

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo  
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa  
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Momburu Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima  
Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada 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



E-mail para o envio de artigos: [revista@sbcm.org.br](mailto:revista@sbcm.org.br)

## Sumário

### EDITORIAL

71

#### Medicina contemporânea: uma abordagem crítica

*Contemporary Medicine: critical approach*

Dr. Wilson Luiz Sanvito

### ARTIGOS ORIGINAIS

74

#### Caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Caxias, MA

*Clinic-epidemiologist characterization of the patients diagnosed with hanseniasis in the city of Caxias, MA*

Lailton de Sousa Lima, Fernanda Ramyza de Sousa Jadão, Raimundo Nonato Martins Fonseca, George Ferreira Silva Junior, Rafael Correia Barros Neto

84

#### Doença de Chagas associada a doenças crônicas em pacientes assistidos em ambulatório de hospital universitário

*Chagas' disease associated with chronic infirmities in outpatients followed in a university hospital*

Maria Elena Guariento, Fernando Canola Alliegro, Eros Antonio de Almeida

89

#### Comparação de função cognitiva e depressão em pacientes hipotireóides subclínicos com eutireóides e hipotireóides em tratamento, acima de 65 anos

*Comparison of cognitive function and depression among patients over 65 years in subclinical hypothyroidism, euthyroidism and hypothyroidism in treatment.*

Manuhela Cintra de Freitas, Alessandro Gonçalves Campolina, Ricardo Luis Ribeiro, Fábio Takashi Kitadai

95

#### Risco para quedas em idosos da comunidade: relação entre tendência referida e susceptibilidade para quedas com o uso do teste clínico de interação sensorial e equilíbrio

*Risk for falls in community: dwelling elderly - relation of the trend related with clinical test of sensory interaction and balance*

Bianca Nogueira do Nascimento, Bruna Valdês Duarte, Dhoulgas Galvão Antonini, Sheila de Melo Borges

100

#### Ação do lisinopril e do losartan na função endotelial após infarto agudo do miocárdio. Estudo experimental em ratos

*Action of lisinopril and losartan in endothelial function after acute myocardial infarction. Experimental study in rats.*

Michiko Regina Ozaki, Eros Antonio de Almeida

### MEDICINA DE URGÊNCIA

104

#### Diagnóstico da monoartrite aguda na emergência

*Diagnosis of acute monoarthritis in emergency*

Rafael Santos Gomes, Daniel Brito de Araújo, Uri Adrian Prync Flato

111

#### Antagonista de opioides para o tratamento do prurido associado à colestase. Relato de caso

*Opiate antagonist therapy for the cholestasis pruritus. Case report*

Claudia Figueiredo Mello, Bil Randerson Bassetti, Helio Penna Guimarães

### ARTIGOS DE REVISÃO

114

#### Avaliação pulmonar e prevenção das complicações respiratórias perioperatórias

*Pulmonary evaluation and prevention of perioperative respiratory complications*

Denise Rossato Silva, Pierângelo Tadeu Baglio, Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Saldanha Menna Barreto

124

#### História natural da hepatite B crônica

*Natural history of chronic hepatitis B*

Thieme de Souza Oliveira Nunes, Celina Lacet

132

#### Nódulo pulmonar solitário

*Solitary pulmonary nodule*

Denise Rossato Silva, Pierângelo Tadeu Baglio, Marcelo Basso Gazzana

### RELATOS DE CASOS

140

#### Sinusite complicada ou algo mais? Relato de caso

*Complicated sinusitis or something else? Case report.*

Ana Christina Vellozo Caluza, Endrigo Emanuel Giordani, Hélio Penna Guimarães, Renato Delascio Lopes, Antônio Carlos Lopes

144

#### Diagnóstico de hipertireoidismo após hipotireoidismo primário. Relato de caso

*Diagnosis of hyperthyroidism after hypothyroidism. Case report*

Pablino Duarte Paredes, Mayara Peres Barbosa, Larissa Pires Silveira, Mônica Barros Costa

146

#### Trombose venosa profunda dos membros superiores e adenocarcinoma brônquico. Relato de caso

*Venous thrombosis of the upper limbs and adenocarcinoma bronchogenic. Case report*

Izabela Mourão de Azevedo

150

**10º CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICA MÉDICA**  
NORMAS PARA O ENVIO DE TEMAS LIVRES

# Medicina contemporânea: uma abordagem crítica

## *Contemporary Medicine: critical approach*

### INTRODUÇÃO

Em 1994 eu publiquei um livro com o instigante título “A Medicina Tem Cura?”, com o objetivo de fazer uma abordagem crítica da Medicina contemporânea. Relendo o livro, 14 anos depois, eu subscrevo praticamente tudo o que consta lá, naturalmente fazendo acréscimos de outros dados. O tema representa um desafio gigantesco, mas correndo o risco de algumas simplificações, vale a pena revisá-lo.

### Avanços da Medicina

Nós sabemos que a Medicina nos seus primórdios foi, sobretudo, mágica e sacerdotal. Os conceitos das práticas médicas primitivas foram, por meio de um processo de decantação, sendo assimilados e modificados pelas culturas subsequentes. Ainda hoje os curandeiros, feiticeros e charlatães gozam de grande aceitação popular e, com frequência, obtêm mais sucesso junto aos pacientes do que a Medicina científica. Às vezes funciona melhor uma pajelança do que um anti-inflamatório de última geração.

A Medicina ingressou na era científica no século XIX e nos últimos 50 anos fez mais progressos que em todos os séculos precedentes. Os avanços científicos-tecnológicos contribuíram para aprimorar o diagnóstico e o tratamento das doenças, bem como vêm proporcionando novos enfoques da Medicina.

A tecnologia médica tornou o homem transparente mediante o estudo de imagens do seu interior e ainda permitiu a sondagem do homem pelo avesso, por meio de procedimentos endoscópicos com microcâmeras. O que antigamente eram apenas técnicas diagnósticas vem se tornando procedimentos terapêuticos (radiologia intervencionista, cirurgias laparoscópicas etc.). As contribuições das biotecnologias vêm ampliando o espectro da assim chamada Medicina molecular. De sorte que no início do terceiro milênio nós temos uma ciência que substitui um órgão doente por um sadio, que manipula genes, que nos proporciona a cura de alguns tipos de câncer e a esperança de uma vacina contra a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), que nos acena com os primórdios de uma medicina regenerativa de tecidos com o manuseio de células-tronco embrionárias. Bisturi robô, terapia gênica, implantes de próteses artificiais, procedimentos diagnósticos preditivos, fármacos inteligentes etc., para onde caminha a Medicina? Entretanto é preciso ter os pés no chão e encarar a prática médica e os seus avanços com muita prudência e espírito crítico.

### REVOLUÇÕES CIENTÍFICAS

Três revoluções transformaram a face do mundo no século XX: 1) a manipulação do átomo (energia atômica); 2) a manipulação do gene (engenharia genética); 3) a manipulação da informação (informática). Essas revoluções, com seus desdobramentos (física quântica, biotecnologias, bioinformática etc.), vêm acelerando o conhecimento científico de modo exponencial. De sorte que uma empresa americana – *World Future Society* – fez um estudo em 1999 que concluiu com uma afirmação e uma previsão. Primeiro: o conhecimento cien-

tífico dobrava a cada três anos (afirmação) e dentro de 15 anos deverá dobrar a cada 80 dias (previsão). Esses dados nos deslumbram e nos assustam ao mesmo tempo, porque a quantidade de informação é tão grande, num curto espaço de tempo, que não permite uma reflexão crítica sobre a mesma. É a babelização do conhecimento. Isso já está acontecendo e a maioria das pessoas põe o cérebro no piloto automático e se comporta como se fosse um robô.

Outra consequência desse fenômeno é a segmentação do conhecimento, através da pulverização e hierarquização das ciências, que redundou na área médica na formação do superespecialista. São seres que perdem a dimensão humana da prática médica e perdem a capacidade integrativa do raciocínio. Em resumo, o superespecialista é micro-cultíssimo e macroignorante.

### TIPOS DE MÉDICOS

Os avanços da Medicina vêm provocando uma mudança no perfil dos médicos e nos tempos que correm podemos identificar três tipos de médicos, segundo o seu comportamento na relação com o paciente. O *médico-humano* ouve e examina atentamente o paciente e é, sobretudo, seu amigo e conselheiro. Estabelece-se, dessa maneira, uma importante relação médico-paciente, etapa fundamental para o tratamento, ao promover uma descontração do paciente e no próprio ambiente familiar, com o consequente restabelecimento do equilíbrio psicológico. Esta espécie em extinção, que é o médico de família, deveria constituir o alicerce do edifício médico (a porta de entrada do sistema de saúde). Cabe a ele o primeiro atendimento e tratamento do paciente e, desde que necessário, o encaminhamento ao especialista. Também o especialista deve estabelecer uma boa relação com o paciente e não apenas encará-lo como um repositório de sinais e sintomas. O médico humano vem cedendo lugar ao *médico-sábio*, uma espécie de central de dados, aonde o paciente chega e parte, em seguida, munido de uma receita. Este tipo de médico, quanto mais “competente”, tanto mais inacessível e silencioso. Diante deste profissional, o paciente [muitas vezes] hesita em confiar suas angústias e temores e fala apenas, timidamente, de seus padecimentos físicos. No presente temos o *médico-tecnocrônico*, que lida o tempo todo com técnicas requintadas e exames sofisticados. Este tipo de médico costuma exercer uma Medicina (?) interpondo entre ele e o paciente um complexo de aparelhos, atitude que veio dar o golpe mortal na relação médico-paciente.

O médico-humano exerce uma Medicina mais de doentes do que de doenças. O médico-sábio exerce uma Medicina cada vez mais de doenças e menos de doentes. Para o médico-tecnocrônico o futuro do doente já não se encontra mais nas mãos do médico, mas sim da tecnologia. A estes médicos, podemos acrescentar num futuro [já quase presente] a figura do *médico-digital*, onde a prática médica na sociedade informatizada seria num futuro toda ligada à rede. É o objetivo da Medicina Baseada em Evidências (MBE), com um terminal de computador ligado na rede. Ali seriam consultadas as metanálises, ensaios clínicos aleatórios, artigos de revisão, editoriais, *guidelines*, consensos etc. Para os aficcionados da MBE, a Medicina

fora desses parâmetros é o caos. Eles são adeptos da estatística, que vem se tornando uma espécie de ópio dos médicos. Este é um assunto polêmico que merece debates. Pode-se até dizer que muitos doentes morrem de doenças, alguns morrem de médicos e a maioria morre de estatísticas. De sorte que o uso dessas camisas de força nem sempre é o melhor caminho. A estatística, quando bem utilizada, é uma ferramenta preciosa. Mas a estatística, como qualquer outra tecnologia, tende a ser superestimada, tende a sair do controle e ocupar espaços onde só pode causar estragos. Às vezes, mais do que um caso de “excesso de informação”, trata-se de “insignificância da informação”, que tem o efeito de colocar toda informação no mesmo nível.

## MODELOS MÉDICOS

Os gregos atribuíam duas filhas a Asclépio: Panacea, que tudo curava (Medicina curativa) e Hygeia, que protegia da doença (Medicina preventiva). Num enfoque abrangente, seguindo esta linha de raciocínio, a prática médica contemporânea pode ser desdobrada em várias formas, conforme exposto adiante.

Quando falamos de *Medicina preventiva*, logo nos vem à mente as vacinas com a erradicação da varíola, poliomielite, difteria etc., ou então a diminuição da incidência de sarampo, coqueluche, certos tipos de hepatite. Mas também outras medidas preventivas podem evitar muitas doenças infecciosas, como é o caso do tratamento da água, fiscalização sanitária dos alimentos, saneamento básico. Há mesmo uma interface entre a Medicina preventiva e a curativa, quando o tratamento da hipertensão arterial ou do diabetes *mellitus* objetiva evitar doenças cardiovasculares, renais ou cegueira. Também medidas de segurança, preconizadas pela Medicina do Trabalho, atuam no sentido preventivo.

A *Medicina curativa*, que é o modelo privilegiado nas escolas médicas, atua no sentido de restaurar o estado de saúde do indivíduo. Diz um ditado chinês: “A Medicina só pode curar as doenças que têm cura”. Logo o ato médico não pode se esgotar neste tipo de prática. A *Medicina paliativa* objetiva cuidar, até mesmo, dos pacientes desenganados ou portadores de doenças sem tratamento efetivo, no sentido de aliviar o seu sofrimento, de ampará-los na dor física e emocional e de acompanhá-los até o momento derradeiro. É uma espécie de Medicina piedosa, que deve ser feita com bons sentimentos e menos tecnologia.

A *Medicina de manutenção* é aquela que procura manter o paciente bem, controlado por medicamentos ou outros procedimentos; é a chamada “saúde terapêutica” que o médico pode proporcionar ao epilético, ao hipertenso, ao asmático. A *Medicina de reabilitação* visa recuperar o paciente que sofreu uma doença ou um traumatismo, ou procura atuar no sentido de minimizar as sequelas dessas condições, objetivando a reinserção familiar, social e, até, profissional do indivíduo.

Nas últimas décadas novos modelos médicos surgiram, mudando a face da Medicina. É o caso da *Medicina previsiva e preditiva*. A previsiva, ou pré-clínica, consiste em fazer o diagnóstico [com precisão] de uma doença antes da emergência de seus sinais e sintomas. O diagnóstico, em muitos casos, pode ser feito na vida intra-uterina através de determinados exames (amniocentese, biópsia do vilos corial, métodos citogenéticos). Alguns exemplos clássicos: síndrome de Down, coréia de Huntington. Este tipo de Medicina pode ocasionar alguns desdobramentos éticos: provocar ou não o aborto na síndrome de Down nos países em que este é permitido por lei; indicar ou não, nos casos de risco, os exames para o diagnóstico precoce da coréia

de Huntington, uma vez que os sintomas da doença só aparecerão 40 a 50 anos depois do nascimento. Essas doenças são progressivas e a Medicina contemporânea ainda pouco oferece no sentido de um tratamento eficaz. A Medicina preditiva é de outra natureza. Aqui a antecipação de uma doença ou de uma situação de risco ocorre pela interação de um patrimônio genético com determinados fatores ambientais. Por exemplo, a interação do sistema HLA 27 com determinados fatores ambientais (profissões com potencial traumático ou a presença de infecções intestinais) pode desencadear a espondilite anquilosante. Marcadores genéticos para certos tipos de câncer podem ser úteis na monitorização dos indivíduos de risco. Entretanto, este tipo de Medicina gerou nos Estados Unidos certos desvios: mulheres portadoras dos oncogenes procuravam o mastologista para amputar suas mamas. É uma heresia, pois o médico está tratando uma pré-paciente. A medicina preditiva é fruto de uma dialética permanente entre o programa genético do organismo e os fatores de risco do meio. A medicina do futuro [já quase presente] certamente vai proporcionar pacotes preditivos para se tentar evitar fatores de risco para um determinado organismo. É o caso das doenças cardiovasculares, cânceres, afecções hereditárias. Fala-se até na realização de testes biológicos para estimar o tempo de vida de um indivíduo. Cruz-credo, esta é uma situação perversa.

A *Medicina regenerativa*, com os transplantes de órgãos e tecidos, já faz parte da prática médica rotineira. Entretanto o implante de células-tronco embrionárias está na ordem do dia, gerando expectativas exageradas na sociedade e polêmicas éticas sobre o início da vida.

A *nanomedicina* é um subproduto da revolução da física, de que eu falava lá atrás, e depende do desenvolvimento de sistemas microscópicos inteligentes para atuar no organismo. A expressão é derivada de nanômetro, que equivale a um bilionésimo do metro. Os vírus, que se comportam como nanomáquinas naturais, que enganam o sistema imunológico são a grande fonte de inspiração. O combate ao câncer poderá ser feito [num futuro próximo ou remoto] por nanocélulas (nanorrobôs) que poderiam localizar e atacar somente as células malignas. Aqui entra um pouco de futurologia, mas apoiada em bases científicas.

## COMPLEXO MÉDICO-INDUSTRIAL (CMI)

No século XX floresceram a indústria farmacêutica e a indústria de equipamentos médicos, configurando o que podemos chamar de CMI. A Medicina foi cooptada e integrada na esfera de produção capitalista. O CMI atingiu proporções gigantescas pela exploração de uma Medicina lucrativa, que tem atraído para a área da assistência médica, vultosos recursos do capital industrial e financeiro. E a indústria de equipamentos é uma das pernas em que se apoia este tipo de Medicina. É a Medicina instrumentalizada, que começou a ser implementada no século XIX, através da invenção e incorporação de novos instrumentos, e daí nunca mais parou. O uso cada vez mais abrangente de máquinas, próteses artificiais e de técnicas laboratoriais refinadas tornaram rotineiras as ações complexas de saúde. A medicina instrumentalizada é plenamente justificável para uma pequena amostra da população com suspeita, consistente, de patologias estruturais. Entretanto, os arautos da indústria da saúde criam falsas necessidades, no sentido de que todas as pessoas têm que se submeter a exames e tratamentos complexos para cuidar da saúde. É o superconsumo de atos médicos complexos para atender à demanda da superoferta tecnológica do CMI.

