por células de mamíferos^{20,21}.

Vetores de terceira geração possuem quatro plasmídeos (figura 6): vetor terapêutico, empacotador (com RRE - rev responsive element - elemento de resposta a Rev), envelope e Rev. Uma estratégia utilizada neste sistema foi separar a seqüência *rev* do vetor empacotador, pois a mesma aumenta o título da produção viral e a eficiência da transdução, devido ao transporte de RNAm para o citoplasma¹. A proteína Rev liga-se à região RRE do RNAm viral, favorecendo esse transporte. A mesma estratégia utilizada para aumentar o título auxilia, também, na biosegurança, pois o número final de plasmídeos aumenta para quatro, diminuindo, portanto, as possibilidades de restauração do fenótipo original pelo processo de recombinação entre todos os plasmídeos.

Outra estratégia utilizada para aumentar a biosegurança de lentivetores é minimizar o genoma do HIV selvagem ao máximo, removendo genes que são importantes apenas para o ciclo de vida do vírus e para a modulação do sistema imune do hospedeiro, como a deleção de seqüências da LTR 3' (especificamente a região U3) que resulta no impedimento da replicação viral (plasmídeo é um DNA circular capaz de multiplicar-se independentemente do ciclo celular e pode ser encontrado naturalmente em bactérias)²².

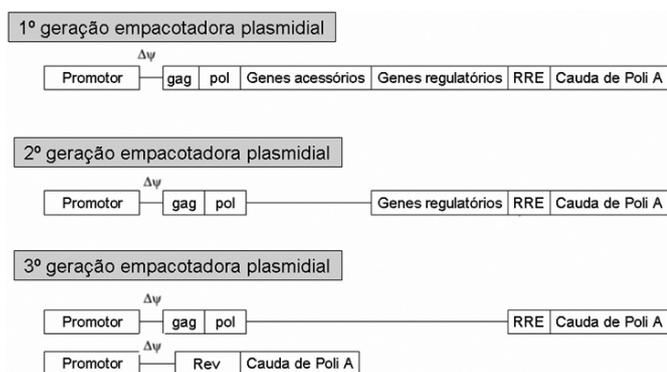


Figura 3 – Diferença entre os Sistemas de Lentivetores sob a Perspectiva do Vetor Empacotador.

O primeiro sistema mostra que os genes são fornecidos todos em *cis*, incluindo genes acessórios e regulatórios; no segundo sistema foram separados os genes GAG/POL da seqüência RRE e foram deletados os genes acessórios do vírus. No terceiro sistema foi separado o plasmídeo com o gene Rev e foram deletados alguns genes regulatórios que são responsáveis pela replicação viral¹³.

Confrontando Vetores Virais

O vetor ideal possui algumas características altamente desejáveis, dentre as quais podemos destacar: capacidade de acomodação de um transgene de grande tamanho (aproximadamente 10 Kb), baixa imunogenicidade e citotoxicidade, integração estável do transgene, direcionamento para tipos específicos de células ou tecidos, baixo custo, fácil produção e manipulação²³. Essas características são importantes também no contexto de vetores virais. São etapas cruciais no emprego de vetores virais na terapia gênica a produção e a transdução (reconhecimento da célula-alvo pelo vetor viral e transferência do gene de seu interesse, com o intuito de obter sua expressão eficiente). Os lentivetores são bastante utilizados nos protocolos de TG, pois são capazes de transferir grande inserto exógeno nas células-alvo, servindo como vetores para o tratamento de inúmeras patologias (p. ex.: doenças monogênicas, neurológicas e SIDA); possuem baixa imunogenicidade e são capazes de transformar geneticamente células quiescentes, diferentemente de outros tipos de vetores como os oncovetores¹⁵.

Oncovetores são eficientes como vetores para células com alta atividade mitótica, porém não são capazes de transduzir células quiescentes, o que desfavorece seu uso em local como o sistema nervoso central (SNC). Adenovetores não são sistemas integrativos de transferência gênica e por isso sua aplicação no contexto de doenças, com necessidade constante do produto terapêutico, permanece um pouco comprometida; os vetores adeno-associados possuem baixa capacidade de armazenamento do transgene, o que limita sua aplicação a doenças cujos genes de interesse tenham no máximo 4,5 Kb¹⁵.

Produção de Lentivetores

Engenharia Viral

Vetores lentivirais baseados no HIV são montados a par-

tir de intensa manipulação genética do seu genoma, que contém nove ORF codificantes de no mínimo 15 proteínas distintas envolvidas no ciclo de vida do vírus (incluindo proteínas estruturais e regulatórias). É importante a eliminação de genes dispensáveis à transferência gênica durante o processo de montagem do lentivector (como Vpu, que é responsável pelo brotamento do vírus), pois assim o cassete de expressão pode ter seu tamanho aumentado. A eliminação desses genes torna também o vetor mais seguro, por reduzir a sua quantidade de genes virais²⁴. Além disso, genes estruturais e de envelope são separados do vetor de transferência para dificultar a recombinação do vírus^{22,24}. Deleções parciais ou totais em LTR específica torna o vetor auto inativante, incapaz de produzir um transcrito completo, competente para encapsidação²⁴.

Produção Viral

A produção de vetores lentivirais para fins experimentais, ou seja, em pequena escala ocorre a partir da transfecção transiente de linhagem celular específica, denominada de linhagem empacotadora (packaging cell line - PCL). Essa transfecção pode ser realizada através da técnica de fosfato de cálcio²⁵, compostos lipossomais²⁶, eletroporação, entre outros, podendo também ser realizado em escala de mini-reator²⁷. Nessa etapa, todos os plasmídeos característicos do sistema (codificadores de proteínas estruturais, enzimas, envelope e vetor de transferência) são usados para transfectar a linhagem empacotadora, da onde os vetores virais brotam diretamente para o meio de cultura^{1,12}.

Os protocolos de produção de lentivetores devem ser executados conforme as normas descritas pela literatura especializada, ressaltando a utilização de equipamento de proteção pessoal, gerenciamento de resíduos e limpeza específica de equipamentos, materiais e sala²⁷. Todas essas normas foram estabelecidas porque é possível que variantes de replicação competente (replication-competent lentivirus - RCL) surjam durante a produção dos vetores. Essas variantes podem acarretar em efeitos indesejáveis quando trasduzem células com potencial de expansão clonal – como no processo de neoplasia no linfócito T²⁸. Testes específicos para detecção de RCL foram revisados e melhorados, levando a sua inclusão nos ensaios clínicos envolvendo retrovetores²⁸⁻³⁰.

APLICAÇÕES DE LENTIVETORES

Os lentivetores podem ser utilizados no tratamento de diferentes tipos de doenças que acometem humanos, como doenças genéticas, oncogênicas e doenças infecto-contagiosas. Os resultados obtidos com a pesquisa pré-clínica relacionada ao emprego de lentivetores foram bastante satisfatórios e podem ser considerados promissores na sua transição para aplicação em nível clínico.

Atuação dos Lentivetores em Doenças Genéticas

O tratamento de doenças genéticas fundamenta-se na atenuação ou correção do fenótipo, através da entrega do gene terapêutico para todas as células atípicas (a ex-

ção de situações onde o produto desse gene é secretado e captado pelas células de tecidos adjacentes). O transgene também deve se integrar de modo estável no genoma das células-alvo para que o procedimento não necessite ser refeito. A repetição desse procedimento pode trazer como conseqüências: a rejeição do vetor, das células geneticamente modificadas ou de ambos por parte do sistema imune.

A anemia de Fanconi (Fanconi anemia - FA) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no DNA codificante de pelo menos sete genes (FANCA, FANCB/D1, FANCC, FAND2, FANCE, FANCF e FANCG), cujos produtos estão relacionados ao reparo do DNA. As características clínicas dessa doença são deficiências hematológicas provenientes da falência da medula óssea, resultando em anemia aplásica. Atualmente, o tratamento para essa doença ocorre através de transplante de medula óssea, que é um procedimento bastante invasivo e traumático para o paciente. Esse aspecto levou alguns pesquisadores a desenvolver um vetor lentiviral baseado em HIV-1 típico de terceira geração contendo cassetes de transferência para os genes FANCA e FANCC. Os testes iniciais desses vetores foram realizados em células da medula óssea oriundas do modelo de murino de FA. Houve aumento da força muscular dos animais tratados, bem como o aumento do número de células progenitoras hematopoéticas circulantes³¹.

Outra doença abordada através da terapia gênica via lentivectores é a mucopolissacaridose tipo I (mucopolysaccharidosis - MPS-I). A MPS-I é causada por uma mutação no gene da enzima α -L -iduronidase, que leva ao acúmulo intracelular de glicosaminoglicanos (glycosaminoglycans - GAG), trazendo como conseqüências patológicas hepatoesplenomegalia, disfunção cardíaca, esquelética e neural^{32,33}.

Pacientes com MPS-I apresentam variabilidade no fenótipo da doença, sendo que a forma mais grave e mais freqüente é a síndrome de Hurler. A síndrome de Hurler leva o paciente a óbito na primeira década de vida e atualmente os tratamentos paliativos para esta doença são transplante de medula óssea e terapia de reposição enzimática³².

Foi utilizado um sistema de terceira geração do vetor lentiviral baseado em HIV para avaliar a eficiência de transdução e expressão do gene da enzima α -L -iduronidase *in vitro* e *in vivo*. Na primeira fase do experimento, avaliou-se a eficiência desses vetores em culturas de fibroblastos provenientes de pacientes com a doença. O resultado foi satisfatório, pois os fibroblastos transduzidos com esse vetor produziram altos níveis de enzima. Em outra fase do experimento foram realizados testes *in vivo* em modelo murino, por via venosa, que resultaram na correção fenotípica da doença com redução do acúmulo de GAG nos tecidos e na urina e aumento dos níveis enzimáticos circulantes de IDUA³².

Outros estudos voltados para MPS-I também empregaram vetores lentivirais baseados em HIV, considerando diferentes vias de administração ou células-alvo, por

exemplo, o emprego de células tronco mesenquimais como células-alvo da terapia – também essas oriundas de modelo murino³³; a injeção do vetor lentiviral, por via venosa em camundongos neonatos para o tratamento da doença³⁴; e a administração desses vetores pela mesma via em modelo murino de idade mais avançada³⁵. Para mais exemplos da potencialidade desses vetores para MPS-I e outras doenças de acúmulo lipossomal deve-se consultar artigos especializados³⁶.

Atuação de Lentivectores em Doenças Neurológicas

Muitas doenças - como as de Parkinson e Alzheimer - atingem o SNC. As células do sistema nervoso não se multiplicam constantemente, o que acarreta maior agravo à doença. O vetor de transferência para ser utilizado na transdução de células neurais deve ser capaz de transduzir células quiescentes, como é o caso de lentivectores e vetores adeno-associado³⁷.

O emprego de um vetor lentiviral de terceira geração para transdução de células do sistema nervoso central carregando um gene repórter como o GFP (green fluorescent protein) permite uma avaliação mais rápida da eficiência do processo. Essa proteína é considerada repórter, pois emite fluorescência verde quando excitada por luz UV. Análises seqüenciais de até oito meses revelaram a presença de células GFP positivas no local da injeção, com manutenção da sua morfologia. Análises de microscopia eletrônica confirmaram que a estrutura de elementos que fazem sinapse não foi comprometida por esse procedimento³⁷.

Existem outros estudos semelhantes aos já apresentados, que muito contribuíram para o desenvolvimento da vetorologia viral. Um exemplo disso é o estudo inicial que avaliou a capacidade dos lentivectores de realizar transferência gênica e integração estável do gene de interesse na célula-alvo, de forma que ela o expresse por um longo período¹⁷. Posteriormente, a comparação da eficiência de entrega do vetor com diferentes sistemas de empacotamento de lentivectores sugeriram alternativas de protocolos de transdução, levando a variação na eficiência final do processo³⁸. A potencialidade desses estudos poderia ser voltada ao tratamento de doenças neuronais, como doenças de Parkinson e Alzheimer. Para tanto, estudos iniciais com gene repórter como GFP são cruciais na investigação de parâmetros críticos para estabelecimento de um protocolo pré-clínico.

A doença de Parkinson (Parkinson's disease - PD) é uma desordem degenerativa caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, resultando em perda da memória recente, rigidez e tremor. Atualmente o tratamento para a doença inclui administração oral de L-dopa (um precursor da dopamina), capaz de restaurar a função motora. Contudo, no último estágio da doença, a administração de L-dopa torna-se menos eficiente e causa efeitos deletérios³⁹.