Também a indústria farmacêutica (outra perna do CMI) cresceu muito com o desenvolvimento do capitalismo e, principalmente, com a crescente industrialização do setor químico e petroquímico. E as perspectivas são ainda mais promissoras com o desenvolvimento das biotecnologias. Houve um avanço extraordinário da indústria farmacêutica, que movimentou bilhões e bilhões de dólares no mundo inteiro. A compra de medicamentos ou atos médicos é apresentada como único meio de preservar, de melhorar ou restabelecer a saúde. Remédios e equipamentos consumir é preciso. O médico, dentro dessa ótica, não trata somente os doentes, mas também os saudáveis. É a medicalização da saúde.

Em virtude do poder político e econômico de que dispõe e de visar primordialmente o lucro, o CMI usa-e-abusa da publicidade, do amaciamento da corporação médica e da manipulação da sociedade. Para isso esse complexo conta com a ajuda das mídias, seria mais apropriado denominá-lo de Complexo Médico-Industrial-Midiático. A publicidade pode ser ostensiva, desde o anúncio nas mídias, ou disfarçada [e até subliminar] como ocorre nos congressos médicos, nos trabalhos científicos encomendados (publicados até nas revistas médicas de alto impacto). Por outro lado, os meios de comunicação procuram repassar diariamente à sociedade os fantásticos prodígios da ciência, criando uma nova mitologia: a doença sob controle. Embora os avanços científicos sejam reais, penso que não se justifica um discurso triunfalista da Medicina, porque estamos muito longe de solucionar os principais problemas de saúde da população. Tenta-se repassar à sociedade as excelências da Medicina tecnológica, fazendo crer que a solução para os problemas de saúde está na técnica e não no estilo de vida, na estrutura social, na subnutrição, no saneamento básico, nos fatores ambientais como habitação, higiene, poluição etc. Na França, há alguns anos atrás, foi lançado um produto para tratar o “mal das favelas”. Aonde chegamos! A Medicina contemporânea chega ao cúmulo de medicalizar o luto, a separação conjugal e outras bizarrices do mesmo jaez. E novas doenças têm sido inventadas: viciado em sexo, viciado em trabalho. Vender remédios é preciso. Eu vejo, com muita preocupação, a relação promíscua entre o CMI e uma parte da corporação médica.

Por outro lado, é preciso convir que o CMI tenha que investir pesadamente em pesquisa e esse é um investimento de risco. É o caso da indústria farmacêutica. As multinacionais farmacêuticas, com massa crítica para pesquisa, têm que investir altas somas para a descoberta de novas drogas. E nem sempre esse investimento é coroado de sucesso. A pesquisa de uma nova droga envolve várias fases, desde a fase básica, passando pela experimentação em animais, até estudos controlados em humanos. De sorte que a maturação deste tipo de pesquisa pode durar 10 anos ou mais e são investidos 400 a 800 milhões de dólares para se fechar uma investigação desse tipo.

## ASSISTÊNCIA MÉDICA

No mundo contemporâneo há um descompasso entre os avanços da Medicina e a qualidade da assistência médica. Um sistema de saúde deve dispor de recursos e ser eficiente. Lamentavelmente não é o que ocorre com o sistema de saúde pública na maioria dos países. Embora os recursos financeiros sejam necessários, eles não são suficientes para garantir um bom sistema. É praticamente impossível estender ao conjunto da população uma Medicina de alto requinte tecnológico e extremamente oneroso. E o exemplo vem de um peso pesado: os Estados Unidos contemplavam [até 2002] a área da saúde com

13,6% do PIB, o que representava algo em torno de 1,5 trilhões de dólares por ano. O modelo americano, de alto custo, destinava mais de US\$ 4.000 per capita anualmente, e nem por isso o sistema era eficiente. Então o sistema público praticamente quebrou e atualmente cobre apenas os pobres (*Medicaid*) e os idosos (*Medicare*). A imensa classe média americana necessita de seguros-saúde: é a Medicina de mercado. O sistema inglês, proporcionado pelo NHS é de natureza pública e garante aos usuários o acesso gratuito aos serviços de saúde. O *General Practitioner* (GP) é o elemento nuclear do sistema. Todos GP cadastra certo número de pessoas (ou famílias) e sempre que alguém apresenta problema de saúde é avaliado pelo GP, que decide se o tratamento será conduzido por ele ou um especialista. O NHS foi criado em 1948, baseado nos postulados do *Welfare State*. O sistema tem sido julgado como de baixa eficiência quando comparado ao proporcionado pela Medicina privada. O sistema de saúde vigente na maioria dos países desenvolvidos é pluralista, onde o setor público convive com o privado (Medicina de grupo, seguradoras, cooperativas, sistema de autogestão). O sistema público domina no Reino Unido, Canadá, países escandinavos e comunistas, enquanto Alemanha, França, Espanha, Itália e outros adotam um sistema pluralista. No Brasil o sistema é pluralista e é de baixa eficiência, necessitando de mais recursos financeiros e, principalmente, de um choque de gestão. O retrato da saúde pública em nosso país é o seguinte: “No verão tem dengue, no inverno tem meningite, se há enchente tem leptospirose, de vez em quando tem cólera e o ano inteiro tem malária, lepra, chagas, esquistossomose, fraudes...” A má gestão se caracteriza por desperdícios, vícios estruturais, atendimento hospitalocêntrico nos médios e grandes centros urbanos. Este tipo de Medicina dos pareceres especializados e de natureza hospitalocêntrica, além de elevar os custos é de baixa eficiência para um serviço de saúde abrangente. É preciso deslocar o eixo, priorizando a atenção primária numa rede básica bem gerenciada.

O fenômeno mais notável nos últimos 30 anos, em todos os países desenvolvidos, é o crescimento rápido das despesas com a saúde. Algumas determinantes são apontadas para justificar a explosão dos custos médicos: a utilização crescente de procedimentos técnicos realizados em hospitais ou instituições especializadas (diálise, radiologia diagnóstica e intervencionista, quimioterapia, radioterapia, transplante de órgãos), a disseminação das unidades de terapia intensiva, o superdimensionamento de exames complementares. Enfim a prática de uma Medicina tecnocêntrica e superespecializada que virou rotina. Também o aumento da vida média da população (maior número de idosos) exige uma demanda maior de serviços de saúde.

Além da falência material do sistema público médico-assistencial, a prática médica contemporânea tornou-se fria, mecânica e perdeu, enfim, aquele toque humano. É preciso resgatar a Medicina da pessoa. Enquanto o usuário dos serviços de saúde não souber o nome do seu médico é porque o sistema é de baixa qualidade. Se bons sentimentos não bastam para fazer uma boa Medicina, não há Medicina sem bons sentimentos. Uma ocasião eu ouvi de um paciente a seguinte afirmação: “Bom médico é aquele que me atende como se eu fosse o único paciente do dia”. E isso eu dou fé e assino embaixo.

*Dr. Wilson Luiz Sanvito*

*Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Ciências*

*Médicas da Santa Casa de São Paulo, SP.*

*Conferência proferida no 4º Congresso Internacional de Clínica Médica - 5 a 7 de junho de 2008 – São Paulo, SP.*

# Caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Caxias, MA\*

## *Clinic-epidemiologist characterization of the patients diagnosed with hanseniasis in the city of Caxias, MA*

Lailton de Sousa Lima<sup>1</sup>, Fernanda Ramyza de Sousa Jidão<sup>2</sup>, Raimundo Nonato Martins Fonseca<sup>3</sup>, George Ferreira Silva Junior<sup>4</sup>, Rafael Correia Barros Neto<sup>2</sup>

\*Estudo realizado nos Postos de Saúde que atendem pelo Programa Saúde da Família da cidade de Caxias, MA, os quais estão habilitados na detecção e tratamento dos pacientes com Hanseníase.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O Brasil é considerado um país de alta endemicidade, ocupando o 1º lugar no mundo em casos novos e 2º lugar em números absolutos. A característica clínica e epidemiológicas da hanseníase têm sido objeto de inúmeros estudos, no entanto, a quantidade de trabalhos científicos que revelem estas nas cidades do Maranhão é escassa. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hanseníase na cidade Caxias, MA.

**MÉTODO:** Realizou-se um estudo observacional retrospectivo mediante a análise de 78 prontuários de pacientes diagnosticados com hanseníase em cinco Unidades Básicas de Saúde (UBS) da zona urbana de Caxias, entre janeiro de 2007 e agosto de 2008. Utilizou-se um protocolo preestabelecido na coleta de informações, que teve sua elaboração dirigida aos objetivos do estudo. Coletaram-se dados dos prontuários médicos, complementando-os com os dados da ficha de notificação da Secretaria de Saúde do Estado. Estruturou-se o banco de dados com o programa Epi info (Versão 3.4.3). Aplicou-se o teste Qui-quadrado, considerando estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$  e intervalo de confiança (IC = 95%).

**RESULTADOS:** Foram estudados 78 prontuários, onde se observou predominância do sexo masculino (55,1%). A idade média foi 48 anos, com desvio-padrão  $\pm 22$  anos (9 a 98 anos). A maioria dos indivíduos era da cor parda (37,2%), seguida da cor negra (34,6%) e da profissão de lavrador (20,5%). No ano de 2008 houve um acréscimo 31% (38 pacientes total) em relação ao mesmo período de 2007 (29 pacientes no total). A forma clínica de maior prevalência foi a dimorfa (30,8%) com maior incidência no sexo masculino ( $p < 0,05$ ), enquanto no sexo feminino a forma indeterminada prevaleceu (52,6%). A maioria dos casos eram multibacilares (59%). Com relação ao local da lesão, houve predominância no membro superior direito (52,66%) e 33,4% dos pacientes apresentaram algum grau de incapacidade física.

**CONCLUSÃO:** Predominaram pacientes do sexo masculino, cor parda, lavradores. Houve aumento da incidência de hanseníase em 2008 comparado ao mesmo período de 2007, mostrando a tendência crescente da endemia. O estudo mostrou prevalência da forma dimorfa e multibacilares denotando diagnóstico tardio e a baixa imunidade dos pacientes.

**Descritores:** Doenças, Epidemiológico, Hanseníase.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Brazil is considered a country of endemic high, occupying 1<sup>st</sup> place in the world in new cases and 2<sup>nd</sup> places in absolute numbers. The clinical characteristic and epidemiologists of hanseniasis have been object of numerous studies, however, the amount of scientific works that disclose these in the cities of the Maranhão is scarce. The objective of this study was to analyze the clinical profile and epidemiologist of the patients with hanseniasis in the Caxias city, MA.

**METHOD:** A retrospective observational study by means of analysis of 78 handbooks of patients diagnosed with hanseniasis in five Basic Units of Health (BUH) of the urban zone of Caxias was become fulfilled, between January of 2007 and August of 2008. A protocol preset in the collection of information was used, that had its elaboration directed to the objectives of the study. They had been collected given of medical handbooks, complementing them

1. Presidente do Núcleo de Pesquisa e Extensão do Centro Acadêmico Aluizio Bitencourt de Albuquerque - CAMABA Monitor da Disciplina Anatomia Humana e Anatomia Topográfica.

2. Graduandos de Medicina da Universidade Estadual do Maranhão.

3. Professor Titular da Disciplina de Anatomia Topográfica do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Maranhão e Professor Titular da Disciplina de Fisiologia Humana da Universidade Estadual do Maranhão.

4. Clínico Geral das Unidades Básicas de Saúde.

Apresentado em 11 de dezembro de 2008.

Aceito para publicação em 16 de fevereiro de 2009.

Endereço para correspondência:  
Prof. Lailton de Sousa Lima  
Travessa da Arueira, 311 – Centro  
65602-260 Caxias, MA.  
Fone: (99) 8123-7345  
E-mail: dr.lailtton@yahoo.com.br

with the data of the fiche of notification of the Secretariat of Health of the State. The data base with the program was structuralized infor Epi (Version 3.4.3). The test was applied statistical Chi-square, considering significant when  $p < 0.05$  and reliable interval (IC = 95%).

**RESULTS:** 78 handbooks had been studied, where if it observed predominance of the masculine sex (55.1%). The age measured was 48 years, with shunting line-standard  $\pm 22$  years (the 9 to 98 years). The majority of the individuals was of the medium brown color (37.2%), followed of the black color (34.6%) and of the profession of farmer (20.5%). In the year 2008 the same had an addition 31% (38 patient's total) in relation the period of 2007 (29 patients in the total). The clinical form of bigger prevalence was the borderline (30.8%) with bigger incidence in masculine sex ( $p < 0.05$ ), while in the female patient the undetermined form prevailed (52.6%). The majority of the cases were multibacilar (59%). With regard to the place of the injury, (52.66%) had predominance in the right superior member and 33.4% of the patients had presented some degree of disability.

**CONCLUSION:** In the study they had predominated patient of the masculine sex, medium brown color, farmers. Hanseniasis in 2008 had increase of the incidence the same compared the period of 2007, showing the increasing trend of the endemic disease. The study it showed prevalence of the delayed diagnostic form borderline and multibacilar denoting and low the immunity of the patients.

**Keywords:** Epidemiologist, Hanseniasis, Illnesses.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecto-contagiosa crônica e curável causada pelo bacilo de Hansen, que apresenta alta infectividade, mas baixa patogenicidade, sendo seu poder imunogênico responsável pelo alto potencial incapacitante da doença<sup>1</sup>.

A distribuição geográfica da hanseníase seria maior onde o padrão de vida fosse mais baixo e onde fosse mais endêmica<sup>2</sup>. Em virtude de sua cronicidade e baixa letalidade, mantém ao longo dos anos a expansão endêmica em várias regiões, caracterizada pela distribuição não uniforme, o que resulta em dificuldades para o controle epidemiológico<sup>3,4</sup>.

Considerada doença polimorfa, a expressão de suas manifestações clínicas reflete a relação entre o hospedeiro e o parasita. Nos indivíduos que adoecem, de acordo com a resposta imunológica específica ao bacilo, a infecção evolui de diversas maneiras. Essa resposta imune constitui um espectro que expressa as diferentes formas clínicas<sup>5</sup>.

Sua forma indeterminada é frequentemente vista nas regiões do mundo onde a doença é endêmica ou hiperendêmica<sup>6</sup>. Esta forma da doença apresenta-se em sua maioria, com manchas com perda da sensibilidade dolorosa e tátil<sup>7</sup>. Almeida Neto<sup>8</sup> referia que as formas indeterminadas poderiam ser traduzidas como um estágio inicial e transitório da doença, sendo encontradas em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo, usualmente crianças exteriorizando-se por máculas hipocrômicas ou eritemato-

hipocrômicas, planas, com distúrbios ligeiros de sensibilidade, em geral somente térmica, com anidrose e alopecia. (Figura 1).

A hanseníase tuberculóide acomete indivíduos competentes. O predomínio dessa forma numa região é um indicador epidemiológico importante de tendência crescente da doença. As lesões são eritematoinfiltradas, tuberosas, anulares ou circinadas, de dimensões variáveis com a característica de apresentarem o limite externo sempre nítido. No geral são simétricas, pouco numerosas; às vezes única, com anestesia ou hipoestesia. É possível a observação de um filete nervoso superficial que se inicia a partir da lesão, denominada lesão em raquete. O comprometimento neural geralmente é único. Existem casos em que não há lesão cutânea, ocorrendo somente lesão neurítica que pode chegar à necrose, conhecida sob a forma de neurite coliquativa e impropriamente denominada de abscesso de nervo<sup>8-10</sup>. O aspecto histopatológico revela infiltrado granulomatoso, com numerosos linfócitos, representado por nódulos formados por conjunto de células epitelióides, cujo centro pode ser ocupado por células gigantes de Langhans – originadas pelos histiócitos ou macrófagos dispostos na porção superior da camada malpighiana e periferia linfocitária<sup>11</sup> (Figura 2).

A hanseníase virchowiana, por outro lado, corresponde ao pólo de baixa resistência dentro do espectro da doença, caracterizando-se pela cronicidade de sua evolução. Hanseníase Virchowiana, correspondente à antiga "Tuberosa", conhecida na África como hanseníase tipo elefante<sup>12</sup>: lesões cutâneas eritematosas, eritematoacastanhadas, eritematoamareladas, ferruginosas e espessadas com limites externos não nítidos. São encontradas, também, infiltrações em placa, pápulas, nódulos e tubérculos, lesões circunscritas que recebem a denominação de hansenomas. Tem distribuição



Figura 1 – Forma indeterminada



Figura 2 – Forma tuberculóide

universal e são frequentemente simétricas. O espessamento<sup>13</sup>, localizado na pele da face, pode mostrar um aspecto de fâcies leonina: acentuação dos sulcos naturais, os pavilhões auriculares, mormente os lóbulos, apresentam-se espessados e a madarose é comum. Ocorre espessamento, também, nas mucosas nasais, orofaríngea e ocular. As lesões neurais são simétricas. Outras podem se manifestar em linfonodos, testículos, baço, fígado. O tegumento com espessamento universal que se inicia na face e mãos<sup>14</sup> dando à pele uma aparência luzidia, cicatricial, sem nódulos, muitas vezes, transparente sob a qual se destacam capilares e conhecida como lepra bonita de Latapi ou hanseníase de Lúcio<sup>15</sup>; quando estão presentes ulcerações (nódulo-necróticas) por vasculite, recebe a denominação de fenômeno de Lúcio ou hanseníase de Lúcio<sup>16</sup>.

O aspecto estrutural revela infiltrado com tendência a difusão, interessando derme, hipoderme e órgãos, sendo representado, quase exclusivamente, por células de Virchow – macrófagos contendo, no citoplasma, numerosos bacilos de Hansen, globias e gotículas de gordura, com aparência espumosa, vacuolada, considerando que as gotículas são dissolvidas pelo xilol quando dos cortes em parafina<sup>17</sup>. O infiltrado não alcança a epiderme, sendo separado por uma faixa de colágeno, a faixa de Unna, de aspecto normal sem bacilos e sem infiltração<sup>17</sup>. Os bacilos e as massas globóides são encontrados em número elevado. O teste de Mitsuda é negativo, exteriorizando um defeito na imunidade mediada por células.

Já o caráter instável da hanseníase dimorfa expressa alterações clínicas que vão desde lesões semelhantes às encontradas no pólo virchowiano às presentes no pólo tuberculóide. A quantidade de lesões existentes é variável<sup>18</sup>. (Figuras 3 e 4).

São considerados casos paucibacilares aqueles correspondentes às formas clínicas indeterminada e tuberculóide, e multibacilares os correspondentes às formas dimorfa e virchowiana. A baciloscopia, como exame complementar, se



Figura 3 – Forma dimorfa

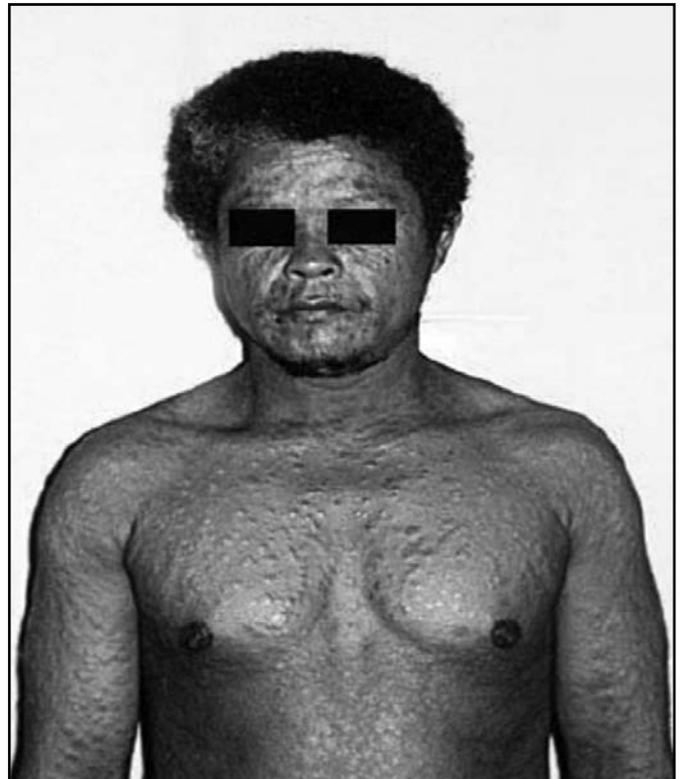


Figura 4 – Forma Virchowiana

positiva, classifica o caso como multibacilar<sup>19,20</sup> (Figura 5). A hanseníase ainda constitui grave problema de saúde pública, nas regiões em desenvolvimento. Estudos recentes indicam que cerca de 90% dos casos concentram-se em seis países: Índia, Brasil, Nepal, Myanmar, Moçambique e Madagascar<sup>20</sup>.

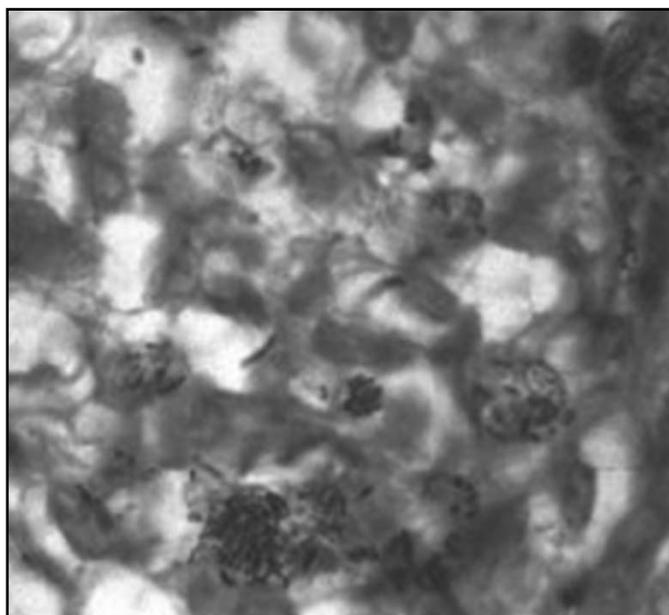


Figura 5 – Baciloscopia positiva no esfregaço dérmico

O Brasil é considerado de alta endemicidade por possuir taxa de prevalência superior a 1:10.000 habitantes, ocupando o primeiro lugar no mundo em números de novos casos detectados e o segundo lugar em números absolutos. A distribuição de casos ocorre de forma desigual no território brasileiro, caracterizando-se por grande concentração urbana<sup>21</sup>.

Assim, com o intuito de estudar essa doença, o presente trabalho propôs-se a determinar os seus aspectos epidemiológicos na cidade de Caxias, MA, bem como identificar em que meses dos anos analisados houve maior número de notificações, o que será de grande valia para organização das datas das campanhas contra a hanseníase, após a publicação dos resultados da pesquisa. Analisar em que condição os pacientes são diagnosticados se: precocemente ou tardiamente. Averiguar em que grau de incapacidade física os pacientes são notificados na cidade de Caxias.

## MÉTODO

Após aprovação pela Comissão Gestora do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Maranhão, realizou-se um estudo observacional retrospectivo, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008, mediante a análise de prontuários de pacientes adultos e crianças.

Foram analisados 78 prontuários dos pacientes que procuraram que procuraram os Postos de Saúde dos bairros Cangalheiro, Pequizeiro, Salobro, Volta Redonda e Centro, com sinais e sintomas que induziram à impressão diagnóstica de hanseníase e que, portanto, foram submetidos à análise clínica e baciloscópica da lesão. Para acesso aos números dos prontuários dos pacientes, consultaram-se os livros de registro dos casos de hanseníase existentes na Vigilância Epidemiológica.

Colheram-se os dados pelo preenchimento de questionário específico com informações contidas nos prontuários dos

pacientes do Posto de Saúde citados, administrado pela Secretaria de Saúde do Estado de Maranhão que atendia a cerca de 30 portadores de hanseníase/dia, entre novos pacientes e acompanhamento do tratamento.

Utilizou-se um protocolo preestabelecido na coleta de informações, que teve sua elaboração dirigida aos objetivos determinados pelo estudo. Coletaram-se dados do prontuário médico, complementando-os, quando necessário, com os dados da ficha de notificação da Secretaria de Saúde do Estado/Fusam.

Os critérios de inclusão foram: pacientes que na anamnese ou exame físico apresentavam machas na pele com bordas impressas e com hipoestesia da região lesada configurando lesão característica de hanseníase; pacientes que apresentavam exame dermatológico positivo e que foram encaminhados ao posto de saúde; baciloscopia positiva com lesões características de hanseníase.

Estruturou-se o banco de dados com o uso do programa EPI-Info (Versão 6), empregando-se os *softwares*: Word for Windows (Versão 7.0) como processador de texto e para elaboração das tabelas e gráficos.

Todos os resultados foram analisados estatisticamente, aplicando-se o teste Qui-quadrado e assegurando margem de segurança de 95% de confiabilidade, aplicando-se testes de acordo com a amostra e os objetivos propostos.

## RESULTADOS

Foram coletados os prontuários dos pacientes notificados nos anos de 2007 (n = 40, 51,30%) e 2008 (n = 38, 48,70%), sendo que o padrão de notificação segundo os meses é apresentado no gráfico 1.

Houve predominância da cor parda (n = 29) seguida pelos pacientes da cor preta (n = 27) (Gráfico 2). Não se observou correlação significativa entre cor e forma clínica da doença. Com relação à profissão houve predominância dos lavradores com 20,5% (Gráfico 3) e com relação ao grau de instrução dos pacientes a sua maioria apresentava nível de escolaridade baixo, sendo que grande parte era analfabetos (32,10%) (Gráfico 4).

Quanto à distribuição dos casos por faixa etária, observou-se que a frequência dos casos é mais prevalente nos adultos em idade ativa (entre 20 e 59 anos) representando 55,1% de toda a amostra (43 pacientes). Assim as idades representadas nas extremidades do gráfico 5 (crianças e adolescentes à esquerda e idosos à direita) representam a minoria relativa.

A distribuição dos casos por sexo mostrou que houve predominância do sexo feminino entre os portadores de hanseníase sendo 35 (44,9%) do total e 43 (55,1%) pacientes do sexo masculino (Gráfico 6).

De acordo com a classificação clínica utilizada, pode-se observar no gráfico 7 que houve predominância do caráter instável da hanseníase, a forma dimorfa, com 24 casos no total (30,8%) expressada por alterações clínicas que vão desde lesões semelhantes às encontradas no pólo virchowiano com 20 pacientes no total (25,6%) as presentes no pólo tuberculóide com 15 pacientes no total (19,2%).

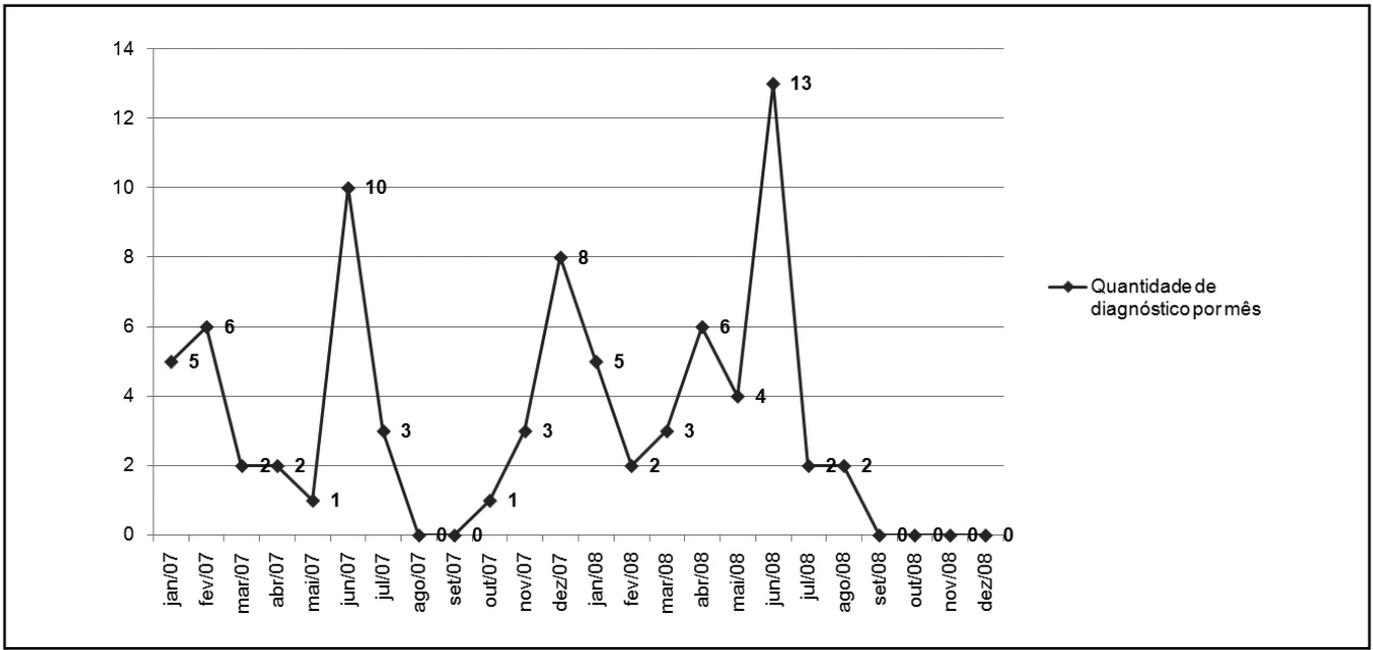


Gráfico 1 – Padrão de distribuição mensal das notificações dos pacientes diagnosticados com hanseníase nos anos de 2007 e 2008.

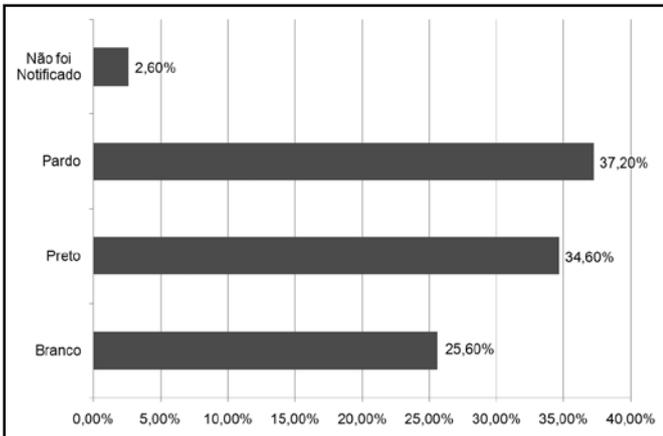


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes segundo a cor.

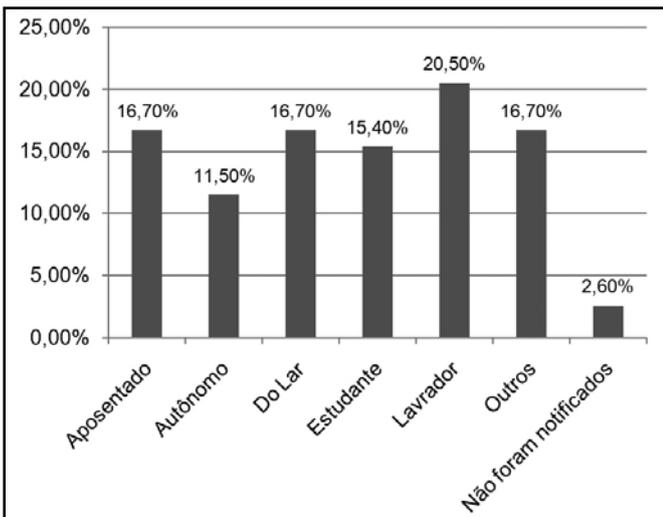


Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes segundo a profissão.

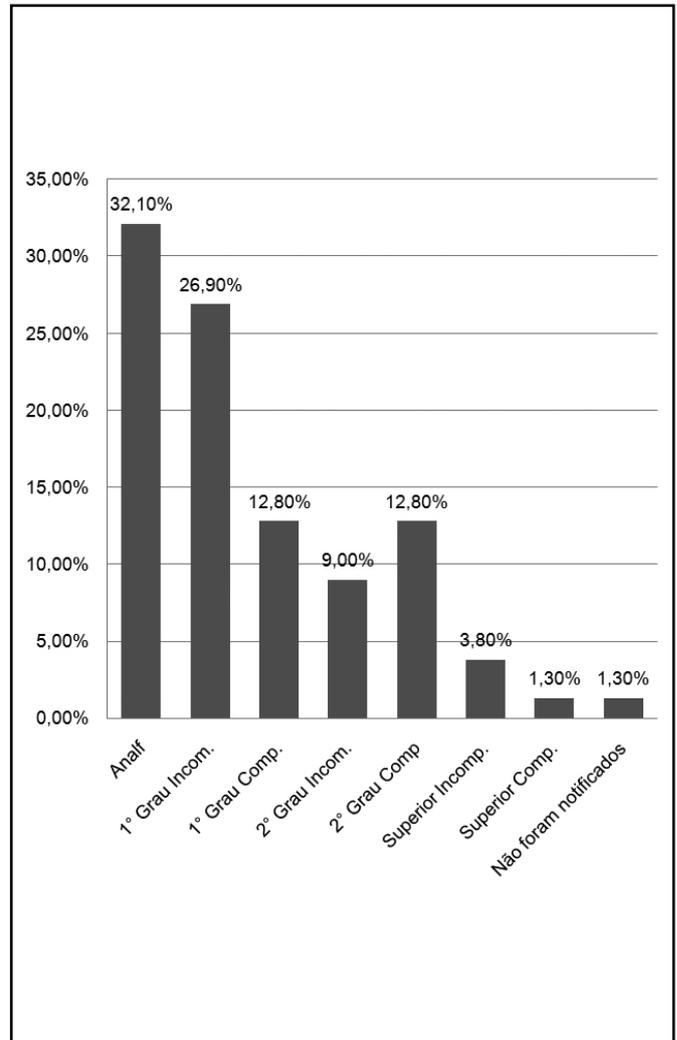


Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes segundo o grau de instrução.