Um sistema de terceira geração de lentivectores baseados em HIV foi capaz de demonstrar o aumento da expressão do transgene no tratamento de PD⁴⁰. Esse sistema também foi utilizado na tentativa de expressar três genes

envolvidos na produção de dopamina biosintética⁴⁰. Os resultados foram satisfatórios: houve produção local aumentada de dopamina. Esses experimentos reforçaram a potencialidade dos lentivectores baseados em HIV para o tratamento de doenças relacionadas ao SNC e são de extrema relevância para a terapia gênica, avaliando a via de administração, persistência de expressão do transgene e possíveis efeitos colaterais.

Atuação de Lentivectores Baseados em HIV em Vacinas

A SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) é uma doença que se manifesta após a infecção do organismo pelo HIV, causando a destruição, principalmente, dos linfócitos CD4+ e favorecendo a infecção por doenças oportunistas. Esta doença atinge grande número de pessoas no mundo inteiro. Em 2004, os casos de SIDA, identificados no Brasil, que evoluíram para óbito atingiu 11.020 pessoas⁴¹.

Antigamente, essa doença era fatal para a maioria dos casos, porém agora já existem medicamentos anti-retrovirais que produzem uma proteção contra a replicação do vírus de HIV e melhora limitada na qualidade de vida do paciente, pois suprimem ou limitam a replicação viral. Por esse motivo, a comunidade científica voltou-se para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV. Dentro do contexto de terapias avançadas, uma vacina utilizando vetor híbrido lentiviral foi desenvolvida e ela induziu a resposta específica contra o vírus HIV-1³⁹. Esta vacina está sendo avaliada em estudo clínico e só foi aprovada para indivíduos previamente contaminados pelo HIV, por questões de segurança. Após ser testada, observou-se aumento considerável do número de linfócito T circulante por até seis meses. Esse aumento; entretanto, não foi somente na quantidade das células, mas também no aumento de epítopos virais expressos nas células apresentadoras de antígenos.

Atuação de Lentivectores na Produção de Animais Transgênicos

A introdução de genes exógenos em embriões é uma forma concreta de se produzir animais transgênicos, o que pode ser feito através de vírus recombinante⁴². O vetor viral utilizado nesse processo pode ser de várias classes; no entanto, os lentivectores, por sua estabilidade e potencialidade de transdução de células embrionárias, são bastante empregados por parte dos pesquisadores na área da transgenia.

Células isoladas de embriões de camundongos foram transduzidas *in vitro* por lentivectores recombinantes para gerar camundongos transgênicos GFP positivos⁴². Ao final do experimento, foi observado que a maioria expressava um alto número de cópias do gene inserido⁴².

A retirada de células embrionárias de suínos e a sua transdução com alta concentração de vetores lentivirais baseados em HIV recombinante (pseudotipado com envelope VSV), através de micro-injeções no espaço peri-vitelínico, resultou no sucesso da obtenção de um animal transgênico de grande porte⁴³. Os vetores lentivirais carregavam o gene GFP e gene regulatório pós-transcricional que aumenta consideravelmente a eficiência da transdução.

Ampla expressão de GFP foi detectada em todos os tecidos e comprovada através de técnicas específicas como imuno-histoquímica, PCR, microscopia de fluorescência *in vivo* e técnica utilizada para detectar proteínas específicas, previamente separadas por eletroforese, pelo uso de um anticorpo marcado⁴³.

O vetor HsynGW derivado do vetor FUGW⁴² foi construído com a finalidade de transduzir tecido neural transgênico de aves com maior eficiência. O animal adulto (por volta dos 50 dias) apresentava todas as células do sistema nervoso central GFP positivas, incluindo axônios, neurônios e células dendríticas⁴⁴.

Apenas alguns exemplos do uso de vetores lentivirais baseados em HIV foram citados; no entanto muitos outros também poderiam ser citados como o caso doença de Wolman, MPS-VII³⁶, desenvolvimento de vacinas para prevenção do câncer¹³ e outros.

CONCLUSÃO

Os genes influenciam praticamente todas as doenças humanas, seja na codificação de proteínas anormais diretamente responsáveis pela doença ou por determinar a suscetibilidade a agentes externos que as induzem. Em função disso, a TG (considerada uma terapia avançada) tem grande potencial para tratar muitas doenças. A terapia através da inserção de um gene que será carregado por um vetor viral é algo promissor, pois utiliza a tecnologia do DNA recombinante voltada para alvo específico como uma alternativa terapêutica²³. O estudo de vetores lentivirais na TG tem avançado muito nas últimas décadas e já é possível encontrar alguns protocolos em desenvolvimento em nível clínico para doenças oncogênicas, infecciosas e monogênicas⁴⁵. De forma mais concisa alguns dados referentes a esse aspecto estão apresentados na tabela 1.

Com todos esses estudos em andamento, em fase clínica, é possível estimar que a aprovação final de um protocolo de TG (fase três) representaria a disponibilização de uma nova classe de medicamentos baseados no DNA recombinante e entregues via vetor lentiviral.

Mais avanços são necessários, contudo, para que a engenharia genética e a biologia desses vetores não acarretem efeitos indesejáveis nos pacientes, como no caso do protocolo baseado em oncovetor, em que alguns pacientes desenvolveram leucemia induzida (severe combined immunodeficiency - SCID)⁴⁷.

Ainda assim, a boa conduta científica demonstrada pelos pesquisadores relacionados a esse estudo contribuiu enormemente para a investigação e o detalhamento em nível molecular da função desse vetor nas células-alvo. Estudos subsequentes reforçaram esses aspectos, valorizando a pesquisa em nível pré-clínico como a melhor ferramenta para garantir que a avaliação desses “produtos” seja executada dentro dos padrões estabelecidos também para os fármacos convencionais. É o somatório desses esforços que culminará na produção de medicamentos novos oriundos de terapias avançadas, auxiliando na disponibilização dos mesmos para o mercado farmacêutico e para a clínica.

Tabela 1 – Protocolos Envolvendo Lentivectores em Fase Clínica.
(www.wiley.co.uk/genmed/clinical; 09/2007)

Indicações	Tipos de Doenças	Célula-Alvo	Administração	Fase Clínica	Pesquisador
Melanoma	Carcinogênica	Linfócito T	Por via venosa	I (2006-2007)	Antoni Ribas e James S. Economou <i>University of California Los Angeles School of Medicine Los Angeles, Califórnia USA</i>
Mieloma e Leucemia	Carcinogênica	Linfócito T	Por via venosa	I (2006)	David L. Porter <i>University of Pennsylvania School of Medicine Philadelphia, Pennsylvania USA</i>
HIV	Infeciosa	CD4+	Por via venosa	I (2001)	Rob Roy MacGregor <i>University of Pennsylvania Medical Center Philadelphia, Pennsylvania USA</i>
HIV	Infeciosa	CD4+	Por via venosa	I /II (2004)	David Stein <i>Albert Einstein College of Medicine Bronx, New York USA</i>
HIV	Infeciosa	CD4+	Por via venosa	I /II (2004)	Carl June <i>University of Pennsylvania School of Medicine Philadelphia, Pennsylvania USA</i>
HIV	Infeciosa	CD34+	Por via venosa	I (2005)	Amrita Krishnan <i>City of Hope National Medical Center Duarte, California USA</i>
HIV	Infeciosa	Linfócito T	Por via venosa	I (2005)	John A. Zaia <i>Beckman Research Institute of City of Hope Duarte, California USA</i>
MPS VII	Monogênica	CD34+	Por via venosa	I (2006)	Mark S. Sands <i>Washington University School of Medicine St. Louis, Missouri USA</i>
Beta-talassemia	Monogênica	CD34+	Por via venosa	I (2007)	Farid Boulad <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, USA</i>

REFERÊNCIAS

- Silva FH, Dalberto TP, Nardi NB. Beyond retrovirus infection: HIV meets gene therapy. *Genet Mol Biol*, 2006;29:367-379.
- Coffin JM. The Viruses and their Replication. In: Chanoock RM, Melnick JL, Monath TP, et al. *Fields Virology*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996;1767-1847.
- Levy JA. The multifaceted retrovirus. *Cancer Res*, 1986;46:5457-5468.
- Prusiner SB. Historical essay. Discovering the cause of AIDS. *Science*, 2002;298:(5599):1726.
- Linial ML. Foamy viruses are unconventional retroviruses. *J Virol*, 1999;73:1747-1755.
- Meiering CD, Linial ML. Historical perspective of foamy virus epidemiology and infection. *Clin Microbiol*, 2001;14:165-176.
- Blomer U, Naldini L, Kafri T, et al. Highly efficient and sustained gene transfer in adult neurons with a lentivirus vector. *J Virol*, 1997;71:6641-6649.
- Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, et al. Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses. *J Virol*, 2000;74:7187-7195.
- Coffin JM. Structure, replication, and recombination of retrovirus genomes: some unifying hypotheses. *J Gen Virol*, 1979;42:1-26.
- Jolly D. Lentiviral Vectors. In: Templeton NS. *Gene and Cell Therapy – Therapeutic Mechanisms and Strategies*, 2nd Ed, New York: Books, 2002;131-141.
- Voet D, Voet G, Pratt CW. *Fundamentos de Bioquímica*, 1nd Ed, Porto Alegre: Artmed, 2000;790.
- Hu WS, Pathak VK. Design of retroviral vectors and helper cells for gene therapy. *Pharmacol Rev*, 2000;52:493-511.
- Breckpot K, Aerts JL, Thielemans K. Lentiviral vectors for cancer immunotherapy: transforming infectious particles into therapeutics. *Gene Ther*, 2007;14:847-862.
- Daly G, Chernajovsky Y. Recent developments in retroviral-mediated gene transduction. *Mol Ther*, 2000;2:423-434.
- Worgall S. A realistic chance for gene therapy in the near future. *Pediatr Nephrol*, 2005;20: 118-124.
- Page KA, Landau NR, Littman DR. Construction and use of human immunodeficiency virus vector for analysis of virus infectivity. *J Virol*, 1990;64:5270-5276.
- Naldini L, Blomer U, Gage FH, et al. Efficient transfer, integration, and sustained long-term expression of the transgene in adult rat brains injected with a lentiviral vector. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996;93:11382-11388.
- Briggs JA, Wilk T, Fuller SD. Do lipid rafts mediate virus assembly and pseudotyping? *J Gen Virol*, 2003;84:757-768.
- Schambach A, Galla M, Modlich U, et al. Lentiviral vectors pseudotyped with murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical re-

- search. *Exp Hematol*, 2006;34: 588-592.
20. Burns JC, Friedmann T, Driever W, et al. Vesicular stomatitis virus G glycoprotein pseudotyped retroviral vectors: concentration to very high titer and efficient gene transfer into mammalian and nonmammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993;90:8033-8037.
 21. Cannon PM, Anderson WF. Retroviral Vectors for Gene Therapy. In: Templeton NS. *Gene and Cell Therapy-Therapeutic Mechanisms and Strategies*. 2nd Ed, New York: Books, 2002;1-16.
 22. Dull T, Zufferey R, Kelly M, et al. A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. *J Virol*, 1998;72:8463-8471.
 23. Nardi NB, Teixeira LAK, Silva EFA. *Terapia Gênica. Ciência e Saúde Coletiva*, 2002;7:109- 116.
 24. Tiscornia G, Singer O, Verma IM. Production and purification of lentiviral vectors. *Nat Protoc*, 2006;1:241-245.
 25. Jordan M, Wurm F. Transfection of adherent and suspended cells by calcium phosphate. *Methods*, 2004;33:136-143.
 26. Cheng SH, Smith AE. Gene therapy progress and prospects: gene therapy of lysosomal storage disorders. *Gene Ther*, 2003;10:1275-1281.
 27. Merten OW. State-of-the-art of the production of retroviral vectors. *J Gene Med*, 2004;6:(Suppl1):S105-S124.
 28. Manilla P, Rebello T, Afable C, et al. Regulatory considerations for novel gene therapy products: a review of the process leading to the first clinical lentiviral vector. *Hum Gene Ther*, 2005;16:17-25.
 29. Escarpe P, Zayek N, Chin P, et al. Development of a sensitive assay for detection of replication-competent recombinant lentivirus in large-scale HIV-based vector preparations. *Mol Ther*, 2003;8:332-341.
 30. GUIDELINE, Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4^a Ed, CDC (Centers for disease control and prevention) - National Institutes of Health, 1999.
 31. Galimi F, Noll M, Kanazawa Y, et al. Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors. *Blood*, 2002;100:2732- 2736.
 32. Di Natale P, Di Domenico C, Villani GR, et al. In vitro gene therapy of mucopolysaccharidosis type I by lentiviral vectors. *Eur J Biochem*, 2002;269:2764-2771.
 33. Baxter MA, Wynn RF, Deakin JA, et al. Retrovirally mediated correction of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with mucopolysaccharidosis type I. *Blood*, 2002;99: 1857-1859.
 34. Kobayashi H, Carbonaro D, Pepper K, et al. Neonatal gene therapy of MPS I mice by intravenous injection of a lentiviral vector. *Mol Ther*, 2005;11: 776-789.
 35. Di Domenico C, Di Napoli D, Gonzalez Y Reyero E, et al. Limited transgene immune response and long-term expression of human alpha-L-iduronidase in young adult mice with mucopolysaccharidosis type I by liver-directed gene therapy. *Hum Gene Ther*, 2006;17:1112-1121.
 36. Ellinwood NM, Vite CH, Haskins ME. Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. *J Gene Med*, 2004;6:481-506.
 37. Aronoff R, Petersen CC. Controlled and localized genetic manipulation in the brain. *J Cell Mol Med*, 2006;10:333-352.
 38. Baekelandt V, Claeys A, Eggermont K, et al, Characterization of lentiviral vector-mediated gene transfer in adult mouse brain. *Hum Gene Ther*, 2002;13: 841-853.
 39. Dorrell L, Williams P, Sutill A, et al. Safety and tolerability of recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing an HIV-1 gag/multi-epitope immunogen (MVA.HIVA) in HIV-1-infected persons receiving combination antiretroviral therapy. *Vaccine*, 2007;25:3277-3283.
 40. Azzouz M, Martin-Rendon E, Barber RD, et al, Multicistronic lentiviral vector-mediated striatal gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase, tyrosine hydroxylase, and GTP cyclohydrolase I induces sustained transgene expression, dopamine production, and functional improvement in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2002;22:10302-10312.
 41. Indicadores e dados básicos – Brasil. Subtítulo: Indicadores de mortalidade que está separado por idade, sexo, localização e faixa etária. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2006/matriz.htm>; 2007.
 42. Lois C, Hong EJ, Pease S, et al. Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors. *Science*, 2002;295:868-872.
 43. Hofmann A, Kessler B, Ewerling S, et al. Efficient transgenesis in farm animals by lentiviral vectors. *EMBO Rep*, 2003;4:1054-1060.
 44. Scott BB, Lois C. Generation of tissue-specific transgenic birds with lentiviral vectors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102:16443-16447.
 45. Alexander BL, Ali RR, Alton E, et al. Progress and prospects: gene therapy clinical trials (Part 1). *Gene Ther*, 2007;14:1439-1447.
 46. Pesquisa clínica com modelo lentiviral em andamento na terapia gênica. Separado por categoria de patologia, país da pesquisa, indicação, método de introdução do plasmídeo, gene de transferência, fase clínica e ano. URL: www.wiley.co.uk/genmed/clinical, 2007.
 47. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 2000;288:(5466):669-672.

Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática Manifestada durante a Gestação: Correlação Anátomo-Clínica com Necropsia. Relato de Caso*

Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Manifested during Pregnancy: Anatomical-Clinical Correlation with Necropsy. Case Report

Vitor Emer Egypto Rosa¹, Tiago Pugliese Branco², Carlos Osvaldo Teixeira³, Maria Aparecida Barone Teixeira⁴

*Recebido do Grupo de Estudo em Correlação Anátomo-Clínica (GECAC), da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FM – PUCCAMP), Campinas, SP

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma entidade rara, com prevalência estimada em 1-2 casos por milhão de pessoas. Sua relação com a gestação é relatada na literatura com frequência de 4,5% em pacientes com HAPI. O objetivo deste estudo foi demonstrar um caso de HAPI relacionado com a gravidez, de evolução prolongada, a discordância entre o grau de lesão das artérias de pequeno calibre na anatomia patológica e a medida da pressão da artéria pulmonar no ecocardiograma.

RELATO DO CASO: Paciente com 33 anos, branca, em sua segunda gestação, iniciou com quadro de dispnéia e edema nos membros inferiores, intensificados ao final do segundo trimestre, sendo realizada cesariana eletiva. Manteve os sintomas por dois meses. Referiu também dor precordial no hipocôndrio direito em sua segunda internação. Ao exame físico, observou-se estase jugular e hepatomegalia dolorosa, à ausculta cardíaca observou-se ritmo de galope protodiastólico, hiperfonese de segunda bulha em focos da base e sopro holossistólico em foco tricúspide. A investigação complementar confirmou a origem idiopática da doença. O óbito ocorreu por choque cardiogênico.

CONCLUSÕES: A observação clínica indicou o diag-

nóstico de HAPI, afastando outras causas de hipertensão pulmonar. À necropsia, o diagnóstico pôde ser reforçado e foram afastadas outras causas específicas de hipertensão pulmonar na gestação. Apesar de não ter sido realizado estudo hemodinâmico, a pressão média da artéria pulmonar estimada pelo exame ultra-sonográfico foi discordante com a magnitude das lesões nas artérias de pequeno calibre detectadas no exame histopatológico. A HAPI durante a gestação possui elevada mortalidade e trata-se de uma doença ainda sem cura e com muitos aspectos fisiopatológicos a serem esclarecidos. As medidas de maior impacto continuam sendo a prevenção na gestação; e, se esta ocorrer, recomenda-se a sua interrupção precoce.

Descritores: Gravidez, Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática, Necropsia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rare entity, with prevalence estimated in 1-2 cases/1.000.000. Its relationship with pregnancy, in the literature, is reported a 4.5% rate of patients with IPAH. The objective of this study was to demonstrate a case of IPAH related to pregnancy with extended evolution and the discord between the injury degree of the small bore arteries in the pathological anatomy and the measure of pulmonary artery pressure in echocardiography.

CASE REPORT: Patient, 33 years-old, white, in her second pregnancy, initiated with symptoms of dyspnea and peripheral edema, intensified in the end of the second trimester, been realized cesarean section. She kept the symptoms for two months and related precordial and right hypochondriac pain in her second hospitalization. On physical examination, there were elevated jugular venous pressure and painful enlarged liver. On auscultation, there were gallop rhythm, prominent aortic and pulmonary second heart sounds and tricuspid pansystolic murmur. The complementary investigation confirmed the idiopathic origin of the disease. The death occurred due cardiogenic shock.

CONCLUSION: The clinical observation indicates the diagnosis of IPAH, excluding other causes of pulmonary hypertension. In the necropsy, the diagnosis could have been confirmed and other specific causes of pulmonary hyper-

1. Graduando (6º Ano) da FM-PUCCAMP; Monitor do Grupo de Estudo em Correlação Anátomo-Clínica (GECAC).

2. Médico-Assistente da FM-PUCCAMP; Colaborador do GECAC.

3. Professor Assistente de Clínica Médica da PUCCAMP; Colaborador do GECAC.

4. Professora Titular de Clínica Médica da PUCCAMP; Coordenadora do GECAC.

Apresentado em 18 de agosto de 2008

Aceito para publicação em 07 de outubro de 2008

Endereço para correspondência:

Vitor Emer Egypto Rosa

Av. Moraes Sales nº 1005/123

13010-001 Campinas, SP.

Fones: (19) 9629-0203; (19) 3239-0021 – Fax (19) 3343-8512.

E-mail: vitoremer@yahoo.com.br

tension in pregnancy could have been excluded. Although right heart catheterization haven't been realized, the pulmonary artery pressure determined by echocardiography is discordant of the magnitude of the injuries in the small bore arteries detected in the microscopic examination. IPAH during pregnancy has great mortality and is an illness still without cure and with many physiopathological aspects to be revealed. The pregnancy prevention is recommended, if the pregnancy occurs, precocious interruption of the same one must be realized.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, Necropsy, Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é um diagnóstico hemodinâmico definido pela presença de pressão sistólica pulmonar maior que 30 mmHg e pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg, ambas ao repouso, ou quando estas medidas estiverem maiores que 35 a 30 mmHg, respectivamente, durante o esforço¹.

A HP era classificada quanto à etiologia em hipertensão pulmonar primária e secundária, porém, devido aos avanços nos conhecimentos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos e para melhor abordagem desta condição patológica,

adotou-se nova classificação em 2003 na 3ª Conferência Mundial sobre o tema em Veneza (Quadro 1)² e o termo hipertensão pulmonar primária, utilizado para definir a HP de causa desconhecida, foi abandonado, sendo então adotado o termo hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).

Grande parte dos dados epidemiológicos encontrados na literatura foi obtida em estudo americano de Rich e col.³ publicado em 1987, que reuniu no grupo de hipertensão pulmonar primária as etiologias atualmente denominadas de HAPI, hipertensão arterial pulmonar familiar e hipertensão arterial pulmonar associada ao uso de anorexígenos².

A HAPI é entidade pouco freqüente, com prevalência estimada em 1-2 casos por milhão de pessoas na população geral¹. Sua maior incidência é no sexo feminino (1,7:1,0), compromete predominantemente jovens, sendo mais prevalente entre as mulheres na 3ª década e nos homens na 4ª década de vida. Não há predomínio racial e tem relação com a gestação em 4,5% dos casos².

Estudos sugerem que a HAPI é uma doença que acomete indivíduos predispostos, que pode ser desencadeada por fatores como hipóxia, desordens auto-imunes, estados de elevação do fluxo sanguíneo pulmonar (estresse de cisalhamento), drogas (anorexígenos) ou toxinas, elevação do tônus simpático e lesão pelas catecolaminas, que levam aos mecanismos iniciais de lesão endotelial e vasoconstrição das arteríolas^{4,5}.

Quadro 1 – Classificação da Hipertensão Pulmonar, Veneza, 2003.

Hipertensão Arterial Pulmonar
Idiopática
Familiar
Associada à:
Doenças vasculares do colágeno
Shunts sistêmico-pulmonares congênitos
Hipertensão portal
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Fármacos/toxinas
Outras (tireoidopatia, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatia, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
Associada a Acometimento Capilar/Venoso Significativo
Doença pulmonar veno-oclusiva
Hemangiomas capilar pulmonar
Hipertensão Venosa Pulmonar
Cardiopatia de câmaras esquerdas
Valvopatias à esquerda
Hipertensão Pulmonar Associada à Pneumopatia e/ou Hipoxemia
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Pneumopatia intersticial
Doenças respiratórias relacionadas ao sono
Hipoventilação alveolar
Exposição crônica a altas altitudes
Anormalidades do desenvolvimento
Hipertensão Pulmonar devido a Doença Embólica e/ou Trombótica Crônica
Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
Obstrução das artérias pulmonares distais
Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Como conseqüência, há um desequilíbrio entre citocinas e mediadores vasoativos que desencadeiam as lesões anátomo-patológicas características e o remodelamento vascular, resultando no aumento da resistência vascular pulmonar.

Não há lesão morfológica patognomônica de HAPI e sua manifestação histológica é variável, podendo-se encontrar diversas formas de apresentação, como:

a) Arteriopatia: hipertrofia isolada da média (menos freqüente); arteriopatia plexogênica – hipertrofia da média acompanhada de lesões proliferativas da íntima e lesões de dilatação ou angiomatóides; arteriopatia trombótica: além da hipertrofia da média e das lesões íntimas há trombozes *in situ* recentes e em organização;

b) Venopatia: lesões oclusivas da luz de veias e vênulas, acompanhada de congestão linfática e capilar alveolar, extravasamento de hemácias para o interior dos alvéolos e numerosos macrófagos alveolares carregados com hemossiderina;

c) Microangiopatia: proliferação focal de capilares nas paredes de alvéolos, brônquios, pleura, veias e artérias, processo este chamado de “hemangiomatose capilar”, que é bastante raro¹.

Permanece controversa a relação entre gestação e HAPI, pois ainda restam dúvidas quanto ao seu papel como fator causal, ou seja, desencadeador do processo. Entretanto, está claro o seu potencial de exacerbar uma HAP preexistente, pois durante a gravidez a baixa tolerância ao exercício devido a HAP é sobreposta à sobrecarga hemodinâmica gestacional, adaptação insuficiente do coração direito e baixa complacência dos vasos pulmonares⁶.

A mortalidade materna na HAPI é de 30% e o primeiro mês após o parto é o período de maior risco. As principais causas de morte são a progressiva insuficiência cardíaca direita e a morte súbita secundária à disritmia, embolia ou hemorragia pulmonar maciças e isquemia ventricular direita súbita⁶.