A análise dos casos segundo as variáveis sexo e formas clínicas revelaram que no sexo feminino prevaleceu a forma indeterminada seguida da dimorfa, enquanto no sexo masculino a dimorfa foi a mais frequente, com a forma Virchowiana aparecendo em segundo lugar (Tabela 1). Assim o sexo esta indicado como um fator de risco, tendo em vista que o sexo masculino apresentou-se com grande predispo-

sição para o desenvolvimento da forma Virchowiana. Com relação à classificação operacional, houve predominância da forma multibacilar com 59% do total de pacientes com hanseníase (Gráfico 8).

Em relação à quantidade de lesões e forma clínica, agrupando-as em forma paucibacilar (T e I) e multibacilar (V e D), foi observado que nas formas paucibacilares houve

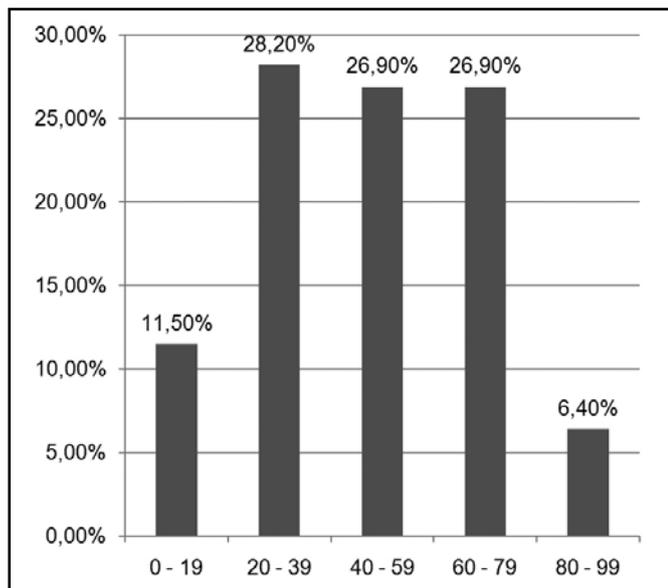


Gráfico 5 – Padrão de distribuição das idades dos pacientes.

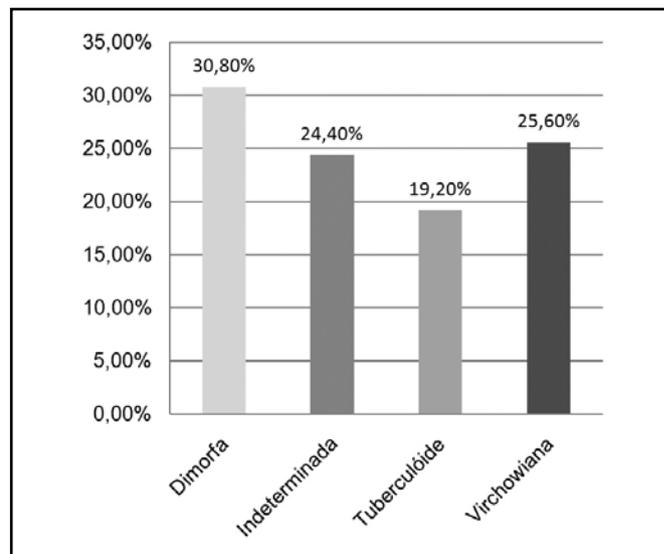


Gráfico 7 – Padrão de distribuição das formas clínicas dos pacientes.

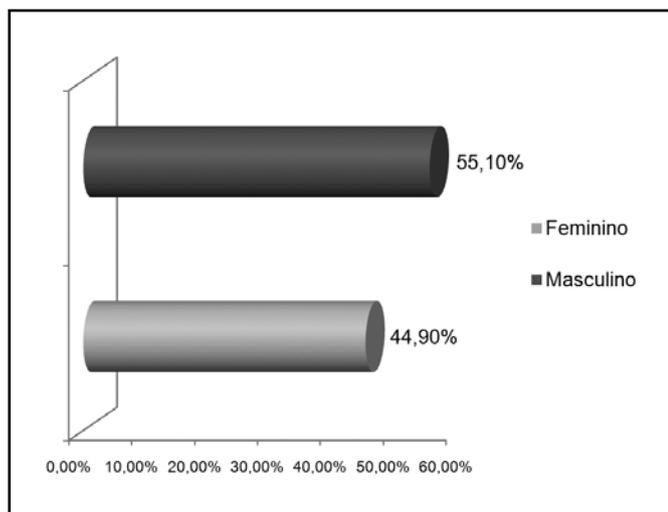


Gráfico 6 – Padrão de distribuição dos sexos dos pacientes diagnosticados com hanseníase.

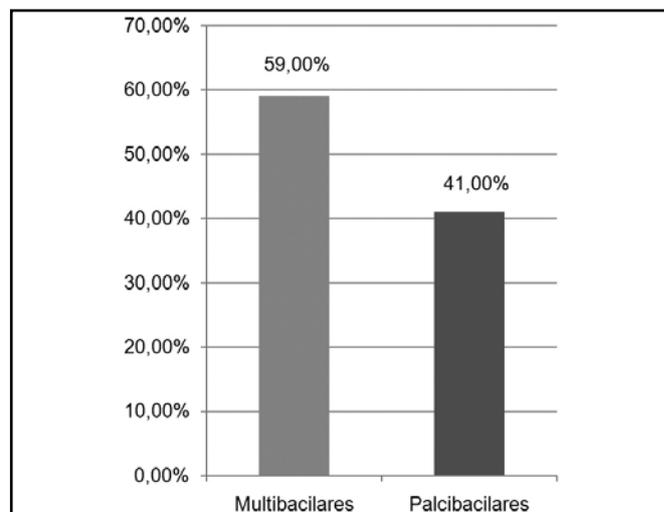


Gráfico 8 – Distribuição dos pacientes com relação à classificação operacional.

Tabela 1 – Correção entre sexo e forma clínica.

Sexo	Dimorfa	Indeterminada	Tuberculóide	Virchowiana	Total
Feminino	9	10	8	8	35
Linha %	25,7	28,6	22,9	22,9	100,0
Coluna %	37,5	52,6	53,3	40,0	44,9
Masculino	15	9	7	12	43
Linha %	34,9	20,9	16,3	27,9	100,0
Coluna %	62,5	47,4	46,7	60,0	55,1
Total	24	19	15	20	78
Linha%	30,8	24,4	19,2	25,6	100,0
Coluna %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

predominância de menor número de lesões, enquanto nas multibacilares houve predominância de maior número de lesões. Essas diferenças foram estatisticamente significativas ( $\chi^2 = 15,8076$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

Nos prontuários havia registro da avaliação do grau de incapacidade dos pacientes, observando-se cinco casos (33%) com algum grau de incapacidade (23,10% com incapacidade grau I; 9% grau II e 1,3% grau III). Não havia registro de casos com comprometimento da laringe, desabamento nasal ou paralisia facial (Gráfico 9).

Com relação à forma clínica, todos os pacientes que se apresentaram acometidos pela forma indeterminada ( $n = 19$ ) apresentaram grau de incapacidade zero. Com relação ao grau de incapacidade 1, houve predominância dos pacientes dimorfos ( $n = 10$ ). Com relação ao grau de incapacidade 2 houve predominância dos pacientes virchowianos ( $n = 4$ ).

Apenas um paciente, com forma clínica dimorfa, apresentou grau de incapacidade 3. (Tabela 3).

Com relação à baciloscopia, apenas em 2,6% ( $n = 2$ ) não foi realizado este exame ou não estava descrito na ficha do paciente (Gráfico 10). Avaliando-se o resultado da baciloscopia em relação às formas clínicas, observou-se que, entre os pacientes com baciloscopia negativa, a maioria apresentava a forma indeterminada (38,6%). Os pacientes com baciloscopia positiva em sua maioria portavam as formas dimorfa e virchowiana (31,3% e 53,1%, respectivamente) (Tabela 4).

Na avaliação dos contatos intradomiciliares dos pacientes portadores de hanseníase, observou-se que a grande maioria não apresentou contatos infectados (Gráfico 11).

Tabela 2 – Correlação entre classificação operacional e grau de incapacidade física

Classificação Operacional	Número de Lesões			Total
	1-5	6-10	+ de 10	
Multibacilar	11	12	23	46
Linha%	23,9	26,1	50,0	100,0
Coluna %	34,4	63,2	85,2	59,0
Palcibacilar	21	7	4	32
Linha %	65,6	21,9	12,5	100,0
Coluna %	65,6	36,8	14,8	41,0
Total	32	19	27	78
Linha %	41,0	24,4	34,6	100,0
Coluna %	100,0	100,0	100,0	100,0

Qui-quadrado = 15,8076

df = 2

Probabilidade = 0,0004

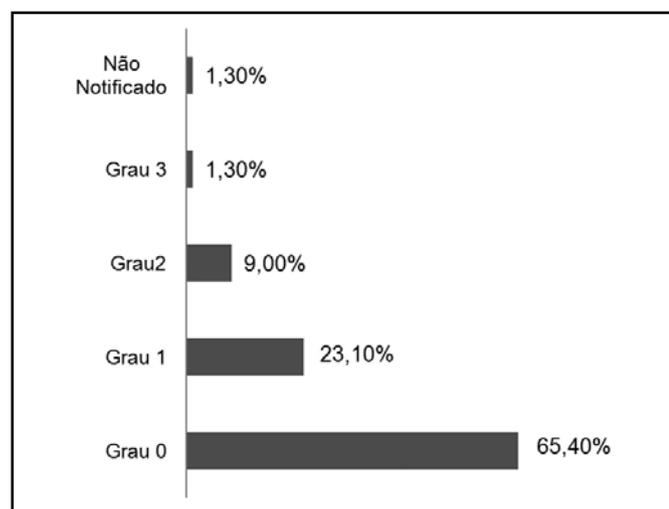


Gráfico 9 – Avaliação do grau de incapacidade.



Gráfico 10 – Distribuição dos padrões de baciloscopia.

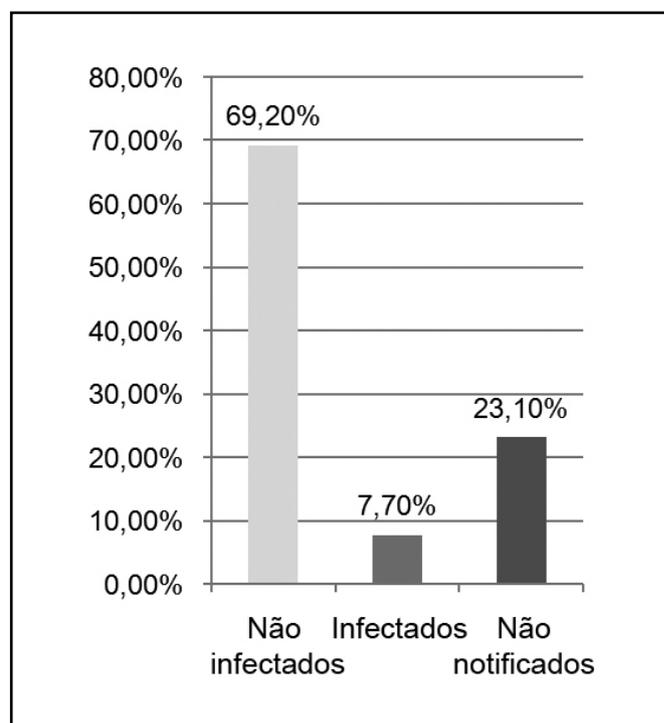


Gráfico 11 – Distribuição dos contatos

Tabela 3 – Correlação entre forma clínica e grau de incapacidade física

Formas Clínicas	Graus de Incapacidade Física					Total
	0	1	2	3	Não Notificado	
Dimorfa	10	10	3	1	0	24
Linha %	41,7	41,7	12,5	4,2	0,0	100,0
Coluna %	19,6	55,6	42,9	100,0	0,0	30,8
Indeterminada	19	0	0	0	0	19
Linha %	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Coluna %	37,3	0,0	0,0	0,0	0,0	24,4
Tuberculóide	14	1	0	0	0	15
Linha %	93,3	6,7	0,0	0,0	0,0	100,0
Coluna %	27,5	5,6	0,0	0,0	0,0	19,2
Virchowiana	8	7	4	0	1	20
Linha %	40,0	35,0	20,0	0,0	5,0	100,0
Coluna %	15,7	38,9	57,1	0,0	100,0	25,6
Total	51	18	7	1	1	78
Linha %	65,4	23,1	9,0	1,3	1,3	100,0
Coluna %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela 4 – Correlação entre forma clínica e baciloscopia.

Formas Clínicas	Negativa	Positiva	Não realizada ou não continha no relatório	Total
Dimorfa	13	10	1	24
Linha %	54,2	41,7	4,2	100,0
Coluna %	29,5	31,3	50,0	30,8
Indeterminada	17	2	0	19
Linha %	89,5	10,5	0,0	100,0
Coluna %	38,6	6,3	0,0	24,4
Tuberculóide	12	3	0	15
Linha %	80,0	20,0	0,0	100,0
Coluna %	27,3	9,4	0,0	19,2
Virchowiana	2	17	1	20
Linha %	10,0	85,0	5,0	100,0
Coluna %	4,5	53,1	50,0	25,6
Total	44	32	2	78
Linha %	56,4	41,0	2,6	100,0
Coluna %	100,0	100,0	100,0	100,0

## DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se que, em relação às formas clínicas, o maior percentual foi de pacientes portadores da forma dimorfa. Ao agrupá-las por classificação operacional, os resultados apontaram para um predomínio das multibacilares (59%) acompanhando os panoramas estadual e nacional. Em 1998, excetuando-se o Estado de Pernambuco, nas demais Unidades Federadas do Brasil, havia predomínio de casos multibacilares da doença, demonstrando que o diagnóstico, na maioria dos casos, foi feito após a evolução da fase inicial (indeterminada) da doença para as formas virchowiana ou dimorfa<sup>22</sup>.

Silva e col.<sup>23</sup> documentaram uma série histórica de 215 casos de hanseníase diagnosticados no período de 1978 a 1993 em Buriticupu, relatando a predominância das formas paucibacilares (59,6%) e um aumento do número de casos diagnosticados por demanda espontânea, após a realização de busca ativa em 1981. Comparando-se esses resultados com os do presente estudo, observou-se uma inversão em relação às formas clínicas, levando a crer que os pacientes

só procuram o serviço de saúde após a polarização para as formas mais graves e contagiosas da doença, o que pode contribuir para a manutenção do ciclo de transmissão.

Em relação à escolaridade, apesar de 32,10% serem analfabetos, observou-se um predomínio de pacientes com algum grau de escolaridade, fato similar aos relatos de Pedroso e col.<sup>24</sup> e Parra<sup>25</sup>. No entanto, o percentual de pacientes analfabetos (32,10%) foi superior ao registrado por esses autores e ao da região Nordeste, onde a taxa de analfabetismo foi de 26,6%, a mais alta do Brasil<sup>26</sup>.

Os tipos de atividades ocupacionais mais observadas foram as de lavrador, doméstica/do lar e estudante, assemelhando-se às observações de Fonseca, Cutrim e Carneiro<sup>27</sup>.

Com relação à idade, apesar do predomínio da hanseníase dos 20-59 anos, evidenciou-se que indivíduos menores de 15 anos acometidos pela doença, sugerindo o contágio nos primeiros anos de vida, comum em regiões onde a transmissão ocorre de forma intensa. De acordo com Silva e col.<sup>23</sup> 55,8% dos portadores de hanseníase atendidos em Buriticupu encontravam-se entre 20 e 59 anos. No presente estudo houve quase o mesmo índice dessa faixa etária, sen-

do de 55,1 dos casos registrados, sugerindo maior acometimento de indivíduos na fase produtiva de vida. Resultado semelhante foi encontrado por Saho<sup>28</sup> em Salvador-Bahia, nordeste brasileiro.

No tocante à cor, os resultados foram idênticos aos de Fonseca, Cutrim e Carneiro<sup>27</sup> que ao analisarem 5.274 casos de hanseníase no Estado do Maranhão, verificaram o predomínio da cor parda. Deve-se levar em consideração que no Nordeste brasileiro, a cor parda (37,20%), devido à forte miscigenação, tem predomínio em relação às demais<sup>29</sup>.