O objetivo deste estudo foi demonstrar um caso de HAPI relacionado com a gravidez, de evolução prolongada, a discordância entre o grau de lesão das artérias de pequeno calibre na anatomia patológica e a medida da pressão da artéria pulmonar no ecocardiograma.

RELATO DO CASO

Paciente com 33 anos, branca, natural de Arapiraca-AL e procedente de Campinas. No quarto mês de sua segunda gestação iniciou com quadro de dispnéia aos pequenos esforços e edema nos membros inferiores, intensificados durante o sexto mês de gestação, quando referiu também dispnéia ao repouso, dor no hipocôndrio direito e edema na face e nos membros, sendo realizada cesariana eletiva na 38ª semana de gestação.

Manteve os sintomas nos dois meses subseqüentes e, em sua segunda internação nesse período, referiu dor precordial em aperto, sem irradiação e outras características típicas de isquemia do miocárdio.

Apresentava antecedente de gestação anterior sem intercorrências com cesariana e foi tabagista de dois maços por dia durante oito anos, tendo parado há sete anos. Não havia referência na anamnese sobre utilização de anticoncepcionais

orais antes da gestação e moderadores de apetite.

Ao exame físico da última internação, mostrava-se em satisfatório estado geral, com estase jugular à 45°, pressão arterial (PA) de 130 x 80 mmHg, freqüência cardíaca (FC) de 120 bpm e freqüência respiratória (FR) de 22 ciclos/min.

Apresentava bulhas em ritmo de galope protodiastólico, com hiperfonese da 2ª bulha mais audível em foco pulmonar e sopro holossistólico com +++ de intensidade em foco tricúspide. Boa ventilação pulmonar, sem ruídos adventícios. O fígado palpável a 5 cm da borda costal direita na linha hemiclavicular e 15 cm do apêndice xifóide, doloroso, endurecido ++, borda romba. Edema nos membros inferiores +++, até a raiz da coxa e depressível, pulsos presentes, simétricos e sem alterações.

A investigação diagnóstica complementar revelou os seguintes resultados: radiografia de tórax (Figura 1) com trama vascular reduzida na periferia do parênquima pulmonar, cardiomegalia +++, aumento do átrio direito e abaulamento acentuado de arco médio esquerdo do coração; eletrocardiograma (Figura 2) com ritmo sinusal, eixo SÂQRS entre + 120° e + 150°, onda R ampla em V₁ e V₂ e complexo QRS em V₆ isodifásico e com amplitude reduzida; cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar com baixa probabilidade de embolia; ecocardiograma com importante dilatação do átrio direito; dilatação acentuada do ventrículo direito (diâmetro de 4,6 cm, sendo normal entre 0,8 e 2,6), derrame pericárdico de pequeno volume, função contrátil do ventrículo esquerdo dentro dos parâmetros da normalidade, insuficiência tricúspide por dilatação ostial (gradiente de pico de refluxo de 55 mmHg), hipertensão pulmonar (pressão média na artéria pulmonar de 33 mmHg e pressão sistólica de 69 mmHg), ausência de sinais de *shunts* cavitários.

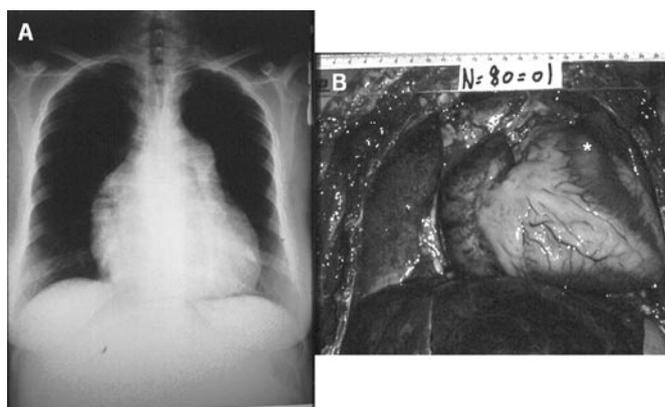


Figura 1 – A) Radiografia de Tórax em PA; B) Evidenciando Correlação com a Radiografia, Mostrando Abaulamento Acentuado de Via de Saída do Ventrículo Direito (*) e Fígado com Congestão.

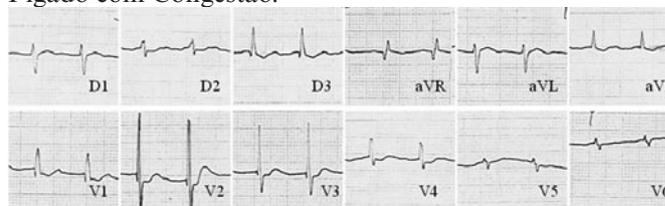


Figura 2 – Eletrocardiograma com Sinais de Sobrecarga Ventricular Direita.

Apesar das medidas terapêuticas instituídas, a paciente manteve-se hemodinamicamente instável, evoluindo a óbito, após dois dias, por choque cardiogênico.

DISCUSSÃO E CORRELA O ANÁTOMO-CLÍNICA

A observa o clínica indica o diagnóstico de HAPI, afastando outras causas de hipertensão pulmonar como tromboembolismo pulmonar (TEP), valvopatia reumatismal, síndrome de Eisenmenger entre outras, o que foi confirmado pelo exame necrosc pico, que demonstrou nos pulm es a presença de grave hiperplasia e hipertrofia das arteríolas e arteriopatia plexog nica; e, nos vasos de grande calibre, lipoidose. Também evidenciou aus ncia de  mbolo na circula o pulmonar e puderam ser afastadas outras causas específicas de hipertensão pulmonar na gesta o, como embolia amniótica ou trofobl stica⁷, o que foi concordante com a cintilografia de ventila o/perfusão da paciente. Considerando o diagnóstico de TEP como principal causa de óbito em gestantes por doenças não-obstétricas, tal exame complementar tem especial indica o, pois além de possuir boa sensibilidade e especificidade, não expõe os pacientes aos efeitos da radia o, especialmente danosos nestes casos⁸.

Na opinião dos autores, a pressão média na artéria pulmonar estimada pelo exame ultra-sonográfico   discordante da magnitude das lesões nas artérias de pequeno calibre detectadas no exame microscópico, que revelou altera es plexiformes com hipertrofia da camada média, estreitamento da luz, fibrose da íntima e forma es angiomasat ides (Figura 3). Apesar de encontrar-se maior resistência pulmonar nos pacientes com lesões plexiformes, não se pode correlacionar o grau de arteriopatia com os níveis de pressão arterial pulmonar, pois além de escassez na literatura, há muita heterogeneidade entre as medidas hemodinâmicas e os padrões histol gicos^{1,9}.

Na abertura do tórax durante a necropsia, observou-se expressivo aumento da via de saída do ventrículo direito e rota o do cora o para a esquerda, sendo observado, em incidência anterior, exclusivamente o ventrículo direito, com sulco interventricular não visível (Figura 1).

O exame do cora o evidenciou acometimento exclusivo de câmaras cardíacas direitas, com expressiva hipertrofia e dilata o de  trio e ventrículo, grave insuficiência tricúspide, compatível com os achados do exame físico de 3^a bulha e sopro sistólico, ausência de lesões cong nitas e a presença de aterosclerose exclusivamente na artéria pulmonar (Figura 3).

A insuficiência cardíaca direita pôde ser comprovada também pela grave congestão hepática encontrada no estudo necroscópico, com grande dilata o sinusoidal e forma o de vias de estase ligando as veias centrolobulares sem forma o de fibrose nesses trajetos, indicando neste caso congestão recente, compatível com o curto processo de evolu o da doença.

No caso relatado, as manifesta es da doença começaram no segundo trimestre e o óbito ocorreu dois meses após o parto, caracterizando início mais precoce que o esperado,

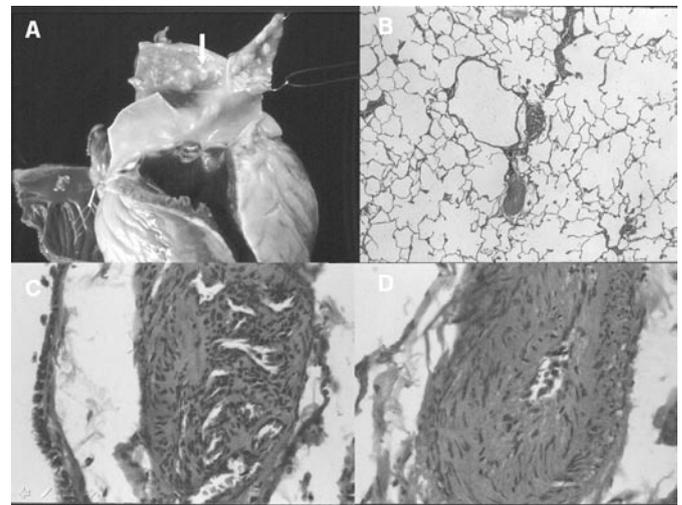


Figura 3 – A) Via de Saída do Ventrículo Direito Evidenciando Lipoidose na Artéria Pulmonar (seta); B) FMG do Pulmão Demonstrando  rea de Parênquima Normal e, ao Centro, Artéria com Lesão Plexog nica e outra com Hipertrofia da Média (H&E, 40X); C) FMG do Pulmão mostrando Lesão Arteriolar Plexiforme, com Prolifera o Vascular (H&E, 400X); D) FMG do Pulmão com Arteriola de Camada Média Espessada e Luz Diminuída (H&E, 400X).

que   no 3^o trimestre, uma evolu o mais prolongada e óbito mais tardio em compara o com a literatura⁶. O  bito foi atribuído   progressão da insuficiência cardíaca direita, que   a causa mais freqüente, segundo dados de literatura, ocorrendo em 68% dos casos⁶.

CONCLUSÃO

O presente estudo, respaldado pela literatura, permite reforçar que a HAPI durante a gesta o possui elevada mortalidade e o prognóstico materno depende do diagnóstico precoce, da rápida admissão hospitalar e do tratamento individualizado, com aten o especial no período pós-parto. As medidas de maior impacto continuam sendo a preven o da gesta o e, se esta ocorrer, proceder a sua interrup o precoce.

Além disso, trata-se de uma doença ainda sem cura e com muitos aspectos fisiopatológicos a serem esclarecidos, especialmente na sua associa o com a gravidez. Um grande obstáculo encontrado pelos pesquisadores tem sido o pequeno número de casos documentados para a realiza o de estudos mais decisivos.

REFERÊNCIAS

1. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*, 1989;80:1207-1221.
2. Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol*, 2005;31:(Suppl2):S1-S31.

03. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987;107:216-223.
04. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1993;104:236-250.
05. Guimarães JI. Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://publicacoes.cardiol.br/consensos//2005/039.asp>.
06. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*, 1998;31:1650-1657.
07. Wong PS, Constantinides S, Kanellopoulos V, et al. Primary pulmonary hypertension in pregnancy. *J R Soc Med*, 2001;94:523-525.
08. Dawkins KD, Burke CM, Billingham ME, et al. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Chest*, 1986;89:383-388.
09. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*, 1958;18:533-547.

Insuficiência Renal Aguda e Rabdomiólise Induzida pelo Uso de Estatina. Relato de Caso*

Acute Renal Failure and Rhabdomyolysis Induced by Statin. Case Report

Maria Eduarda Menezes de Siqueira¹, Luis Claudio Francalacci², Camila Girardi Pereira¹

*Recebido do Hospital Santa Isabel e Instituto de Ensino e Pesquisa, Blumenau, SC

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A habilidade das estatinas em reduzir a morbimortalidade dos pacientes com dislipidemia está bem estabelecida. Os efeitos adversos são geralmente leves e temporários. As complicações mais importantes e indesejáveis são a elevação das enzimas hepáticas, miopatia e rabdomiólise, que se caracteriza por necrose muscular, mioglobínúria e insuficiência renal aguda. No geral, as estatinas estão relacionadas a um pequeno risco de miopatia que pode progredir para rabdomiólise fatal ou não fatal. A incidência está relacionada com a dose e o uso concomitante de agentes que compartilham a mesma via metabólica das estatinas. A insuficiência renal aguda é a mais temida complicação da rabdomiólise e a principal causa de óbito. O reconhecimento e tratamento precoce podem prevenir a progressão da rabdomiólise.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 57 anos, sem história prévia de doença renal evoluiu com insuficiência renal aguda e rabdomiólise, induzida por alta dose de estatina (simvastatina 80 mg/dia).

CONCLUSÃO: Os clínicos devem estar alerta para as interações medicamentosas das estatinas a fim de minimizar o risco de miopatia. Ao prescrever estatinas o médico deve considerar as comorbidades e fatores de risco, incluindo uso de múltiplas medicações, e iniciar estatina com a menor dose possível em idosos. Se houver suspeita deste efeito adverso, o fármaco deve ser suspenso.

Descritores: Inibidores de hidroximetilglutaril-coA redutases, Insuficiência renal aguda, Rabdomiólise, Simvastatina.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The ability of statins to reduce the risk of cardiovascular morbimortality in patients with dyslipidemia is well established. The adverse effects associated with statins are usually mild and transient. The most noteworthy adverse effects associated with statins are elevations in liver transaminasis, myopathy and rhabdomyolysis, which is characterized by massive muscle necrosis, myoglobinuria and acute renal failure. In general, statins are associated with a very small risk of myopathy (with may progress to fatal or nonfatal rhabdomyolysis). The incidence is dose related and is increased when statins are used in combination with agents that share common metabolic pathways. Acute renal failure is the most serious complication of rhabdomyolysis and the main cause of death. Early recognition and treatment may prevent the progression of rhabdomyolysis.

CASE REPORT: A 57 year-old-man, with no history of renal dysfunction presented with acute renal failure and rhabdomyolysis induced by high-dose statin (simvastatin 80 mg/day).

CONCLUSION: Clinicians should be alert for drug-drug interactions to minimize the risk of myopathy. The prescribing physician should consider the co-morbid risk factors, including polypharmacy, and initiate statin at a lower dose in the elderly. If rhabdomyolysis is suspected the statin therapy should be withdrawn.

Keywords: Acute renal failure, Hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors, Rhabdomyolysis, Simvastatin.

INTRODUÇÃO

As estatinas são fármacos utilizados no tratamento das dislipidemias, com eficácia comprovada na redução da mortalidade por doenças cardiovasculares, mostrando-se eficientes independentemente de sexo, idade ou nível de prevenção, seja primária ou secundária. Atuando como inibidoras da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, são atualmente um dos fármacos hipolipemiantes mais usados, devido à sua tolerância, benefício e baixo custo¹.

Apresentam, ainda que esporadicamente, efeitos adversos bem descritos, como hepatotoxicidade e miopatia. Esta por sua vez, pode associar-se à rabdomiólise, evento em que há necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação.

A gravidade dos casos varia de pequenas alterações enzi-

1. Residentes do 2º Ano de Clínica Médica do Hospital Santa Isabel
2. Médico Nefrologista do Hospital Santa Isabel

Apresentado em 03 de julho de 2008.

Aceito para publicação em 10 de outubro de 2008

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Eduarda Menezes de Siqueira

Rua Frederico G. Busch, 127/702 – Jardim Blumenau

89010-360 Blumenau, SC.

Fone: (47) 91876600

E-mail: dadasiqueira@yahoo.com.br

máticas em pacientes assintomáticos, a quadros potencialmente deletérios, com acometimento da função renal, podendo culminar em insuficiência renal aguda².

O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de insuficiência renal aguda secundária à rabdomiólise por uso de sinvastatina (80 mg), em paciente sem acometimento renal prévio.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 57 anos, aposentado, procedente de Blumenau (SC). Admitido no pronto-atendimento com queixa de astenia, vômitos incoercíveis, diminuição do volume urinário, com evolução de quatro dias. Portador de dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica com adequado controle. Aos 43 anos, apresentou quadro de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), tratado de forma conservadora. Não apresentava sinais prévios de comprometimento de órgãos-alvo, avaliado por eletrocardiograma (ECG), creatinina (0,8 mg/dL) e exame do sedimento urinário. Em uso de propranolol (120 mg/dia), cardizem (180 mg/dia) e sinvastatina (80 mg/dia), usando 40 mg/dia nos últimos quatro anos e dobrou a dose por conta própria há 45 dias. Antecedente familiar de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (pai). Negava etilismo ou tabagismo. Ao exame físico mostrava-se em estado geral regular, lúcido, desidratado, hipocorado. Edema nos membros inferiores. Ausculta cardiopulmonar com estertores crepitantes bibasais. Abdômen flácido, indolor, ausência de massas palpáveis. Frequência cardíaca de 60 bpm, pressão arterial de 150 x 95 mmHg, frequência respiratória de 34 ipm. Exames laboratoriais apresentavam hemoglobina: 11,1 g/dL, hematócrito: 34,1%, leucócitos: 9.690 mm³ (eosinófilos 3%, linfócitos 8%, monócitos 6%, bastões 4%, segmentados 79%, neutrófilos 83%), plaquetas: 190.000, creatinina: 19,22 mg/dL; uréia: 439 mg/dL, CPK 1291 U/l e aldolase 29 U/l, K: 7,9 mEq/L, Na: 138 mEq/L, ácido úrico: 9,25 mg/dL, bilirrubina total: 1,42 mg/dL, bilirrubina direta: 0,33 mg/dL, bilirrubina indireta: 1,09 mg/dL, fosfatase alcalina: 59 U/l, gama GT: 27 U/l, INR: 1, albumina: 2,2 g/dL, cálcio: 9,09 mg/dL, fósforo: 7,42 mg/dL, parcial de urina: proteínas 0,10 g/dL, hemoglobina +++, 20 leucócitos por campo, raras bactérias, mais de 100 hemácias por campo, urocultura negativa, sorologias para hepatite B e C, anti-HIV 1 e 2 não reagentes. Ultra-som de aparelho urinário: rins de dimensões normais, contornos lisos e discreto aumento da ecogenicidade cortical, bilateralmente. Pequeno cisto exofítico (13 mm) no pólo inferior do rim esquerdo. Dimensões do rim direito: 118 x 66 x 60 mm; cortical: 14 mm. Dimensões do rim esquerdo: 107 x 61 x 55 mm; cortical: 17 mm. Ausência de dilatação do sistema coletor. Próstata de dimensões preservadas.

Foi internado para investigação de insuficiência renal aguda por provável rabdomiólise induzida por estatina, que foi suspensa no segundo dia de internação. Realizada core biópsia guiada por ultra-som de rim nativo, que apresentou laudo de necrose tubular aguda, com presença de deposição de pigmento compatível com mioglobina (nefrotóxi-

dade por mioglobina).

Por duas semanas, durante a internação, foram realizadas cinco sessões de hemodiálise. O paciente apresentou melhora progressiva e significativa da função renal após a suspensão da estatina. Obteve alta no 14º dia de internação, assintomático, com creatinina 2,2 mg/dL e uréia 55 mg/dL. Um mês após a alta, em consulta ambulatorial de rotina, o paciente apresentou exames laboratoriais e a creatinina sérica era de 1 mg/dL, próximo ao nível basal.

DISCUSSÃO

As estatinas pertencem à classe de medicamentos redutores de LDL-c mais eficazes e toleráveis, sendo, portanto, as mais utilizadas. A incidência de efeitos adversos é baixa, porém alguns pacientes podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados. O efeito tóxico mais grave observado com o uso destes fármacos é a rabdomiólise. O seu diagnóstico baseia-se no aumento das enzimas musculares, como a CPK, usualmente para mais de dez vezes o valor superior da normalidade³.

A rabdomiólise por estatina é um evento raro, e a incidência de casos fatais é de 0,15 óbito por um milhão de prescrições⁴. O FDA *Adverse Event Reporting System* avaliou 3.339 casos de rabdomiólise relacionada ao uso de estatina entre janeiro de 1990 e março de 2002. A sinvastatina foi o segundo fármaco com maior incidência desta complicação, 612 casos⁵. O risco de rabdomiólise aumenta com altas doses da medicação e uso concomitante de outros fármacos, como fibratos, macrolídeos, warfarin, ciclosporina, antifúngicos imidazólicos e digoxina. Tal interação medicamentosa é atribuída ao efeito dos fármacos no citocromo P450, responsável pela metabolização das estatinas. Os fármacos que inibem o citocromo P450, quando utilizados em associação com as estatinas, agem aumentando a sua concentração sérica⁶.

Em metanálise realizada por Alsheikh-Ali e col., relataram o efeito da magnitude da diminuição de lípidos e o risco de rabdomiólise em grandes *trials* com estatinas, e concluiu-se que o risco de rabdomiólise não está relacionado com a diminuição do LDL-c *per se*, e sim com o efeito dose-dependente da estatina usada⁷. O risco da lesão muscular também aumenta quando as estatinas são administradas a pacientes com predisposição à rabdomiólise ou miotoxicidade. As condições predisponentes incluem idade avançada, insuficiência renal, principalmente por diabetes mellitus, doença hepática, distúrbios hidroeletrólíticos graves, infecções, miopatias inflamatórias, trauma, cirurgias, hipóxia, distúrbios endócrinos, dentre outras.

O mecanismo de miopatia induzida por estatina ainda não foi bem esclarecido. Existem várias hipóteses na literatura sobre o exato mecanismo da miotoxicidade, como indução de apoptose celular, depleção de metabólitos intermediários da síntese de colesterol e alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos. A insuficiência renal é considerada a principal causa de óbito na rabdomiólise. A depleção de volume resulta em isquemia renal, obstrução tubular, devido aos cilindros pigmentados e ao ferro livre e

quelado. O tratamento é efetivo quando realizado precocemente, visando diminuir a lesão renal. Os princípios do tratamento são hidratação, indução de diurese osmótica e alcalinização da urina⁸. No presente caso, o paciente apresentou insuficiência renal aguda ao dobrar a dose da estatina em uso. A biópsia renal definiu a suspeita de necrose tubular aguda por rabdomiólise induzida por estatina. A evolução do caso foi favorável, com melhora da função renal após suspensão do fármaco.

Diante do exposto, concluiu-se que as estatinas são fármacos seguros e o benefício do seu uso supera os riscos. As complicações existem, mas são raras. Os pacientes devem ser alertados sobre os efeitos adversos. Torna-se importante a identificação de pacientes com fatores de risco que predisponham a miotoxicidade, antes de começar o tratamento com as estatinas. O tratamento deve ser iniciado sempre com a menor dose possível, é necessário cautela em relação às interações medicamentosas, especialmente em idosos que fazem uso de muitos medicamentos.

REFERÊNCIAS

01. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med*, 1995;333:1301-1307.
02. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*, 2006;114:2788-2797.
03. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*, 2004;116:408-416.
04. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:567-572.
05. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003;289:1681-1690.
06. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol*, 2001;57:357-364.
07. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:409-418.
08. Gama MP, Pellegrinello S, Alonso SS, et al. High doses statins administration causing rhabdomyolysis: case report. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2005;49:604-609.

Linfoma de Hodgkin. Relato de Caso*

Hodgkin Lymphoma. Case Report

Tatiana Inácio Costa¹, Juliana de Oliveira Gomes¹, Gilmar de Oliveira Dornelas Jr², Endrigo Giordane³

*Recebido do Hospital São Paulo (HSP), Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O presente estudo relata o caso de apresentação indolente e pouco usual do linfoma de Hodgkin, uma vez que o envolvimento primário de sistema nervoso central (SNC) ocorre em menos de 1% da doença em estágio avançado.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 24 anos, cuja investigação diagnóstica foi realizada no Hospital São Paulo (HSP), vinculado à Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), durante o ano de 2007. Exames laboratoriais e de imagem, além de biópsia linfonodal associada à imuno-histoquímica permitiram a elucidação do correto diagnóstico e posterior encaminhamento para tratamento especializado, em outra instituição.

CONCLUSÃO: Destarte, ressalta-se a importância de uma avaliação clínica completa e abrangente, devendo fazer parte do diagnóstico diferencial expressões atípicas de certas doenças.

Descritores: Linfoma de Hodgkin, Linfonodos, Sistema Nervoso Central.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study reports an indolent and unusual presentation of Hodgkin Disease, since involvement of central nervous system is rare, occurring less than 1% in advanced stages.

CASE REPORT: Female patient, a 24-years-old, whose diagnostic investigation took place in São Paulo Hospital (HSP), bounded to Federal University of São Paulo (UNIFESP), in 2007. Laboratorial and image exams, associated with lymph node biopsy and immunohistochemistry allowed correct diagnosis explanation, and subsequent guiding for specific therapy, in another institution.

1. Especializanda em Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina (EPM)

2. Acadêmico do Curso Médico da Escola Paulista de Medicina (EPM)

3. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica.