Na avaliação do grau de incapacidades, constatou-se, através do exame físico, que a minoria dos pacientes que apresentaram algum grau de incapacidade física (24,4%) foram semelhantes ao observado nos estudos realizados por Zambon, Kaneko e Pedrazzani<sup>30</sup>, Saha e Das<sup>31</sup> e Parra<sup>25</sup>, nos quais os relatos de incapacidades físicas foram de 44%, 22,3%, 37% e 24%, respectivamente. Cabe ressaltar que, nos estudos onde houve predomínio de pacientes apresentando algum grau de incapacidade, a sua determinação foi realizada a partir do exame físico pelos próprios pesquisadores. Naqueles, onde o número de pacientes foi inferior a 50%, utilizaram-se dados secundários, ou seja: a partir dos registros nos prontuários dos pacientes.

Entre os pacientes examinados, foram identificados 10,3% com graus 2 e 3, que correspondem às deformidades em consequência da doença. Este resultado foi semelhante ao registrado em nível estadual e nacional, e pode ser reflexo de procura tardia pelo serviço de saúde por parte do paciente.

A situação de hiperendemicidade, associada às baixas condições socioeconômicas e ambientais, agravada pelo elevado percentual de pacientes que apresentavam incapacidades físicas em consequência da doença, podem interferir na sua qualidade de vida.

Há necessidade urgente de medidas que revelem o lado oculto do “iceberg epidemiológico” da doença, a fim de que se reduza a sua morbidade e as incapacidades físicas decorrentes dela.

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, nas condições do estudo, pode-se concluir que a forma de hanseníase de maior prevalência foi a dimorfa, respondendo por 30,8% dos casos (n = 24), havendo, portanto, endemicidade com evidências de transição epidemiológica da doença.

A forma de maior incidência no sexo feminino foi a indeterminada (28,6%) seguida da forma dimorfa (25,6%), prevalecendo, no sexo masculino, a forma clínica dimorfa foi a mais frequente (34,9%), com a forma Virchowiana aparecendo em segundo lugar (27,9%).

Em relação à quantidade de lesões e formas clínicas, agrupando-as em forma paucibacilar (T e I) e multibacilar (V e D), se observou que nas formas paucibacilares houve predominância de menor número de lesões, enquanto nas multibacilares houve predominância de maior número de lesões. Essas diferenças foram estatisticamente significativas ( $\chi^2 = 15,8076$ ;  $p < 0,001$ ).

Observou-se que a grande maioria dos pacientes não apresentou contatos intradomiciliares infectados (69,20%).

## REFERÊNCIAS

1. Recife. Secretaria de Saúde. Avaliação dos indicadores operacionais e epidemiológicos do programa de controle e eliminação da hanseníase. Recife, 1996.
2. Bechelli LM. O tempo de incubação da lepra. *Rev Bras Leprol*, 1936;4:355-360.
3. Araújo MG, Machado Pinto J, Pederneiras E. Hanseníase. In: Machado Pinto J. *Doenças Infecciosas com Manifestações Dermatológicas*. 1ª Ed, Rio de Janeiro: MEDSI, 1994:247-263.
4. Carrasco MAP, Pedrazzani ES. Situação epidemiológica da hanseníase e dos seus comunicantes em Campinas. *Rev Esc Enf USP*, 1993;27:214-228.
5. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*, 1999;74:113-119.
6. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina*, Ribeirão Preto, 1997;30:325-334.
7. Sehgal VN, Srivastava G. Indeterminate leprosy. A passing phase in the evolution of leprosy. *Lepr Rev*, 1987;58:291-299.
8. Almeida Neto E. Lepra na infância. *Pediatria Moderna* 1969;3:24-36.
9. Noussitou FM, Sansarricq H, Walter J. Leprosy in children. Geneva: WHO, 1976;19-21.
10. Talhari S. Diagnosis, classification and prognosis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1996;64:(Suppl4):S13-S15.
11. Área Técnica de Dermatologia Sanitária, Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde. Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
12. Helene LM, Salum MJ. Social reproduction of leprosy: a study of patients profile with leprosy in the city of São Paulo. *Cad Saude Publica* 2002;18:101-113.
13. Lockwood DN. Commentary: leprosy and poverty. *Int J Epidemiol*, 2004;33:269-270.
14. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*, 2005;83:230-235.
15. Opromolla PA, Dalben I, Cardim M. Geostatistical analysis of leprosy cases in the State of São Paulo, 1991-2002. *Rev Saude Publica*, 2006;40:907-913.
16. Benchimol JA. Aspectos da hanseníase na infância. 1969-1978. *Hiléia Médica* 1981;3:53-73.
17. Trindade MA, Teixeira PR, de Paula SR. Physical disabilities in Hansen's disease at the time diagnosis. Indicators for evaluating a Hansen's disease control program. *Hansenol Int*, 1987;12:29-37.
18. Nogueira W, Marzliak MLC. Perspectivas da eliminação da hanseníase no Estado de São Paulo e no Brasil. *Medicina*, Ribeirão Preto 1997;30:364-370.
19. Meima A, Gupte MD, van Oortmarssen GJ, et al. Trends in leprosy case detection rates. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1997;65:305-319.

20. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Estratégias de pós-eliminação da hanseníase. *Hanseníase Hoje*, 1998;6:1-4.
21. Yamanouchi AA, Caron CR, Shiwaku DT, et al. Hanseníase e sociedade: um problema sempre atual. *An Bras Dermatol*, 1993;68:396-404.
22. Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão. Hanseníase: avaliação anual. Gerência de Qualidade de Vida do Maranhão, Subgerência de Vigilância Epidemiológica, São Luís, MA, 1999.
23. Silva AR, Costa JML, Silva MCP, et al. Projeto Buriticupu: relatório de 1993. Santa Luzia: UFMA, 1994.
24. Pedroso M, Oliveira S, Baccarelli R, et al. Incapacidades físicas em hanseníase. Estudo multicêntrico da realidade brasileira. *An Bras Dermatol*, 1989;64:301-306.
25. Parra MC. A socioeconomic characterization of leprosy patients at the dermatology clinic in Maracaibo, Venezuela: a case study. *Cad Saude Publica*, 1996;12:225-231.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional por amostra de domicílios. Microdados. Rio de Janeiro: IBGE. (Disponível em <Internet: <http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em 17 jan. 2001, 2000), 1999.
27. Fonseca PHM, Cutrim Jr RJ, Carneiro SFM. Hanseníase no Estado do Maranhão. Análise de 5.274 casos. *Arq Bras Med*, 1983;57:175-177.
28. Saho M. Características epidemiológicas da hanseníase no Município de Salvador. *Rev Baiana Enfermagem*, Salvador, 1998;11:9-18.
29. Tavares-Neto J, Costa JM, Marsden PD, et al. Racial composition and evaluation of the Montenegro cutaneous reaction in patients with mucocutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1986;19:75-78.
30. Zambon VD, Kaneko KA, Pedrazzani ES. Avaliação epidemiológica e operacional do programa de controle da hanseníase na região de São Carlos-SP no período de 1983/ 1988. *Rev Bras Enferm*, 1980;43:88-95.
31. Saha SP, Das KK. Disability pattern amongst leprosy cases in an urban area (Calcutta). *Indian J Lepr*, 1993;65:305-314.

# Doença de Chagas associada a doenças crônicas em pacientes assistidos em ambulatório de hospital universitário\*

## *Chagas' disease associated with chronic infirmities in outpatients followed in a university hospital*

Maria Elena Guariento<sup>1</sup>, Fernando Canola Alliegro<sup>2</sup>, Eros Antonio de Almeida<sup>3</sup>

\*Recebido do Ambulatório do Grupo de Estudos em Doença de Chagas (GEDoCh) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Após o controle da transmissão da doença de Chagas, o desafio é oferecer assistência aos chagásicos que estão envelhecendo com maior probabilidade de desenvolverem doenças associadas. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre essa doença infecciosa e enfermidades crônico-degenerativas.

**MÉTODO:** Foram avaliados os prontuários médicos de chagásicos matriculados em serviço de referência (Ambulatório do Grupo de Estudos em Doença de Chagas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas), no período de 1980 a 2006, quanto à forma clínica da doença, presença de comorbidades e sexo.

**RESULTADOS:** Encontraram-se dados de 2.497 pacientes. Verificou-se que 1.592 (63,8%) apresentavam algum tipo de doença associada, sendo a mais comum a hipertensão arterial (20,6%), seguida por outras infecções crônicas (2%), cardiopatias de outra etiologia (0,9%), hepatite crônica (0,5%) e diabetes *mellitus* (0,4%). As mulheres apresentaram maior porcentagem de hipertensão arterial (22,8% *versus* 18,7%) e diabetes *mellitus* (0,8%

*versus* 0,07%), enquanto os homens apresentaram mais infecções crônicas (2,5% *versus* 1,5%) e hepatite crônica (0,7% *versus* 0,2%).

**CONCLUSÃO:** Constatou-se elevada associação entre doença de Chagas e outras doenças crônicas, destacando-se a hipertensão arterial, particularmente nas mulheres. Isso pode acarretar deterioração em nível do aparelho cardiovascular, o que exige especial atenção dos serviços de saúde que assistem a esses pacientes.

**Descritores:** Comorbidades, Doença de Chagas, Envelhecimento, Sexo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** After the control of the *T. cruzi* transmission the next step is to follow the infected persons in process of ageing with a greater possibility of developing other chronic diseases. This study intended to evaluate the clinical characteristics of Chagas' disease associated with other chronic infirmities.

**METHOD:** It was collected the data about clinical form, associated diseases and sex through the review of the medical records of chagasic patients registered in a Reference Ambulatory from the University Hospital of Campinas, Brazil.

**RESULTS:** Among 2,497 records it was observed that 1,592 (63.8%) presented associated diseases in the moment of their registration and the most common was arterial hypertension (20.6%), followed by other chronic infections (2%); cardiac diseases not due to *T. cruzi* infection (0.9%); chronic hepatitis (0.5%) and diabetes (0.4%). Female patients presented higher percentage of arterial hypertension (22.8% vs. 18.7%) and diabetes (0.8% vs. 0.07%) and male patients presented more chronic infections (2.5% vs. 1.5%) and chronic hepatitis (0.7% vs. 0.2%).

**CONCLUSION:** The association of Chagas' disease with other chronic infirmities was elevated, particularly in the female patients. The most common related disease was arterial hypertension what can contribute to the cardiovascular deterioration. It indicates that chagasic patients request special attention in the health assistance system, particularly the women.

**Keywords:** Ageing, Comorbidities, Chagas' Disease, Gender.

1. Professora Doutora e Coordenadora do Grupo de Estudos em Doença de Chagas - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

2. Médico Residente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

3. Livre-Docente do Grupo de Estudos em Doença de Chagas - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Apresentado em 09 de fevereiro de 2009.

Aceito para publicação em 26 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Elena Guariento

Departamento de Clínica Médica / FCM – UNICAMP

Rua Alexander Fleming, 40

Cidade Universitária Zeferino Vaz, Distrito de Barão Geraldo

13087-970 Campinas, SP.

Fone: (19) 3521 9211 / Fax: (19) 3521 7878

E-mail: meguar@fcm.unicamp.br

## INTRODUÇÃO

Uma vez erradicada a transmissão vetorial e transfusional da doença de Chagas<sup>1,2</sup>, desaparecem os casos agudos e decresce o número de indivíduos mais jovens acometidos<sup>1</sup>. Porém, mesmo após a aplicação de significativas medidas de controle da transmissão dessa doença, ela continua a representar importante causa de mortalidade e morbidade no Continente Sul-Americano<sup>3-5</sup>.

No Brasil, resta o desafio de prestar assistência a milhões de infectados na sua fase crônica. Grande proporção desses indivíduos, ou já se encontram na terceira idade, ou se tornarão idosos em futuro próximo, situação que os predispõe à associação com outras doenças crônicas, particularmente no que se refere às doenças cardiovasculares.

A associação da doença de Chagas ao processo de envelhecimento dos seus portadores merece especial ênfase. Somado ao declínio que ocorre com o avanço da idade, o processo de envelhecer com essa doença pode ter especificidades que precisam ser mais conhecidas<sup>1,5</sup>.

A associação frequente de doenças crônicas acarreta demanda expressiva por serviços de saúde e medicamentos, predispondo a inúmeros riscos. Também a associação entre Chagas e outras doenças crônicas pode incrementar a morbimortalidade e piorar a qualidade de vida daqueles que se encontram nessa condição desfavorável<sup>6-8</sup>.

Sendo assim, buscou-se avaliar a ocorrência, bem com as características clínicas da associação de doenças crônico-degenerativas em chagásicos crônicos nos diferentes períodos de funcionamento de um serviço de referência vinculado ao Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

## MÉTODO

Foram avaliados os prontuários de pacientes chagásicos matriculados no Ambulatório do Grupo de Estudos em Doença de Chagas (GEDoCh) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, correspondendo ao período de matrícula nesse serviço de referência que se estendeu de 1980 a 2006.

Todos os pacientes incluídos nesse Ambulatório foram encaminhados de serviços de Atenção Primária, ou de outros ambulatórios vinculados ao mesmo hospital. Todos tiveram o diagnóstico confirmado através de pelo menos duas provas sorológicas e/ou pela confirmação do achado do parasita em sangue circulante.

Foram considerados os diagnósticos de doenças crônicas, confirmados e registrados no prontuário na data de matrícula no Ambulatório do GEDoCh. Avaliou-se, ainda, a forma clínica da doença de Chagas apresentada pelos pacientes na data da matrícula no Ambulatório do GEDoCh, conforme a classificação descrita a seguir<sup>9</sup>:

I – Pacientes na forma crônica (FC) indeterminada (indivíduo assintomático; exame clínico normal; eletrocardiograma em repouso, estudo radiológico do tórax, esôfago e cólon normais);

II – Pacientes na forma cardíaca com alterações de ritmo e/ou distúrbio de condução, mas sem queixa de dispnéia

relacionada aos esforços e/ou aumento da área cardíaca;  
III – Pacientes na FC cardíaca com queixa de dispnéia aos esforços e/ou aumento da área cardíaca;  
IV – Pacientes na forma crônica digestiva;  
V – Associação de II e IV;  
VI – Associação de III e IV.

Nesse estudo, consideraram-se também as variáveis sexo do paciente e o período em que foi efetivada a matrícula no Ambulatório do GEDoCh, ou seja, primeiro período: 1980 a 1995; segundo período: 1996 a 2006.

Utilizou-se o programa SAS (*Statistical Analysis System v.6.12 of SAS Institute Inc., 1996*) para análise estatística dos dados. O teste do Qui-quadrado foi usado para a apreciação dos achados relativos às características clínicas dos pacientes nos diferentes períodos, bem como para avaliar a ocorrência de comorbidades em homens e mulheres portadores de doença de Chagas. O nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Foram tomados os devidos cuidados quanto à utilização dos dados contidos nos prontuários médicos dos pacientes, de forma a resguardar a sua identidade, segundo os princípios da Declaração de Helsinque<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

Foram incluídos, para fins de avaliação do presente estudo e análise estatística, 2497 prontuários de pacientes chagásicos matriculados no Ambulatório do GEDoCh, a partir de um total de 3202 levantados (perda de 22%), correspondendo ao período de matrícula nesse serviço de referência que se estendeu de 1980 a 2006. Desses registros, 1445 (48,6%) prontuários referiam-se ao primeiro decênio (1980 – 1995) e 1052 (35,4%) ao segundo decênio (1996 – 2006).

Avaliando os dados obtidos dentro do período analisado, verificou-se o predomínio do sexo masculino com 53,7% do total de pacientes matriculados. Em relação à forma clínica da doença na ocasião da matrícula, o resultado foi: FC I em 41,7% (1041); FC II em 17,9% (446); FC III em 16,6% (414); FC IV em 10,5% (262); FC V em 5% (124); FC VI em 7,8% (194). Houve perda de 0,5% desse dado nos prontuários analisados.

Confrontando-se, ainda, o registro do sexo dos pacientes chagásicos com a forma clínica de sua doença na data da matrícula, verificou-se o que consta da tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição da forma clínica da doença de Chagas de acordo com sexo dos pacientes.

Formas Clínicas	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Valor de p
FC I	405 (35%)	632 (47,2%)	0,0001
FC II	182 (15,7%)	265 (19,8%)	0,0280
FC III	212 (18,3%)	206 (15,4%)	0,0966
FC IV	157 (13,6%)	110 (8,2%)	0,0001
FC V	80 (6,9%)	48 (3,6%)	0,004
FC VI	92 (10,3%)	72 (5,4%)	0,0152
Sem registro	09 (0,7%)	07 (0,5%)	
Total	1.157	1.340	

FC = forma crônica

Ao se confrontar a idade dos pacientes com a forma clínica apresentada, verificou-se que a mediana da FC I foi de 40 anos; para a FC II, 45 anos; na FC III 49 anos; na FC IV 47 anos; para a FC V 53 anos e, finalmente, para a FC VI, a mediana foi de 50 anos ( $p < 0,05$ ).

A mediana da idade dos pacientes chagásicos matriculados no período de 1980 a 1995 foi de 43 anos, com média de  $43,5 \pm 12,9$  anos; entretanto, no segundo decênio a mediana elevou-se para 47 anos, com média de  $46,7 \pm 13,9$  ( $p < 0,05$ ).

Em relação ao sexo dos pacientes matriculados, no primeiro período registrou-se 58,3% homens e 41,4% de mulheres; já no segundo período registrou-se um incremento no número de mulheres matriculadas (45,4%) em relação ao número de homens (54,3%), porém não se registrou diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Comparando-se os dados contidos nos prontuários ao longo dos dois períodos, em relação às doenças associadas, verificou-se que, entre 1980 e 1995 houve: 35,8% (518) registros de pacientes sem nenhuma doença associada; em 23,6% (341) registrou-se hipertensão arterial (HAS); em 13,6% (197) o registro dos dados não permitia fechar o diagnóstico quanto à doença associada; em 1,7% (25) registrou-se alguma infecção crônica; em 0,8% dos prontuários (12) registrou-se cardiopatia não associada à doença de Chagas; em 0,5% (7) registrou-se diagnóstico de hepatite crônica; em 0,4% (6) diabetes *mellitus* (DM); além disso, 9,6% (139) dos registros mostravam associação de outras doenças (uma ou mais). No segundo período encontrou-se: nenhuma doença referida em 36,7% (386) dos casos; HAS em 16,3% (172); doenças desconhecidas em 19% (199); doenças infecciosas em 2,4% (26); cardiopatia não chagásica em 0,95% (10); DM e hepatite crônica em 0,4% (5); outras enfermidades em 7,8% (82) dos casos ( $p < 0,05$ ).

Confrontando-se os dados relativos às doenças associadas, na data da matrícula, de acordo com o sexo, foram encontrados os resultados que são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das doenças crônicas associadas à doença de Chagas de acordo com o sexo dos pacientes.

Doenças Associadas	Sexo		Valor de p
	Feminino	Masculino	
Nenhuma	308 (28,6%)	595 (42%)	0,0000
Hipertensão arterial sistêmica	263 (24,4%)	250 (17,7%)	0,0416
Desconhecida	157 (14,5%)	238 (16,8%)	0,0140
Outras infecções (inclusive SIDA)	18 (1,6%)	32 (2,2%)	0,1174
Cardiopatias	10 (0,9%)	12 (0,8%)	0,9342
Hepatite crônica	03 (0,2%)	9 (0,6%)	0,0001
Diabetes <i>mellitus</i>	10 (0,9%)	1 (0,07%)	0,0000
Outras (inclusive associação de duas ou mais)	132 (12,2%)	88 (6,2%)	0,0000
Sem registro	01 (0,08%)	0	
Total	1.157	1.340	

SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o perfil clínico dos pacientes chagásicos admitidos no Ambulatório do Grupo de Estudos em Doença de Chagas do Hospital de Clínicas da UNICAMP, no período de 1980 a 2006.

O predomínio de pacientes do sexo masculino (53,7%), entre os que foram matriculados no Ambulatório do GE-DoCh, embora sem significância estatística, pode estar refletindo o maior acesso dos homens a um serviço de referência para portadores da doença de Chagas, quando são comparados às mulheres, em função de questões socioculturais relativas à categoria gênero<sup>11</sup>.

Além disso, também é preciso considerar a possibilidade dos homens apresentarem um quadro sintomatológico mais rico da doença. Isso pode estar se refletindo nos achados da distribuição das formas clínicas da doença em relação ao sexo. Afinal, o presente estudo também mostrou maior proporção de homens com a forma cardíaca da doença, caracterizada por distúrbios de ritmo e condução; entretanto, o mesmo não se verificou em relação aos que tinham a forma miopática da doença. Tal achado está parcialmente em consonância com o que foi observado, anteriormente, por Barretto e col.<sup>12</sup> que observaram que o sexo masculino está associado à maior risco de desenvolver-se a forma cardíaca da doença de Chagas. A maior prevalência da cardiopatia miopática entre as mulheres desse grupo pode, também, ser associada ao fato de que elas têm menor acesso ao atendimento em um hospital universitário, sendo encaminhadas em função de manifestações sintomatológicas mais graves<sup>11</sup>, como o que se verifica nessa forma da doença de Chagas.

É importante ressaltar, também, que quando se considerou a cardiopatia chagásica na forma miopática, tanto isolada como associada às alterações digestivas, verificou-se que as mulheres apresentavam essa manifestação em maior proporção que os homens. Entretanto, em relação à forma cardíaca na qual aparecem distúrbios de condução e/ou ritmo, tanto de forma isolada como associada com manifestações digestivas, a proporção de mulheres foi ligeiramente inferior a dos homens.

Por outro lado, entre as pacientes do sexo feminino, também se verificou predominância da forma clínica digestiva, tanto isolada, como associada às manifestações cardíacas. Essa associação entre a forma digestiva da doença de Chagas e o sexo feminino já foi registrada por Rezende<sup>13</sup>, no que se refere às formas mais leves do megaesôfago, em estágio anterior à dilatação da víscera. Entretanto, não foi objeto desse estudo a avaliação do estágio de acometimento dos portadores da forma digestiva da doença de Chagas.

A categoria gênero também pode estar vinculada ao achado de maior prevalência de doenças associadas entre as mulheres do que entre os homens ( $p = 0,000$ ). Entre essas, destaca-se a hipertensão arterial, o que também faz pensar na relação entre condição social adversa e manifestações clínicas mais graves. Além disso, essa associação entre duas doenças que acarretam lesão ao miocárdio

também pode contribuir, ao menos em parte, para o achado de uma proporção maior de mulheres chagásicas com a forma miopática da cardiopatia chagásica, conforme já demonstrado na literatura<sup>14</sup>.

Considerando-se, ainda, as formas clínicas de apresentação da doença de Chagas, à época da matrícula no serviço, houve predomínio da forma indeterminada nos dois períodos avaliados (42,4% e 40,6%, respectivamente), diminuindo a sua ocorrência no segundo período de matrícula, acompanhada do aumento da forma cardíaca. Em outro estudo sobre o perfil clínico-epidemiológico de pacientes chagásicos seguidos em serviço de referência, a forma cardíaca foi a apresentação clínica mais encontrada<sup>15</sup>. Entretanto, nas áreas endêmicas também se registra, habitualmente, um predomínio da forma indeterminada<sup>16</sup>. O crescimento da proporção de cardiopatas entre os matriculados no Ambulatório do GEDoCh, ao longo do tempo, provavelmente pode ser associado ao fato de que um contingente progressivamente maior de portadores da forma indeterminada, que apresenta caráter evidentemente benigno<sup>16</sup>, está sendo assistido nos serviços de Atenção Primária e não nos serviços terciários, conforme recomendação para assistência ao chagásico crônico<sup>17</sup>. Esse achado também pode ser relacionado ao progressivo envelhecimento dos portadores dessa doença, conforme constatado nesse estudo e na literatura<sup>2</sup>.

A evolução da faixa etária dos pacientes matriculados mostrou diferença significativa entre os dois períodos considerados no estudo, com média de  $43,5 \pm 12,9$  anos no primeiro, em confronto com uma média de  $46,7 \pm 13,9$  anos no segundo período ( $p < 0,05$ ). Esse dado pode ser vinculado ao crescimento da proporção de portadores da forma cardíaca da doença, entre os que são admitidos no GEDoCh. Tal interpretação também se associa ao achado de que a mediana das idades vai aumentando, à medida que a forma clínica torna-se mais grave (de 40 anos na FC I para 49 anos na FC III). Essa verificação confirma o que já se documentou na literatura, a respeito do caráter evolutivo da doença de Chagas, além de refletir o progressivo envelhecimento dos seus portadores, na medida em que se interrompe a transmissão da doença<sup>2</sup>.

A hipertensão arterial é o achado mais frequente associada à doença de Chagas vem de encontro com dados da literatura. Como já se registrou<sup>6,14,15,18</sup>, a associação dessas duas doenças é bastante comum, e deve aumentar, à medida que o contingente de chagásicos crônicos idosos também aumenta. Por outro lado, o aumento da frequência de doenças infecciosas crônicas, que se observou no segundo decênio deve-se, provavelmente, à associação entre doença de Chagas e SIDA<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo estão em consonância com outros relatos da literatura que permitem inferir que há uma evidente tendência ao envelhecimento dos pacientes chagásicos<sup>2</sup>, o que se pode constatar em um serviço de assistência referenciada. O processo de envelhecimento

desses pacientes tende a se acompanhar de um aumento de doenças associadas<sup>6,8</sup>, dando-se especial destaque à hipertensão arterial pelo potencial mórbido que essa associação apresenta em relação ao aparelho cardiovascular<sup>14</sup>. Além disso, o estudo apresenta evidências de que as mulheres portadoras de doença de Chagas podem ser encaminhadas a um serviço de referência em função de um quadro clínico mais grave, com maior probabilidade de apresentarem comorbidades, o que seguramente exige maior atenção por parte das equipes de saúde que prestam assistência a essas pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. de Carvalho Filho ET, Figueira JL, Pasini U, et al. Chagas disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*, 1985;45:103-107.
2. Dias JCP. O Controle da Doença de Chagas nos Países do Cone Sul da América: História de uma iniciativa internacional 1991-2001. In: Silveira AC. El control de la Enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América. Historia de una iniciativa internacional. 1991/2001. Uberaba: FMTM; 2002;145-250.
3. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*, 1987;75:1140-1145.
4. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease)--a tropical disease now in the United States. *N Eng J Med*, 1993;329:639-644.
5. Lima e Costa MF, Barreto SM, Guerra HL, et al. Ageing with Trypanosoma cruzi infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambuí Health and Ageing Study (BHAS) *Int J Epidemiol*, 2001;30:887-893.
6. de Almeida EA, Barbosa Neto RM, Guariento ME, et al. Clinical presentation of chronic Chagas disease in elderly. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007;40:311-315.
7. Kamiji MM, de Oliveira RB. Features of Chagas' disease patients with emphasis on digestive form, in a tertiary hospital of Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2005;38:305-309.
8. Costa MF, Uchoa E, Guerra HL, et al. The Bambuí health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. *Rev Saude Publica*, 2000;34:126-135.
9. Prata A. Classification of Chagas' infection in humans. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1990;23:109-113.
10. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Available from: URL: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
11. Orosz JEB, Morano, FG, Guariento ME. Caracterização da doença de Chagas quanto à categoria gênero em um serviço de referência. *Rev Bras Clin Terap*, 1996;22:9-12.
12. Barreto AC, Arteaga E, Mady C, et al. Male sex. Prognostic factor in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*, 1993;60:225-227.
13. Rezende JM. O Aparelho Digestivo na Doença de Chagas: Aspectos Clínicos. In: Dias JCP, Coura JR.

- Clínica e Terapêutica na Doença de Chagas. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 1997;153-176.
14. Guariento ME, Orosz JE, Gontijo JA. Clinical relationship between Chagas' disease and primary arterial hipertension at an outpatient referral service. *Arq Bras Cardiol*, 1998;70:431-434.
  15. Bozelli CE, Araújo SM, Guilherme AL, et al. Clinical and epidemiological profile of patients with Chagas disease ant the University Hospital in Maringá, Paraná, Brazil. *Cad Saude Publica*, 2006;22:1027-1034.
  16. Guariento ME, Wanderley JS, Almeida EA. Doença de Chagas. In: Lopes C, Ward LS, Guariento ME. *Medicina Ambulatorial*. São Paulo: Atheneu; 2006;225-236.
  17. SVS / MS. Diagnóstico e manejo da forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2005;38:(SupplIII):14.
  18. Guariento ME, Alegre SM, Almeida EA, et al. Doença de Chagas e enfermidades associadas em um serviço de referência. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2002;35:(SupplIII):207.
  19. Almeida EA. Conduta clínica nos indivíduos portadores de doença de Chagas e infecção pelo HIV. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1993;26:(SupplIII):80-82.

# Comparação de função cognitiva e depressão em pacientes hipotireoideos subclínicos com eutiroideos e hipotireoideos em tratamento, acima de 65 anos\*

*Comparison of cognitive function and depression among patients over 65 years in subclinical hypothyroidism, euthyroidism and hypothyroidism in treatment.*

Manuhela Cintra de Freitas<sup>1</sup>, Alessandro Gonçalves Campolina<sup>2</sup>, Ricardo Luis Ribeiro<sup>3</sup>, Fábio Takashi Kitadai<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), Serviço de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência de depressão e déficit cognitivo em pacientes com hipotireoidismo subclínico e comparar com a prevalência em eutireoideos e hipotireoideos em tratamento, que tivessem os níveis de TSH dentro dos valores de referência.

**MÉTODO:** Estudo transversal, por análise de prontuários de pacientes em tratamento no setor de Geriatria e Gerontologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), com dosagem de TSH, T<sub>4</sub> livre, resultados de Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15). Realizou-se análise descritiva das variáveis sócio-demográficas e clínicas, teste do Qui-quadrado para avaliação da associação entre sintomas cognitivos e disfunção tireoidiana, Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis para a comparação da idade, escolaridade, MEEM e GDS-15.

**RESULTADOS:** A amostra foi composta por 37 mulheres e 9 homens com média de idade de 74 anos, sendo 26,1% com hipotireoidismo em tratamento, 32,6% com hipotireoidismo subclínico e 41,3% eutireoideos. A média do MEEM não variou de modo significativo nos 3 grupos avaliados ( $p = 0,093$ ). A prevalência de sintomas depressivos pelo GDS-15 não variou significativamente nos três grupos avaliados ( $p = 0,586$  e  $p = 0,984$ , respectivamente).

**CONCLUSÃO:** As prevalências de depressão e déficit cognitivo não se mostraram diferentes em pacientes idosos com eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico ou hipotiroidismo em tratamento com níveis de TSH dentro dos valores de referência.

**Descritores:** Cognição, Depressão, Hipotireoidismo, Idoso.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To assess the prevalence of depression and cognitive deficit in patients with subclinical hypothyroidism and compare with the prevalence in euthyroidism and hypothyroidism in treatment that had levels of TSH within the reference values.

**METHOD:** Cross-sectional study, analysis of records of patients undergoing treatment in the sector of Geriatrics and Gerontology of the Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), with dosage of TSH, free T<sub>4</sub>, results of MMSE and GDS-15. Descriptive analysis of socio-demographic clinical variables, the Chi-square test to evaluate the association between cognitive symptoms and thyroid dysfunction, Analysis of Variance, made by the Kruskal-Wallis, for comparison of age, education, MMSE and GDS-15.

**RESULTS:** The sample was composed by 37 women and 9 men with an average age of 74 years, and 26.1% with hypothyroidism in treatment, 32.6% with subclinical hypothyroidism and 41.3% in euthyroidism. The average MMSE did not change in any significant way in the 3 groups evaluated ( $p = 0.093$ ). The prevalence of depressive symptoms by GDS-15 did not change significantly in the 3 groups evaluated ( $p = 0.586$ ,  $p = 0.984$ , respectively).

**CONCLUSION:** The prevalence of depression and cognitive deficit was not different in older individuals in euthyroidism, subclinical hypothyroidism or hypothyroidism, with TSH within the reference values.

**Keywords:** Cognition, Depression, Elderly, Hypothyroidism.

## INTRODUÇÃO

A relação entre disfunção tireoideana e doenças psiquiátricas é conhecida há quatro séculos, sendo que os pacientes com anormalidades da glândula tireóide podem apresentar alterações do humor e da cognição, como a depressão e as demências<sup>1,2</sup>.

1. Médica Geriatria
2. Médico Geriatria, Mestre em Ciências pela UNIFESP
3. Médico Pediatra, Mestre em Saúde Materno Infantil pela UNISA
4. Médico Geriatria, Mestre em Reumatologia e Doutor em Ciências pela UNIFESP.

Apresentado em 19 de dezembro de 2008.  
Aceito para publicação em 27 de fevereiro de 2009.

Endereço para correspondência:  
Dr. Alessandro Gonçalves Campolina  
Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM)  
Serviço de Geriatria e Gerontologia  
Rua Castro Alves, 60 - Aclimação  
01532-001 São Paulo, SP.  
Fones: (11) 3208-2211 - 8263-6376  
E-mail: alecampolina@gmail.com

A incidência do hipotireoidismo aumenta a partir dos 60 anos, com frequência que varia de 0,5% a 5% nos casos de hipotireoidismo franco e de 15% a 20% nos casos de hipotireoidismo subclínico, sendo mais frequente em indivíduos do sexo feminino e na raça branca<sup>1</sup>.

A apresentação clínica do hipotireoidismo nos indivíduos idosos é atípica e sintomas neuropsiquiátricos, como depressão e déficit cognitivo, podem ocorrer em aproximadamente 60% dos pacientes<sup>3</sup>.

O hipotireoidismo é considerado causa comum de demência reversível<sup>2</sup>, que quando tratado adequadamente pode-se reverter o quadro de déficit cognitivo<sup>3</sup>.