Apresentado em 11 de junho de 2008

Aceito para publicação em 14 de outubro de 2008

Endereço para correspondência:

Rua Pedro de Toledo, 920 – Vila Clementino

04039-002 São Paulo, SP

Fone: (11) 5573-7180

E-mail: tin.costa@terra.com.br; gilmar_dornelas@yahoo.com.br

CONCLUSION: Thus, the case points out the importance of a complete and wide clinic evaluation, including atypical expressions of certain diseases in the differential diagnosis.

Keywords: Central Nervous System, Hodgkin Disease, Lymph Nodes

INTRODUÇÃO

O linfoma é um grupo de neoplasias comumente maligna que se origina dos tecidos linfáticos. O linfoma de Hodgkin constitui 12% do total dos linfomas, e aparece em adultos jovens (idade entre 20 e 30 anos) e maiores de 50 anos, com manifestações linfonodais nas regiões cervical, axilar e torácica, com acometimento mediastinal em 2/3 dos casos. As áreas extralinfonodais raramente envolvidas são: pele, trato gastrointestinal (esplenomegalia é a manifestação mais comum) e sistema nervoso central (SNC), em que a principal forma de apresentação é a compressão medular. O diagnóstico é firmado mediante exérese de linfonodo, sendo que ao exame histológico observam-se células de Reed-Sternberg. O tratamento é definido pelo estadiamento e pela imuno-histoquímica. O prognóstico depende do sexo, idade, estágio da doença e alterações laboratoriais.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de uma paciente portadora de doença de Hodgkin, em que o início e a localização foram atípicos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 24 anos, solteira, parda, costureira, natural e procedente de Guarulhos/ SP, encaminhada para o Hospital São Paulo devido a tumoração na região occipital, indolor, sem sinais inflamatórios locais, de aumento progressivo havia seis meses, associado à cefaléia occipito-temporal leve e esporádica, sem outras queixas. Antecedente de queda da própria altura há 8 meses, com trauma cranioencefálico leve na região occipital, sem lesões de pele. A paciente relatou ter sido avaliada naquela ocasião em outro serviço, onde se indicou drenagem de hematoma subgaleal (sic) ou exérese cirúrgica, porém a paciente não aceitou o procedimento.

Ao ser investigada no Ambulatório de Clínica Médica da UNIFESP, foi detectado nos exames de imagem aumento de mediastino. A tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou tumoração no mediastino anterior, nódulo pulmonar à esquerda, linfonodomegalia hilar à direita. A TC de abdômen mostrou hepatomegalia, esplenomegalia com nódulo sólido de 7 x 7,2 cm e a TC de crânio (Figura 1)

apontou erosão óssea focal de região occipital direita, massa heterogênea de partes moles na região occipito-parietal bilateral, que se estendia para o interior da calota craniana, promovendo efeito expansivo local, com deslocamento anterior do seio transversal e apagamento de sulcos occipitais. A ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio (Figuras 2 e 3) evidenciou volumosa formação expansiva de partes moles na região occipital com sinais de invasão intracraniana e a angio-ressonância indicou densa vascularização da massa.

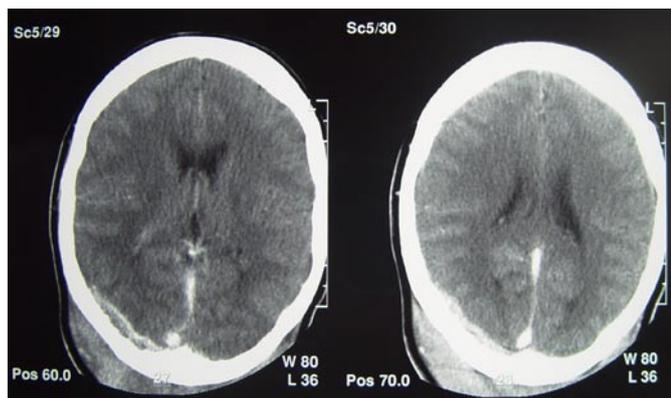


Figura 1 – Tomografia de Crânio Evidenciando Erosão na Região Occipital Direita



Figura 2 – Ressonância Nuclear Magnética com Formação Expansiva de Partes Moles na Região Occipital

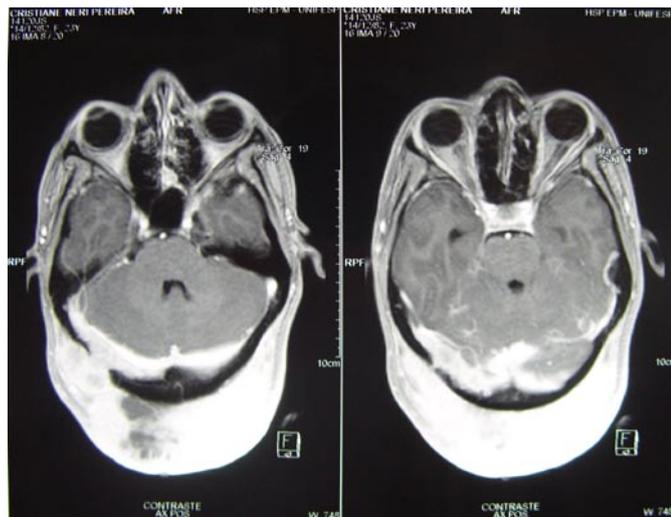


Figura 3 – Ressonância Nuclear Magnética com Extensão do Tumor através de Pertuito Ósseo

A paciente foi internada para elucidação diagnóstica, com adenomegalia cervical posterior bilateral. Realizou-se punção aspirativa com agulha fina (PAAF) da tumoração occipital e de gânglios cervicais, que sugeriram doença de Hodgkin devido coloração à beira leito com visualização de células de Reed-Sternberg. A partir daí iniciado estadiamento: TC cervical que evidenciou acometimento de todas as cadeias infra-hióideas bilaterais (IIA, IIB, III, IV, VA, VB); TC de tórax: timo com dimensões aumentadas, linfonodomegalia hilar à direita e nódulo pulmonar (no lobo superior esquerdo) de 0,9 cm; TC de abdômen revelou esplenomegalia com aumento da massa esplênica para 10,0 x 9,4 cm.

Os exames laboratoriais apontaram anemia hipocrômica microcítica leve (hemoglobina: 9,4 g/dL; hematócrito: 30,4%; VCM = 76,9 fl; HCM: 23,9 pg; ferro sérico: 21 µg/dL; ferritina: 76 µg/L), com leucocitose neutrofílica (leucócitos: 14000; neutrófilos 87%). Demais exames (VHS, DHL, plaquetas, ácido úrico) se encontravam normais.

A exérese de gânglio de região cervical indicou linfoma de Hodgkin clássico com as seguintes características:

- 1) Punção aspirativa prévia, com imuno-histoquímica (paaf07-142 e ih07-469) que estabeleceu diagnóstico de linfoma de Hodgkin;
- 2) Envolvimento parcial do linfonodo pelo linfoma, e
- 3) Padrão morfológico: variante esclerose nodular.

A imuno-histoquímica foi realizada pelo método Streptavidina-biotina complexo/HRP, com pesquisa de antígenos: LCA-PAN-T-PAN-B-CD 15 - CD 30, que resultou em: LCA - negativo nas células neoplásicas PAN-B - negativo nas células neoplásicas, PAN-T - negativo nas células neoplásicas CD 15 - positivo focal CD 30 - positivo, concluindo-se que os achados citológicos associados ao perfil descrito sugeriam o diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Após avaliação da Hematologia indicou-se quimioterapia em serviço especializado.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a incidência da doença de Hodgkin é bimodal, com pico em torno dos 20 anos e a partir dos 55 anos. A apresentação mais comum da doença é linfonodomegalia cervical indolor. Pode haver massa no mediastino anterior, adenomegalia retroperitoneal, esplenomegalia, hepatomegalia e ascite. Febre, sudorese noturna, emagrecimento também podem estar presentes na evolução da doença¹.

O diagnóstico é histopatológico, com a visualização das células de Reed-Sternberg. Os subtipos histológicos são classificados em: 1) doença de Hodgkin clássica, que engloba: a) esclerose nodular: mais prevalente em jovens do sexo feminino; b) celularidade mista: segundo tipo mais comum, grande associação com o vírus Epstein-Barr; c) depleção de linfócitos: raro, agressivo; d) forma rica em linfócitos; e 2) doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos, com predomínio no sexo masculino^{2,3}.

O tratamento depende do estadiamento e do tipo histológico encontrado. Os fatores que indicam pior prognóstico são: sexo masculino, idade superior a 45 anos, estadiamento avançado.

çado da doença (IV), grande massa mediastinal e VHS (velocidade de hemossedimentação) acima de 50 mm/h⁴.

O linfoma de Hodgkin envolvendo o SNC é extremamente raro, respondendo por apenas 0,2% a 0,5% do total de casos em estágio avançado da doença¹. As lesões são mais incidentes na região intra-espinhal do que intracraniana, em que o córtex e as meninges são freqüentemente acometidos. Habitualmente são manifestações tardias, geralmente após quatro anos de evolução e representam fator de mau prognóstico. O mecanismo de acometimento cerebral é através de invasão óssea, envolvimento meníngeo ou disseminação hematogênica, que é a mais comum⁵.

Infelizmente, o tempo de evolução da doença apresentado por essa paciente não pôde ser precisado, pois ela permaneceu assintomática até o aparecimento e subsequente crescimento progressivo da massa na região occipital, o que acarretou em diagnóstico tardio.

Nesse caso, foi relatada invasão do SNC pela calota craniana nas regiões occipital, temporal posterior e parietal direita, com pequena extensão para o lado contralateral na região para-mediana e presença dessa formação no espaço peri-encefálico peri-cerebelar. No entanto, a paciente não apresentou alteração no exame neurológico.

A TC de crânio freqüentemente mostra lesões hipodensas ou hiperdensas em região periventricular, cerebelar e gânglios da base, com ou sem edema perilesional ou efeito de massa. Já no presente caso, a TC crânio não revelou acometimento

de região cerebelar, periventricular e de gânglios da base^{6,7}. Diante do exposto, deve-se ressaltar a importância de uma avaliação clínica e investigação diagnóstica precoce mesmo diante de uma apresentação atípica.

REFERÊNCIAS

01. Atualização Terapêutica. Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 22^a Ed, Artes Médicas Ltda, 2005;842-846.
02. Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 1^a Ed, São Paulo, Editora Roca Ltda, 2006;2085-2090.
03. Musacchio JG, Carvalho Mda G, Morais JC, et al. Detection of free circulating Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with Hodgkin's disease. Sao Paulo Med J, 2006;124:154-157.
04. Sapozink MD, Kaplan HS. Intracranial Hodgkin's disease. A report of 12 cases and review of the literature. Cancer, 1983;52:1301-1307.
05. Scheithauer BW. Cerebral metastasis in Hodgkin's disease. Arch Pathol Lab Med, 1979;103:284-287.
06. Blake PR, Carr DH, Goolden AW. Intracranial Hodgkin's disease. Br J Radiol, 1986;59:414-416.
07. Herrlinger U, Schabet M, Clemens M, et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. Acta Neurol Scand, 1998;97:257-264.

Altos Níveis de HDL Colesterol: Proteção ou Risco Cardiovascular? Relato de Caso

High Levels of HDL Cholesterol: Protection or Cardiovascular Risk? Case Report

Rodrigo Toshiharu Fujisawa¹, Alexandre Eduardo Franzin Vieira², Renato Massashi Fujisawa³

*Recebido do Centro de Ciências Médicas e Biológicas (CCMB) da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Sorocaba, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Níveis de HDL colesterol (HDLc) comumente fazem parte da rotina de exames solicitados para investigação de risco cardiovascular. O conhecimento médico e popular atribui ao HDLc propriedades benéficas, isto é, associado à diminuição de eventos mórbidos, cardiovasculares e isquêmicos. Estudos mostram que nem sempre essa associação é verdadeira e atribui por vezes um aumento no risco cardiovascular associado ao HDLc. O objetivo deste estudo foi refletir sobre essas associações positivas e negativas envolvendo o HDLc.

RELATO DO CASO: Paciente com 49 anos compareceu para consulta de prevenção de câncer de próstata e realização de exames de rotina para avaliação cardiovascular e renal. Os exames laboratoriais referentes ao seu perfil lipídico mostravam: HDLc: 132 = mg/dL; LDL colesterol = 33,6 mg/dL; 2ª dosagem = HDLc = 127 mg/dL; LDL colesterol = 52 mg/dL; colesterol total = 196 mg/dL.