A associação de depressão com hipotireoidismo franco é descrita na literatura científica, mas o mesmo não ocorre em relação ao hipotireoidismo subclínico. Entretanto, vários estudos indicam uma provável relação entre esta condição clínica e alterações psiquiátricas, embora ainda existam controvérsias<sup>2</sup>.

O hipotireoidismo subclínico é um transtorno que se apresenta em qualquer etapa da vida, sendo a frequência maior na terceira idade.

Ainda que na sua maioria o hipotireoidismo subclínico seja assintomático, existem pacientes que referem ao menos um sintoma do hipotireoidismo franco. O tratamento medicamentoso ou expectante é a terapêutica recomendada, ainda que não exista consenso internacional<sup>6</sup>.

O hipotireoidismo subclínico é definido como a elevação da tireotrofina (TSH) associada a níveis séricos normais de tiroxina (T<sub>4</sub>) e triiodotironina (T<sub>3</sub>)<sup>2</sup>. Estudos atuais têm aumentado as evidências que sugerem que o hipotireoidismo subclínico possa ser um fator predisponente para depressão, déficit cognitivo e demência<sup>4</sup>.

O diagnóstico de depressão é feito a partir do quadro clínico do paciente, sendo que um dos testes mais utilizados na literatura para a sua triagem é a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), que é validada para a população idosa<sup>7</sup>. A avaliação cognitiva feita com o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>8</sup>, também é um importante instrumento de rastreio aplicado na avaliação de idosos<sup>9</sup>.

O tratamento do hipotireoidismo é feito com levotiroxina. A dose inicial nos idosos é de 25 µg/dia. A dose é ajustada com base nos níveis de TSH e o objetivo do tratamento é o nível de TSH dentro dos limites da normalidade, idealmente na metade inferior da faixa de referência<sup>10</sup>.

Na maioria dos estudos, a prevalência de depressão tem sido maior nos indivíduos com hipotireoidismo subclínico, quando comparados com eutireoideos<sup>11-15</sup>. Apenas um estudo encontrou diferença significativa da incidência de depressão entre estes mesmos grupos de pacientes<sup>16</sup>.

Já em relação à prevalência de depressão no hipotireoidismo franco: alguns autores encontraram maior prevalência nos pacientes hipotireoideos<sup>17,18</sup>, enquanto outros não encontraram diferença significativa<sup>19</sup>.

Já a melhora da função cognitiva após tratamento com levotiroxina, amplamente estudada, tem resultados contraditórios. Alguns autores observaram melhora<sup>20-25</sup>, enquanto outros não encontraram diferença nas avaliações após tratamento<sup>26-28</sup>.

Eskelinen e col. estudaram a incidência de depressão e déficit cognitivo em hipotireoideos em tratamento e comparou

com indivíduos sem problema de tireóide, não encontrando diferença entre os grupos<sup>29</sup>.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a prevalência de depressão e déficit cognitivo entre os pacientes hipotireoideos subclínicos e comparar com a prevalência em eutireoideos e hipotireoideos em tratamento que tenham níveis de TSH dentro dos valores de referência.

## MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, realizado no setor de Geriatria e Gerontologia, composto por pacientes, regularmente matriculados, no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de julho a outubro de 2007. Foram incluídos os pacientes que tivessem uma dosagem de TSH sérico, T<sub>4</sub> livre e diagnóstico ou não de hipotireoidismo, resultado de MEEM e GDS-15 no prontuário.

Foram selecionados 46 pacientes ambulatoriais, sendo os dados clínicos e sócio-demográficos levantados a partir de revisão de prontuário. A amostra foi composta por 37 mulheres e 9 homens com média de idade de 74 anos (idade mínima para inclusão de 65 anos). Todos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSPM, no retorno em consulta rotineira de 3 em 3 meses, conforme protocolo de atendimento do ambulatório de Geriatria e Gerontologia.

Os pacientes foram divididos em três grupos. O grupo 1 = 12 pacientes com hipotireoidismo tratado, com TSH entre 0,4 e 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência e T<sub>4</sub> livre dentro da faixa da normalidade (0,8 e 1,9 ng/dL pelo método da quimioluminescência) em uso de levotiroxina. O grupo 2 = 15 pacientes com hipotireoidismo subclínico, com TSH maior que 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência<sup>30</sup> e T<sub>4</sub> livre dentro da faixa de normalidade. E o grupo 3 = 19 pacientes eutireoideos (sem doença tireoideana), portanto não faziam uso de levotiroxina e tinham os níveis de TSH dentro dos valores de referência (entre 0,4 e 4 mUI/mL pelo método da quimioluminescência)<sup>30</sup>.

## Instrumentos de avaliação

1. Avaliação de déficit cognitivo: todos foram submetidos ao MEEM durante as consultas de rotina no setor de Geriatria e Gerontologia. O MEEM avalia orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação e linguagem. Pode variar de 0 a 30 pontos e é altamente influenciado pelo nível de escolaridade. As notas de corte por escolaridade são: 20 (para analfabetos); 25 (para 1 a 4 anos); 26 (de 5 a 8 anos); 28 (de 9 a 11 anos) e 29 (para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos)<sup>9</sup>.

2. Avaliação de depressão: os pacientes foram submetidos à escala de depressão geriátrica (GDS-15) durante as consultas de rotina. O score podia variar de 0 a 15 pontos e quando acima de 5 pontos era sugestivo de depressão<sup>7</sup>.

3. Avaliação laboratorial: a dosagem de T<sub>4</sub> livre e TSH séricos foram realizadas pelo método de quimioluminescência<sup>30-32</sup>, solicitados durante as consultas de rotina no setor de Geriatria e Gerontologia.

### Análise estatística

Os resultados foram compilados no programa Excel do pacote Office da Microsoft®. Os cálculos estatísticos foram feitos no programa SigmaStat. Fez-se um resumo estatístico do nível de TSH para os 3 grupos separadamente. Para a associação entre presença ou ausência de déficit cognitivo entre os 3 grupos utilizou-se o teste do Qui-quadrado<sup>33</sup>. Para a comparação da idade, escolaridade, MEEM e GDS entre os três grupos utilizaram-se a Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis<sup>33</sup>. Considerou-se risco  $\alpha \leq 0,05$  ou 5% para a rejeição da hipótese de nulidade.

### RESULTADOS

A tabela 1 mostra a maior frequência de indivíduos do sexo feminino e a maior frequência de indivíduos pertencentes ao grupo III (eutiroidismo) na amostra.

A tabela 2 mostra a proximidade das médias de idade dos indivíduos dos 3 grupos.

A tabela 3 mostra a variação significativa do nível de escolaridade dos indivíduos pertencentes aos 3 grupos avaliados ( $p = 0,042$ ), com os indivíduos do grupo 1 apresentando os níveis mais altos de escolaridade.

A tabela 4 mostra que os resultados dos MEEM dos indivíduos dos 3 grupos não variaram de modo significativo ( $p = 0,093$ ). Os pacientes do grupo 2 (hipotireoidismo em tratamento) apresentaram um MEEM médio de 26,3, os do grupo II (hipotireoidismo subclínico) de 23,6 e os do grupo 3 (eutireoidismo) de 23,9.

A tabela 5 mostra que com relação a presença de déficit cognitivo não houve variação nos três grupos avaliados ( $p = 0,586$ ).

A tabela 6 mostra que o GDS-15 também não variou nos três grupos avaliados ( $p = 0,984$ ).

A associação da presença ou ausência de sintomas depressivos entre os grupos 1, 2 e 3 não foi possível de ser analisada.

Tabela 1 – Distribuição por sexo dos pacientes dos três grupos estudados.

Grupos	Sexo					
	Feminino	%	Masculino	%	Total	%
1	11	29,7	1	11,1	12	26,1
2	12	32,4	3	33,3	15	32,6
3	14	37,8	5	55,6	18	41,3
Total	37	100,0	9	100,0	46	100,00

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Tabela 2 - Comparação das idades entre os grupos estudados.

Idade	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	71,2	74,2	76,7	74,4
Mediana	70,5	70,0	77,0	72,0
Amplitude de variação	9	25	20	15
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste do Qui-quadrado = 3,554

Valor de  $p = 0,169$

Tabela 3 – Comparação da escolaridade (em anos) entre os grupos estudados.

Escolaridade	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	6,4	4,4	3,6	4,6
Mediana	4,5	4,0	3,0	4,0
Amplitude de variação	9	18	11	18
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste do Qui-quadrado = 6,346

Valor de  $p = 0,042$

Grupo 1 > Grupos 2 e 3.

Tabela 4 – Comparação do MEEM entre os grupos estudados.

MEEM	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	26,3	23,6	23,9	24,4
Mediana	26,5	24,0	24,0	25,0
Amplitude de Variação	6	11	14	14
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo; MEEM = Mini-Exame do Estado Mental.

Teste do Qui-quadrado = 4,759

Valor de  $p = 0,093$

Tabela 5 – Associação da presença ou ausência de déficit cognitivo entre os grupos estudados.

Grupos	Déficit Cognitivo					
	Sim	%	Não	%	Total	%
1	5	20,0	7	33,3	12	26,1
2	9	36,0	6	28,6	15	32,6
3	11	44,0	8	38,1	19	41,3
Total	25	100,0	21	100,0	46	100,0

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo.

Teste Qui-quadrado = 1,067

Valor de  $p = 0,586$

Tabela 6 – Comparação do GDS-15 entre os Grupos Estudados.

GDS-15	Grupos			
	1	2	3	Total
Média	4,8	5,5	5,2	5,2
Mediana	4,0	4,0	4,0	4,0
Amplitude de variação	11	14	14	14
Nº de pacientes	12	15	19	46

Grupo 1 = hipotireoidismo em tratamento; Grupo 2 = hipotireoidismo subclínico; Grupo 3 = eutireoidismo; GDS-15 = Escala de Depressão Geriátrica.

Teste Qui-quadrado = 0,032

Valor de  $p = 0,984$

### DISCUSSÃO

Vários estudos revelam o aumento da prevalência de hipotireoidismo ou hipotireoidismo subclínico em mulheres com avançar da idade<sup>34</sup>.

O envelhecimento da população acompanhado da solidão em idosos facilita o aparecimento da depressão. Esta doença é provavelmente a principal causa de sofrimento do idoso e ocorre diminuição considerável na qualidade de vida<sup>35</sup>.

Apesar de na literatura o hipotireoidismo estar classicamente associado a distúrbios do humor, na prática clínica nem sempre esse fato recebe a devida atenção<sup>36</sup>.

A depressão é uma das principais síndromes geriátricas. É uma doença crônica ou recorrente que tem consequências devastadoras no idoso. A prevalência difere segundo o método e a referência utilizada, mas pode ser de 10% a 27%<sup>35</sup>.

Chueire, Romaldini e Ward observaram que depressão foi mais frequente entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico que entre indivíduos com hipotireoidismo clínico tratado. Hipotireoidismo subclínico aumentou o risco para um paciente apresentar depressão em mais de quatro vezes<sup>11</sup>.

Oliveira e col. verificaram que 12,8% dos pacientes hipotireoideos apresentavam diagnóstico de depressão estabelecido por especialista<sup>36</sup>.

Apolinário e col. constataram que os pacientes com hipotireoidismo subclínico, comparados com indivíduos normais, evidenciaram um aumento estatisticamente significativo dos sintomas depressivos e ansiosos<sup>12</sup>.

Almeida e col. encontraram prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos no hipotireoidismo subclínico em comparação ao grupo de indivíduos normais, sendo o transtorno do humor o de maior frequência. Sintomas de depressão foram 2,3 vezes menos frequentes entre os eutireoideos, quando o instrumento utilizado foi a escala de Beck<sup>13</sup>.

Teixeira e col. encontraram nível médio de TSH, no hipotireoidismo subclínico, de  $7,76 \pm 2,9$   $\mu$ UI/mL e  $1,66 \pm 0,6$   $\mu$ UI/mL nos eutireoideos. O nível de T4L foi menor no hipotireoidismo subclínico, apresentando correlação linear negativa com TSH. Ocorreu maior frequência de escore clínico anormal, de sintomas de depressão, pela escala de Beck no hipotireoidismo subclínico. A presença de sintomas de depressão e ansiedade associou-se de forma positiva com pontuação no escore clínico e níveis de TSH. Não houve associação entre achados clínicos ou psiquiátricos e etiologia do hipotireoidismo subclínico, idade ou menopausa<sup>14</sup>.

A alta frequência de sintomas depressivos em uma amostra pode estar exacerbada pela predominância de pacientes do sexo feminino. Depressão ocorre na população geral numa relação de 2 a 3 mulheres para 1 homem<sup>37</sup>.

Gussekklo e col. verificaram que em idosos acima de 85 anos, não existe relação entre níveis séricos de TSH e limitações nas atividades de vida diária, na ocorrência de sintomas depressivos e deterioração cognitiva<sup>38</sup>.

Distúrbios da memória ou perdas cognitivas com comprometimento da memória estão entre os problemas mais comuns trazidos pelo idoso ao consultório médico<sup>39</sup>. Esta queixa pode ser o que se denominam de queixa subjetiva de memória quando descartada possibilidade de doenças, como a depressão, que pode causar declínio cognitivo reversível a partir do momento em que se controla a depressão, ou até mesmo o quadro inicial das diferentes demências<sup>40</sup>.

A depressão e a demência constituem duas das enfermidades mais prevalentes em psicogeriatría. Com frequência se associam, ou mesmo uma pode simular a outra, o que ocasiona dificuldades diagnósticas<sup>41</sup>.

Estima-se que a prevalência de depressão maior associada à demência do tipo Alzheimer se situe na faixa de 20% e 25%,

e a da depressão menor e outras síndromes depressivas na faixa de 20% a 30%<sup>42,43</sup>, embora estudos epidemiológicos que utilizaram critérios metodológicos distintos reportem taxas de prevalência muito variáveis entre 0% e 87%<sup>44</sup>.

Alterações comportamentais estão comprovadamente associadas ao hipotireoidismo há mais de 50 anos<sup>45</sup>. As alterações descritas são distúrbios do humor incluindo ansiedade grave com agitação (loucura mixedematosa) e depressão, e alterações cognitivas, incluindo déficit de memória e atenção, perturbação da linguagem e agitação psicomotora<sup>1</sup>.

Em recente revisão da literatura, entre 2.781 pacientes com demência, detectou-se apenas um caso de demência associada ao hipotireoidismo, reversível com a reposição hormonal<sup>46</sup>.

O hipotireoidismo clínico também se associa à comprometimento na aprendizagem, fluência verbal, habilidade visoespacial e alguns aspectos de atenção e velocidade motora<sup>47</sup>. O hipotireoidismo tem sintomas semelhantes aos da depressão como: lentificação da fala, diminuição do rendimento intelectual, fadiga, diminuição do apetite e apatia<sup>48</sup>; e sintomas semelhantes aos da demência como: diminuição da memória, diminuição do rendimento intelectual. Com o tratamento do hipotireoidismo pode haver melhora dessas manifestações clínicas<sup>49</sup>.

A depressão associada ao hipotireoidismo usualmente responde a levotiroxina<sup>50</sup>, porém pode haver apenas melhora parcial de recuperação da função neurocognitiva com a reposição hormonal<sup>1</sup>.

Del Ser Quijano, encontrou pior desempenho cognitivo em pacientes com hipotireoidismo moderado a grave, em comparação com hipotireoidismo leve e subclínico, desempenho esse que melhorou após a reposição hormonal<sup>24</sup>.

Estudos iniciais sugeriram uma melhora da demência com o uso de Levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo. Porém, estudos posteriores mostraram resultados contraditórios<sup>5</sup>.

Os dados obtidos neste estudo não diferem da literatura, demonstrando que não há associação entre hipotireoidismo subclínico, depressão e declínio cognitivo. Possivelmente não há relação fisiopatológica dos mecanismos hormonais tireoideos com estas enfermidades<sup>6</sup>.

A falta de relação fisiopatológica hormonal pode justificar a ausência de resposta do tratamento do hipotireoidismo na melhora clínica da depressão e demência.

Entretanto, devem-se considerar os casos de hipotireoidismo que desenvolvem demência ou depressão ao longo de seu curso clínico, e os casos de depressão ou demência em que o hipotireoidismo pode coexistir como uma segunda doença não diagnosticada.