CONCLUSÃO: Estudos ainda não estabeleceram os benefícios e riscos envolvendo as HDL. É preciso cautela ao avaliar apenas os níveis de HDL e seu prognóstico, portanto faz-se necessário um seguimento mais detalhado do paciente, pois é de rotina para o clínico a abordagem inicial destes pacientes.

Descritores: Doenças Cardiovasculares, Lipoproteínas HDL, Risco.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: HDL cholesterol levels are commonly included in routine exams for evaluation of cardiovascular risk. The medical and common knowledge attributes beneficial properties for HDL cholesterol, that is, associated with low occurrence of morbid cardiovascular and ischemic events. Currently, studies show that not always this association is true and sometimes attributes an increase in cardiovascular risk associated with HDL cholesterol. The objective of this report was to make a reflection on this positive and negative association involving the HDL cholesterol.

CASE REPORT: A forty-nine-year-old patient comes for prostate cancer prevention and realization of routine exams for cardiovascular and kidney evaluation. Laboratory exams concerning his lipid profile showed: HDL cholesterol = 132 mg/dL; LDL cholesterol = 33.6 mg/dL; 2nd dosage: HDL cholesterol = 127 mg/dL; LDL cholesterol = 52 mg/dL; total cholesterol = 196 mg/dL.

CONCLUSION: Studies still haven't established the benefits and risks involving HDL. Caution is necessary when evaluating only the HDL levels and its prognosis and a more detailed follow up is necessary because it's routine for physicians, an initial approach of these patients.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Lipoproteins HDL, Risk

INTRODUÇÃO

Há muito se tem veiculado que níveis altos de HDL colesterol (HDLc), popularmente conhecido como o “bom colesterol”, é benéfico na prevenção de eventos mórbidos tais como, aterosclerose, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo no miocárdio (IAM). Inúmeros tratamentos e condutas médicas visam entre outros meios, promover o aumento dos níveis de HDLc em pacientes que possuem níveis abaixo de 40 mg/dL associados à altos níveis de LDL colesterol^{1,2}.

É preconizado que em pacientes com quadro dislipidêmico, o risco cardiovascular aumenta significativamente e as metas para prevenção de eventos cardíacos seriam, dentre outras, aumentar os níveis de HDLc. Portanto, já está consagrado na literatura e conhecimento médico de que níveis de HDLc estão inversamente associados à ocorrência de eventos cardiovasculares e isquêmicos².

Por outro lado, cada vez mais estudos mostram que nem

1. Médico Clínico Geral do Serviço de Saúde do Município de Osasco.
2. Médico Endocrinologista, Professor do Departamento de Medicina do Centro de Ciências Médicas e Biológicas (CCMB) da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).
3. Graduando (6º Ano) do Curso de Medicina da PUC-SP.

Apresentado em 14 de maio de 2008

Aceito para publicação em 15 de outubro de 2008

Endereço para correspondência
Dr. Rodrigo Toshiharu Fujisawa
Rua Clotilde Galesi, 364 – Bela Vista
06083-090 Osasco, SP.
Fone: (11) 3682-6695
E-mail: rodrigofujisawa@gmail.com

sempre esta associação é válida e chegam a questionar tal associação em situações particulares.

O objetivo deste estudo foi refletir sobre estas associações, positivas e negativas envolvendo o HDLc a partir de um caso clínico infrequente no que tange a níveis de lipídeos sanguíneos.

RELATO DO CASO

Paciente de 49 anos, branco, casado, 68 kg, 168 cm, índice de massa corpórea (IMC) = 24 kg/m². Procurou o serviço de saúde para realização de prevenção de câncer de próstata e exames de rotina para avaliações cardiovascular e renal. Não foram observados achados especiais à história clínica ou exames laboratoriais específicos. Tabagista há aproximadamente 20 anos (1 maço/dia). Consumo moderado de fermentados aos finais de semana. A mãe era portadora de dislipidemia e o pai, com provável IAM. Ao exame físico não havia particularidades à inspeção, ausculta cardíaca ou respiratória. Pressão arterial (PA) 120 x 80 mmHg, frequência cardíaca (FC) 80 bpm. A palpação do abdômen não mostrava particularidades. Os exames laboratoriais mostravam HDL colesterol: 132 mg/dL; LDL colesterol: 33,6 mg/dL l; VLDL colesterol: 20 mg/dL; colesterol total de 186 mg/dL. Na segunda dosagem: HDL colesterol: 127 mg/dL; LDL colesterol: 52 mg/dL; VLDL colesterol: 17 mg/dL; colesterol total: 196 mg/dL; triglicérides: 85 mg/dL.

DISCUSSÃO

Está bem documentado que altas concentrações sanguíneas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e baixas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL), constituem fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica^{1,2}. Portanto, atenção cada vez maior é voltada para o manuseio destes fatores. Estudos tentam abordar a temática sob vários aspectos envolvendo as lipoproteínas, sua constituição, seu metabolismo e catabolismo, suas ações, seus papéis na doença aterosclerótica, medidas que possam visar seu aumento, no caso das HDL e na sua diminuição no caso das LDL.

Grandes estudos epidemiológicos tentaram estabelecer o valor das associações envolvendo níveis de lipoproteínas com o risco de doença aterosclerótica e muitos demonstraram a relação inversa entre níveis sanguíneos de HDL e risco de doença aterosclerótica^{1,2}. Estudos recentes de intervenção terapêutica em pacientes hiperlipidêmicos com baixas concentrações de HDL demonstraram também esta relação inversa, ou seja, houve diminuição da mortalidade e risco de eventos coronarianos, podendo inclusive verificar regressão das lesões ateroscleróticas².

O caso apresentado mostrou um paciente com níveis considerados ótimos para os lipídeos sanguíneos e que a primeira vista seria considerado um bom perfil lipídico, ilustrando o que é comumente estabelecido na prática médica, de que altos níveis de HDLc constituem fator protetor contra eventos cardiovascular e isquêmico.

Isso se deve em parte às boas propriedades do HDLc quais sejam, atuar no transporte reverso do colesterol, ou seja, da parede das artérias para o fígado, atuando assim diretamente na formação da placa de ateroma. Atua como anti-inflamatório na parede das artérias, descrito por Navab e col.³ em que monócitos são atraídos nas culturas de células das paredes arteriais em resposta ao LDL, antes e após o HDL ser adicionado. Esta atração se deve ao fato da produção de *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1), pelas paredes arteriais em resposta ao LDL. Foi observado que as HDLc promoveram diminuição desta proteína, diminuindo conseqüentemente a atividade pró-inflamatória dos monócitos na parede das artérias³. Observaram-se também propriedades anticoagulantes e de antiagregação plaquetárias pela inibição de fator X e secreção de plasminogênio tecidual (Tpa)^{2,3}. Recentemente observou-se um novo papel protetor das HDL, incidindo desta vez sobre as células endoteliais das paredes vasculares. Acredita-se que a lesão e a disfunção endotelial são marcos iniciais dos fenômenos trombóticos. Uma vez lesadas; essas células devem se regenerar ou serem substituídas, e isso ocorre por meio de células que sofrem divisões ao redor. As células endoteliais progenitoras dão origem a novas células endoteliais, mantendo assim a integridade da arquitetura vascular. Estudos recentes mostraram que as HDL estão diretamente relacionadas com o número de células endoteliais progenitoras⁴.

Fatores ambientais como dieta, obesidade e exercícios, assim como fatores genéticos e ligados ao sexo também exercem influência nos níveis séricos de HDLc.

Demonstrações de que altos níveis séricos de HDL podem ser prejudiciais vem ganhando destaque. Foram demonstradas propriedades pró-inflamatórias das partículas de HDL. Foi observado que as HDL podem tanto possuir propriedades antiaterogênicas como proaterogênicas. Um dos estímulos para esta dupla face estaria em um cenário onde coexistisse inflamação sistêmica, desta forma condições como infecções, estresse cirúrgico, doença arterial coronariana, diabetes mellitus, entre outras situações, que poderiam levar à perda da função benéfica das partículas de HDL, transformando-as em agente proaterogênico e pró-inflamatório das paredes das artérias⁵. Além disso, demonstrou-se que altos níveis de HDLc e o tamanho das partículas de HDL podem estar envolvidos com risco cardiovascular aumentado⁶. O mecanismo para este achado permanece ainda incerto.

O consumo de álcool, particularmente em alcoólatras, incrementa as taxas de HDLc e enzimas hepáticas, no entanto em tais populações não foi observado o mesmo efeito protetor do HDLc para eventos cardiovasculares. Nesta população o transporte reverso do colesterol não se mostrou tão eficiente⁷. Adicionalmente, algumas terapêuticas que visam o incremento nos níveis de HDLc como o torcetrapib, um inibidor da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), aumentou o risco de eventos cardiovasculares e óbitos por qualquer causa, a despeito dos aumentos de HDL e diminuição das LDL⁸. Os mecanismos para tal desfecho não foram elucidados.

O caso motivador desta discussão estabelece um perfil lipídico diferenciado da maioria da população com altos níveis de HDLc, e baixos níveis de LDL e triglicérides. Na história clínica tem-se um fato a ser considerado, que é a ingestão alcoólica periódica, que como devidamente documentado eleva os níveis das HDL, além de fatores de risco como a história familiar de dislipidemia e tabagismo. O presente caso, portanto abre a oportunidade de uma reflexão, uma análise mais cuidadosa frente a um perfil lipídico diferenciado; e, neste caso, a análise mais ampla destas questões envolvendo mecanismos de proteção e lesão celular deve ser levantada para melhor seguimento deste paciente no que tange a orientações e investigações.

CONCLUSÃO

Estudos ainda não estabeleceram de maneira precisa os benefícios e riscos envolvendo as HDL. A análise simples de que níveis de HDL estão associados a menores riscos de doença cardiovascular e trombótica nem sempre é precisa, portanto deve-se ter cautela ao afirmar seu bom prognóstico. Os níveis de HDL devem ser vistos de maneira global em um paciente: seus níveis, a qualidade destas lipoproteínas, bem como a atuação cruzada entre mecanismos bioquímicos que podem se relacionar à agressão ou proteção endotelial e sua relação com o estilo de vida do paciente, tal seguimento se faz necessário, já que muitas vezes o clínico é o primeiro a fazer a abordagem destes pacientes.

REFERÊNCIAS

01. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary heart disease - the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*, 1988;4:(SupplA):5A-10A.
02. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*, 1992;70:733-737.
03. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, et al. Normal high-density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res*, 2000;41:1495-1508.
04. Pu DR, Liu L. HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: a novel anti-atherogenic property of HDL. *Med Hypotheses*, 2008;70:338-342.
05. Ansell BJ. The two faces of the 'good cholesterol'. *Cleve Clin J Med*, 2007;74:697-700, 703-705.
06. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:634-642.
07. Salonen JT. Liver damage and protective effect of high density lipoprotein cholesterol. *BMJ*, 2003;327:1082-1083.
08. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122

Aneurisma Volumoso da Artéria Pulmonar em Paciente Portador de Doença de Behçet. Relato de Caso*

Huge Aneurism of the Pulmonary Artery in Patient with Behçet's Disease. Case Report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto¹, Samira Assuf¹, Guilherme Loures Penna², Maria Ribeiro Santos Morard³

*Recebido do Hospital de Ipanema (Ministério da Saúde) e Beneficência Portuguesa. Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A doença de Behçet caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas, história de úlceras orais, observação de patergia, envolvimento ocular do tipo uveíte e alterações vasculares. Constitui-se em afecção rara no nosso meio, inscrevendo-se no capítulo das vasculites sistêmicas primárias.

RELATO DO CASO: Descrição de manifestação vascular pulmonar incomum, caracterizada pelo desenvolvimento de volumoso aneurisma na circulação arterial pulmonar em paciente com doença de Behçet.

CONCLUSÃO: A presença de aneurisma da artéria pulmonar é manifestação rara, porém observada na doença em questão.

Descritores: Aneurisma da artéria pulmonar, Doença de Behçet, Vasculite.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Behçet's disease is a rare affection characterized by skin lesions, history of aftous ulcers, pathergy, ocular involvement like uveitis, as well as venous and arterial compromise.

CASE REPORT: A patient with various systemic manifestations of Behçet's disease, including a huge aneurysm in the left pulmonary artery.

CONCLUSION: The appearance of this unusual vascular alteration is considered a rare manifestation of Behçet's disease.

Keywords: Behçet's disease, Pulmonary artery aneurism, Vasculitis.

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet é um distúrbio multissistêmico de natureza inflamatória, caracterizada por úlceras orais e genitais recorrente e envolvimento ocular. Os critérios diagnósticos internacionais da doença são: ulceração oral recorrente e mais dois dos seguintes: ulceração genital recorrente, lesões oculares, lesões cutâneas e patergia¹.

Aftas orais de repetição constituem condição básica para o diagnóstico. A síndrome afeta pacientes jovens de ambos os sexos, costuma ser mais intensa no sexo masculino e não afeta indivíduos negros. Existe prevalência geográfica maior na região mediterrânea, oriente médio e Japão, porém pode ocorrer em todas as regiões do mundo. A etiologia e a patogênese da entidade são desconhecidas. Vasculite do tipo leucocitoclástica com tendência à formação de trombose venosa constitui a principal lesão patológica. Auto-anticorpos circulantes para células das membranas mucosas orais do ser humano é encontrado em quase 50% dos casos; nas áreas endêmicas mencionadas existe associação com aloantígeno HLA-B5 (B51), e aproximadamente 1:10 pacientes têm um parente afetado².

O caráter multissistêmico da doença é realçado pela eventual ocorrência de manifestações neurológicas (neuro-Behçet) em 5% a 10% dos casos, principalmente sob forma cerebral parenquimatosa e meníngea, como por exemplo, quadros de demência, meningoencefalite e síndrome de tronco cerebral. Manifestações abdominais do tipo enterocolite com úlceras mucosas, principalmente ao nível da mucosa ileocecal muito similares às alterações da doença de Crohn ocorrem em 3% a 26% dos pacientes³. Trombose de veia porta e das veias supra-hepáticas desencadeando o aparecimento de síndrome de Budd-Chiari clássica, são às vezes encontradas. Lesões vasculares arteriais e venosas são freqüentes e acarretam o aparecimento de aneurismas arteriais, trombozes arteriais e venosas e tromboflebitis, todos eventos de origem inflamatória. A histopatologia das regiões envolvidas apresenta quadro relativamente monótono, com presença de edema e infiltrado celular mononuclear. O envolvimento pulmonar revela em geral vasculite necrotizante primariamente linfocítica, afetando capilares, veias e artérias de todos os tamanhos. As manifestações clínico-patológicas incluem aneurismas arteriais pulmonares, trombozes das artérias e veias e infarto pulmonar; e, em 5% dos casos, um quadro de infiltrados pulmonares associados com dispnéia, hemoptise, tosse e dor torácica. As vasculites pulmonares não associadas com ANCA são, além da doença

1. Internista do Hospital de Ipanema
2. Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
3. Especialista em Cirurgia Torácica.

Apresentado em 09 de agosto de 2008

Aceito para publicação em 15 de outubro de 2008

Endereço para correspondência:
Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto
Rua Bambina, 56/203 Botafogo.
22251-050 Rio de Janeiro, RJ.
Fone: (21) 2286-1043 – Fax: (21) 2266-3673
E-mail: guipenna@terra.com.br

de Behçet, a arterite de Takayasu e a granulomatose sarcóide necrotizante. A síndrome de Hughes-Stovin⁴, originalmente descrita em 1959, é interpretada atualmente como um tipo idiopático de vasculite, podendo acarretar trombose da artéria pulmonar com formação de aneurisma, bem como trombose de veia cava e de veias cerebrais; e, acredita-se ser uma variante da síndrome de Behçet. Em ambas as situações são freqüentes a coexistência de flebite sistêmica, um aspecto diferencial importante com outras vasculites pulmonares.

O envolvimento cutâneo pode também se exteriorizar sob forma de foliculite, erupção cutânea acneiforme, eritema nodoso e, menos comumente, vasculite. Eritema multiforme e úlceras perianais em pacientes jovens, estas últimas podem ocorrer, precedendo o aparecimento de ulcerações genitais. Doença ocular é freqüente na abertura clínica da doença, mas pode também se desenvolver nos primeiros anos da sua evolução. Pan-uveíte cicatricial bilateral é a manifestação mais temível da doença, pois pode evoluir rapidamente para cegueira; irite, uveíte posterior, oclusão de vasos da retina, neurite óptica e hipopion decorrente de uveíte são manifestações também observadas. Mesmo com envolvimento mono-ocular inicial, ambos os olhos tendem a serem envolvidos em 90% dos casos ao final de dois anos.

Manifestações como febre, mal-estar e perda de peso, também são observadas.

Os achados laboratoriais são inespecíficos, principalmente leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa.



Figura 1 – Eritema Nodoso em Paciente Portador de Doença de Behçet

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, brasileiro, 22 anos, com diagnóstico clínico de doença de Behçet, caracterizada pela presença de eritema nodoso nos membros inferiores (Figura 1), exantema acneiforme e uveíte, quadro este evoluindo há pelo menos três anos. Havia relato de ulcerações orais recorrentes e flebites nos membros inferiores, bem como teste de patergia positiva foi obtida na internação inicial no serviço de clínica médica do hospital de Ipanema.

A radiografia de tórax convencional demonstrava imagem de massa pulmonar sugestiva de origem vascular, projetada no hilo esquerdo e indissociável do contorno da artéria pulmonar (Figura 2). O paciente foi transferido para o serviço de cirurgia torácica do hospital Beneficência Portuguesa para investigação mais detalhada. A tomografia computadorizada do tórax revelou aspecto idêntico ao da radiografia convencional, ocorrendo sua opacificação com a administração, por via venosa, do contraste radio-iodado. A arteriografia pulmonar demonstrou com nitidez ser a massa em questão um aneurisma segmentar da artéria pulmonar esquerda. A cineangiocardiorrafia demonstrou patência da circulação coronária e a cineangiografia pulmonar revelou de modo adequado a dinâmica de enchimento do aneurisma. A angiografia dos vasos da base foi interpretada como normal e a flebografia das estruturas venosas dos membros inferiores, realizada mediante punção de veia femoral revelou trombose extensa no segmento fêmoro-iliaco com formação de circulação colateral. Os exames laboratoriais de rotina e os testes imunológicos não evidenciaram anormalidades significativas.

O paciente foi submetido à toracotomia exploradora esquerda através de acesso pôstero-lateral esquerdo. No segmento apical do lobo inferior havia grande massa vascular pulsátil, havendo



Figura 2 – Radiografia de Tórax Demonstrando Massa Pulmonar Sugestiva de Origem Vascular, Projetada no Hilo Esquerdo e Indissociável do Contorno da Artéria Pulmonar.

sua rotura incidental para o segmento brônquico em correspondência durante a dissecação do ramo arterial para o ramo segmentar S₆ da artéria pulmonar, onde se localizava o referido aneurisma (Figura 3), complicação que obrigou o cirurgião a realizar uma pneumonectomia esquerda de emergência. O estudo histopatológico da peça cirúrgica demonstrou a presença de volumoso trombo no interior do aneurisma e o estudo histopatológico confirmou a existência de aneurisma da artéria pulmonar com intenso infiltrado inflamatório crônico na sua adventícia, englobando pequenos vasos a esse nível que se mostravam dilatados. A parede da artéria pulmonar não comprometida pelo aneurisma era morfológicamente normal.

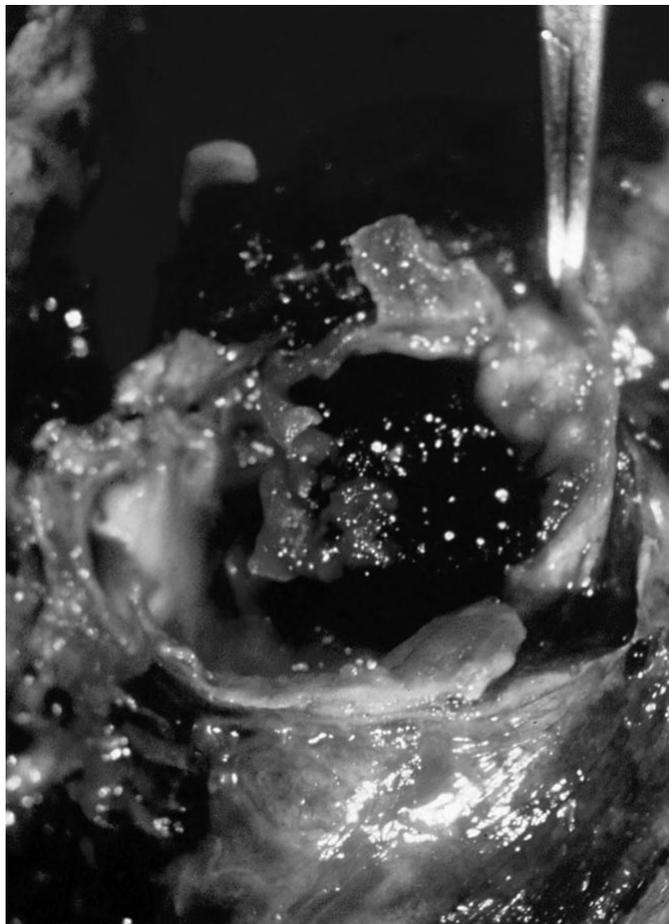


Figura 3 – Colo do Aneurisma da Artéria Pulmonar.

DISCUSSÃO

A causa mais comum de aneurisma da artéria pulmonar é a doença cardíaca congênita⁵, como, por exemplo, estenose valvular pulmonar e ducto arterial patente. Dentre as causas incomuns dignas de menção são lesão idiopática, aterosclerose, sífilis, infecção (aneurisma micótico), trauma, trauma cirúrgico ou induzido por cateterização da artéria pulmonar (falsos aneurismas), fistula arteriovenosa, síndrome de Hughes-Stovin e as síndromes de Ehlers-Danlos e Marfan, ambas doenças hereditárias do tecido conjuntivo e com perfil particular de manifestações não superponíveis no presente caso. A esse amplo grupo etiológico, se agrega a doença de Behçet. Existe uma variante da doença de Behçet chamada síndrome de

Magic (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage), que consiste na coexistência de manifestações de policondrite recidivante e de doença de Behçet no mesmo paciente, relatada pela primeira vez em 1985 por Firestein e col.⁶ numa série de cinco casos, com sugestão de um mecanismo patogênico comum. As alterações vasculares na doença de Behçet englobam manifestações venosas e arteriais, as primeiras incluindo tromboflebitas, tromboes agudas e crônicas no sistema venoso profundo das pernas e do sistema venoso cava inferior e superior, e as últimas pseudoaneurismas das artérias de médio e grande calibre, oclusões e estenoses de leitos arteriais distais e aneurismas⁷. Essas alterações vasculares são reconhecíveis por cirurgia, angiografia convencional, tomografia computadorizada com realce por contraste e angiografia por ressonância nuclear magnética. Em recente estudo coreano⁸ mais de 50% dos pacientes com doença de Behçet, acompanhados por período superior a 4 anos apresentavam-se com alterações vasculares. O teste de patergia que consiste no aparecimento de lesão pustular cutânea, 24 a 48 horas após punção subcutânea estéril, é muito comum e considerada altamente específica para a entidade. O paciente em questão está em acompanhamento e apresenta-se assintomático, exceto pela presença atual de manifestações oculares. Os demais elementos apresentados no exame clínico permitiram a confirmação plena do diagnóstico de doença de Behçet.

AGRADECIMENTO

Os autores manifestam seu profundo agradecimento ao Dr. Jessé Teixeira Filho, cirurgião torácico já falecido, do hospital Beneficência Portuguesa, Rio de Janeiro, que participou ativamente no processo de diagnóstico e tratamento deste paciente.

REFERÊNCIAS

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, 1990;335:1078-1080.
2. Haralampos M, Moutsopoulos. Behçet's Syndrome. In: Fauci AS. *Harrison's Rheumatology*. McGraw-Hill, 2006;183-184.
3. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med*, 1999;341:1284-1291.
4. Hughes JP, Stovin PG. Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. *Br J Dis Chest*, 1959;53:19-27.
5. Reid JM, Stevenson JG. Aneurysm of the pulmonary artery; report of a case diagnosed by angiocardiology and explored surgically. *Dis Chest*, 1959;36:104-107.
6. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polycondritis and Behçet's disease. *Am J Med*, 1985;79:65-72.
7. Neves FS, Gonçalves DP, Lage LV, et al. Síndrome de Behçet e policondrite recidivante: síndrome MAGIC. *Rev Bras Reumatol*, 2006;46:157-160.
8. Ko GY, Byun JY, Choi BG, et al. The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT findings. *Br J Radiol*, 2000;73:1270-1274.