## CONCLUSÃO

No presente estudo, em que foi avaliada a prevalência de depressão e déficit cognitivo entre os pacientes hipotireoideos clínico e subclínico, e comparou-se com os pacientes sem hipotireoidismo, não houve diferença entre os grupos. Sugere-se a realização de outros estudos com maior número de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 1998; 158:1413-1418.
2. Almeida C, Brasil MA, Reis FA, et al. Hipotireoidismo subclínico e alterações neuropsiquiátricas: uma revisão. *J Bras Psiquiatr* 2004;53:100-108.
3. Liberman S. Doenças da Tireóide e Paratireóide. In: Freitas EV, Cançado FAX, Doll J, et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 2ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;787-788.
4. Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*, 2003;5:384-390.
5. Fylkesnes SI, Nygaard HA. Dementia and hypothyroidism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:905-957.
6. Saéz JG, Martínez FC, Fernández PG, et al. Updating on subclinical hypothyroidism. *Rev Cuba Endocrinol*, 2005;16.
7. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 1983;17:37-49.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975;12:189-198.
9. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003;61(3-B):777-781.
10. Jameson JL, Weetman AP. Distúrbios da Glândula Tireóide. In: Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison Medicina Interna*. 15ª Ed, Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002;52-55.
11. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007;44:21-28.
12. Appolinario JC, Fontenelle LF, Rodrigues ALC, et al. Symptoms of depression and anxiety among patients with subclinical hypothyroidism. *J Bras Psiquiatr*, 2005;54:94-97.
13. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*, 2007;29:157-159.
14. Teixeira Pde F, Reuters VS, Almeida CP, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidismo. *Rev Assoc Med Bras*, 2006;52:222-228.
15. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression?. *Am J Psychiatry*, 1993;150:508-510.
16. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997;21:925-935.
17. Guimarães JMN. Níveis de TSH e sintomas depressivos em mulheres acima de 35 anos do município do Rio de Janeiro (dissertação). Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2007
18. Constant EL, Adam S, Seron X, et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*, 2005;11:535-544.
19. Demet MM, Ozmen B, Deveci A, et al. Depression and anxiety in hypothyroidism. *West Indian Med J*, 2003;52:223-227.
20. Nyström E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75.
21. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig*, 1993;71:367-371.
22. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*, 1996;11:744-749.
23. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, et al. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul*, 2002;36:115-122.
24. del Ser Quijano T, Delgado C, Martínez Espinosa S, et al. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia*, 2000;15:193-198.
25. Bono G, Fancellu R, Blandini F, et al. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand*, 2004;110:59-66.
26. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, 2001;323(7318):891-895.
27. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med*, 2001;112:348-354.
28. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:145-153.
29. Eskelinen SI, Vahlberg TJ, Isoaho RE, et al. Associations of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults. *Endocr Pract*, 2007;13:451-457.
30. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem*, 1995;41:367-374.
31. Witherspoon LR, el Shami AS, Shuler SE, et al. Chemically blocked analog assays for free thyronines. I. The effect of chemical blockers on T4 analog and T4 binding by albumin and by thyroxin-binding globulin, *Clin*

- Chem, 1988;34:9-16.
32. Witherspoon LR, el Shami AS, Shuler SE, et al. Chemically blocked analog assays for free thyronines. II. Use of equilibrium dialysis to optimize the displacement by chemical blockers of T4 analog and T3 analog from albumin while avoiding displacement of T4 and T3 from thyroxin-binding globulin. *Clin Chem*, 1988;34:17-23
  33. Siegel S, Castellan Jr NJ. *Non Parametric Statistics*. 2<sup>nd</sup> Ed, Mew York: McGraw-Hill Internacional Editions, McGraw-Hill Press; 1988.
  34. Morganti S, Ceda GP, Saccani M, et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*, 2005;28(Suppl11):101-104.
  35. Navarro AS, Ávila-Funes JA. La depresión: particularidades clínicas y consecuencias en el adulto mayor. *Gac Med Mex*, 2007;143:141-148.
  36. Oliveira MC, Pereira Filho AA, Schuch T, et al. Sinais e Sintomas Sugestivos de Depressão em Adultos com Hipotireoidismo Primário. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2001;45:570-575.
  37. American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>a</sup> Ed, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
  38. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the "Leiden 85-plus Study". *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006;150:90-96.
  39. Ramos LR, Montañó MBMM. Distúrbios da memória e demência no idoso. *Rev Bras Med*, 2005;62:29-37.
  40. Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, et al. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med*, 1995;25:105-120.
  41. Cunha UGV, Valle EA, Melo RA, et al. Tratamento farmacológico da depressão associada à demência. *J Bras Psiquiatr*, 2005;54:236-241.
  42. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002;10:125-128.
  43. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002;10:129-141.
  44. Porsteinsson AP, Tariot PN, Schneider LS. Mood disturbances in Alzheimer's disease. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1997;2:265-275.
  45. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J*, 1949;2:555-562.
  46. Clarnette RM, Patterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994;7:23-27.
  47. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc*, 1992;40:325-335.
  48. Ballone GJ. Tireóides e Emoções; in *PsiquWeb*, Internet, disponível em <http://www.psiqweb.med.br>, revisto em 2005.
  49. Vaisman M, Reis FAA. Hipotireoidismo. *Rev Bras Med*, 2000;57:169-175.
  50. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 1998;8:951-956.

# Risco para quedas em idosos da comunidade: relação entre tendência referida e susceptibilidade para quedas com o uso do teste clínico de interação sensorial e equilíbrio\*

*Risk for falls in community: dwelling elderly - relation of the trend related with clinical test of sensory interaction and balance*

Bianca Nogueira do Nascimento<sup>1</sup>, Bruna Valdês Duarte<sup>1</sup>, Dh Douglas Galvão Antonini<sup>1</sup>, Sheila de Melo Borges<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro Universitário Lusíada da Prefeitura Municipal de Santos, Santos, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A queda é um evento multifatorial, não sendo possível isolar um único fator como determinante para a sua ocorrência. A incidência de quedas e os ferimentos por elas causados são altos. Os estímulos dos sistemas visual, somatossensorial e vestibular são importantes na manutenção do equilíbrio, sendo possível avaliar a sua interação por meio do *Clinical Test of Sensory Interaction and Balance* (CTSIB). O objetivo deste estudo foi relacionar a tendência referida para quedas em idosos com a real susceptibilidade apontada pelo teste CTSIB.

**MÉTODO:** Trata-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva de corte transversal, em que foram avaliados 64 idosos pertencentes a um programa de assistência à saúde, disponibilizado pela Prefeitura Municipal de Santos, SP. Para tal, foi utilizado um questionário relacionado às quedas e o teste CTSIB.

**RESULTADOS:** Do total dos pacientes avaliados, 23,8% referiram tendência a quedas. Destes, nove (39,1%) relataram queda no último ano. Com respeito ao CTSIB, a maioria dos idosos 37,9% apresentou anormalidade principalmente nas condições V e VI do CTSIB.

**CONCLUSÃO:** A elevada prevalência de quedas observadas no presente estudo, somada à instabilidade postural comprovada pelo CTSIB, demonstrou a necessidade de um programa preventivo de quedas para idoso na comunidade.

**Descritores:** CTSIB, Idosos, Quedas.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The fall is a multifactorial event, not being possible to isolate an only factor as determinative for its occurrence. The incidence of falls and their relatively severe injuries are high. The inputs of the visual, vestibular and somatosensory systems are important in the maintenance of static balance. This interaction is evaluated by the Clinical Test of Sensory Interaction and Balance (CTSIB). The aim of this study was to understand the relation between the tendencies to falls referred by elderly with the real susceptibility found on CTSIB test.

**METHOD:** This is a quantitative and descriptive research of transversal cut that evaluated 64 aged from a program of assistance to health of the Prefeitura Municipal de Santos/SP. A questionnaire related to the falls and test CTSIB was used.

**RESULTS:** From the total of evaluated patients, 23.8% referred tendency to falls, nine (39.1%) of those had fallen in the last year. Regarding to the CTSIB, Most of the elderly (37.9%) showed some abnormality in the conditions V e VI of CTSIB.

**CONCLUSION:** The raised prevalence of falls observed in the present study, added to the postural instability proven by the CTSIB, demonstrated the necessity of a preventive program of falls for elderly in the community.

**Keywords:** CTSIB, Elderly, Falls.

## INTRODUÇÃO

A queda é um grande fator de risco para os idosos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e pode ser definida como “um evento não intencional que tem como resultado a mudança de posição do indivíduo para um nível mais baixo, em relação à sua posição inicial”<sup>1</sup>.

A incidência de quedas entre os idosos é alta, assim como o índice de ferimentos, relativamente graves, causado por elas<sup>2</sup>. Aproximadamente um terço das pessoas acima de 65 anos que vivem na comunidade caem anualmente, e esta proporção aumenta para 50% naquelas acima dos 80 anos<sup>3</sup>. Nesta população as fraturas são acometimentos rotineiros, sendo que as mais comuns são as de membros superiores, que representam 46% do total, sendo as fraturas de braço mais prevalentes (26,2%). Com relação aos membros infe-

1. Graduandos do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Lusíada.

2. Mestre em Gerontologia, docente do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Lusíada.

Apresentado em 03 de fevereiro de 2009.

Aceito para publicação em 24 de março de 2009.

Endereço para correspondência:  
Bianca Nogueira do Nascimento  
Rua Evaristo da Veiga, 178/43  
11075-660, Santos, SP.  
Fone: (13) 3225-8679  
E-mail: bianog18@aol.com

riores, as mais frequentes ocorrem nos pés (7,9%) e as de fêmur ocuparam o segundo lugar nesta distribuição (6,7%), já no tronco as fraturas de costela (8,5%) são as mais comuns<sup>4</sup>.

As internações de idosos em decorrência de fraturas causadas por quedas aumentaram 30% em cinco anos, segundo dados da Sociedade Brasileira de Ortopedia<sup>5</sup>. Internações de idosos no Sistema Único de Saúde (SUS) têm como uma das principais causas a fratura de colo de fêmur decorrente de quedas. O tempo de internação desse paciente pode variar de 5 a 35 dias, e o tempo de recuperação da fratura pode demorar muito mais; tempo este o necessário para que o idoso perca a autonomia e a qualidade de vida, fazendo com que a família se mobilize para os cuidados especiais, modificando sua rotina em função da recuperação ou adaptação desse idoso<sup>6</sup>.

No processo de envelhecimento ocorrem alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas, que alteram progressivamente o organismo<sup>7</sup>. No sistema muscular esquelético há diminuição progressiva da massa muscular e da excitabilidade na junção mioneural, o que diminui a força e torna as funções mecânicas mais lentas<sup>8</sup>. Nos sistemas sensoriais, mais especificamente no visual, vestibular e somatossensorial ocorre um declínio funcional. Observa-se: degradação da visão, diminuição da velocidade com que a informação vibratória alcança o controle central, diminuição da sensação cutânea, redução do número de corpúsculos de Pacini, Merkel e Meissner e também do número e tamanho dos neurônios vestibulares, assim como das células sensoriais vestibulares<sup>9</sup>.

A instabilidade postural constitui um dos “Gigantes da Geriatria” sendo um desafio à Medicina desta área. A fratura decorrente de quedas não é o único problema, muitos idosos são obrigados a conviver com o medo de quedas, o que limita as suas atividades. Além da morbidade secundária às fraturas existe também um aumento da mortalidade decorrente de quedas frequentes. Muitas vezes essas não são relatadas espontaneamente na avaliação, o que exige uma boa anamnese para a identificação dos fatores de risco, intrínsecos e extrínsecos, porém a etiologia, na maioria dos casos é multifatorial<sup>10,11</sup>.

Segundo a literatura, idosos caidores não são capazes de manter o controle postural tão bem quanto aqueles que nunca caíram. No entanto, mesmo os idosos que nunca tiveram quedas, frequentemente admitem ter dificuldade em manter-se equilibrados e estáveis<sup>8</sup>.

Para verificar o acometimento nas informações sensoriais que agem no controle postural, existe a avaliação por sistemas que pode ser feita por meio dos testes funcionais, que simulam as demandas envolvidas na habilidade do idoso em controlar o equilíbrio. Estes testes são úteis, já que podem gerar hipóteses quanto aos determinantes da limitação funcional observada e também como forma de rastreio na identificação dos pacientes que apresentam risco para quedas<sup>12</sup>.

Diversos testes funcionais em posição estática envolvendo alterações no *input* visual, mudanças na superfície de sustentação e redução da base de sustentação, são aplicados a

fim de manipular as entradas sensoriais e, com isso, possibilitar a compreensão da ação sensorial no controle postural. Com esta mesma finalidade e com a intenção de padronizar a avaliação sensorial, foi criado por Shumway-Cook e Horak o *Clinical Test of Sensory Interaction and Balance* (CTSIB) também conhecido como Teste de Interação Sensorial<sup>12</sup>. Ele é cronometrado e testa sistematicamente a influência de estímulos dos sistemas visual, somatossensorial e vestibular na manutenção do equilíbrio estático durante o período estipulado de 30 segundos<sup>13</sup>.

O CTSIB é um método de avaliação semiquantitativo, pois depende da observação das estratégias posturais. No entanto ele demonstrou ter boa correlação com o *Sensory Organization Test* (SOT), que é um protocolo de posturografia dinâmica das condições sensoriais. Na avaliação da confiabilidade do teste, este demonstrou ser uma medida de alta precisão com  $r = 0,99$  e  $p < 0,01$ <sup>13</sup>.

Ainda são reduzidos os estudos sobre a influência das informações sensoriais em idosos saudáveis em relação ao histórico de quedas (sem quedas, uma queda e quedas recorrentes) e, com isso, o peso das contribuições sensoriais para a prevenção de quedas ainda é pouco conhecido. Faz-se necessário para este conhecimento, maior contemplação sobre os fatores associados ao processamento sensorial no equilíbrio relacionado às condições sensoriais e a avaliação geriátrica gerontológica abrangente (AGGA)<sup>12</sup>.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi verificar a tendência referida para quedas em idosos com o número real de quedas sofridas, bem como as condições sensoriais avaliadas por meio do CTSIB em idosos da comunidade, visando possibilitar uma abordagem de intervenção fisioterapêutica mais efetiva em trabalhos preventivos com gerontes neste âmbito da saúde.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Coordenadoria de Formação Continuada em Saúde da Prefeitura Municipal de Santos/SP, protocolo número 033/08, realizou-se um estudo de corte transversal com 64 idosos que participaram de um programa de assistência à saúde, disponibilizado pela Prefeitura Municipal de Santos, no bairro do Marapé.

Os pacientes incluídos no estudo foram os idosos da Unidade Básica de Saúde (UBS) do Marapé, assistidos pelo Estágio de Fisioterapia Preventiva do Centro Universitário Lusíada (UNILUS) e que aceitaram colaborar com a pesquisa, assinando um termo de consentimento previamente elaborado. Todos os idosos que participam das atividades fisioterapêuticas, foram avaliados por meio de um questionário estruturado aos moldes da AGGA. Após a avaliação inicial, eles foram encaminhados aos grupos de atividade fisioterapêutica preventiva da UBS. Sendo assim, os idosos que demonstraram algum déficit de equilíbrio e/ou quedas frequentes, após a avaliação, foram inseridos no grupo de prevenção de quedas pertencente ao programa do estágio fisioterapêutico super-

visionado.

Os dados pessoais, questões relacionadas a quedas e análise do teste CTSIB utilizados, foram obtidos por meio da avaliação supracitada. As avaliações foram feitas por nove entrevistadores igualmente instruídos com relação às perguntas, respostas e testes.

Para análise dos fatores intrínsecos para quedas utilizou-se o teste CTSIB, que é um método de avaliação clínica validado em pacientes com vestibulopatias. Neste teste o indivíduo se submete a seis condições sensoriais diferentes, nas quais progressivamente altera a disponibilidade de informações visuais, somatossensoriais e vestibulares, de forma a se analisar como o indivíduo lida com a ausência ou o conflito da informação sensorial<sup>14,15</sup>. O indivíduo fica em postura ereta com os braços ao longo do tronco nas seguintes posições: 1) olhos abertos em superfície firme; 2) olhos fechados em superfície firme; 3) conflito visual em superfície firme; 4) olhos abertos em superfície instável; 5) olhos fechados em superfície instável; 6) conflito visual em superfície instável. Antes do teste, o paciente é instruído a manter-se na posição por 30 segundos, caso ele apresente instabilidade ou movimentação compensatória tem o teste interrompido e classificado como “normal” ou “anormal”<sup>12</sup>.

Para a realização do CTSIB fez-se uso de uma espuma, um cronômetro e uma cúpula visual (lanterna japonesa adaptada com uma referência visual), seguindo os moldes de Shumway-Cook e Woollacott<sup>16</sup>.

Os dados obtidos por meio do questionário foram cruzados com os resultados do CTSIB pelo programa Epi Info versão 3.3.2, de modo a verificar a relação da tendência às quedas referida pelos gerontes com as alterações no teste.

## RESULTADOS

O total de idosos avaliados foi de 64, os quais 56 (87,5%) eram do sexo feminino e oito (12,5%) do sexo masculino com média de idade de  $64,9 \pm 20,1$  anos. Destes, 57 (89%) frequentaram a escola, sendo que 28 (43,7%) idosos relataram ter concluído o primário, 11 (17,1%) o ensino fundamental, sete (10,9%) o ensino médio e apenas um idoso (1,5%) o ensino superior. Dos demais idosos (26,5%), sete (10,9%) eram analfabetos e 10 (15,6%) não tinham o primário completo.

Do total de idosos avaliados, apenas 15 (23,4%) referiram tendência a quedas; destes, nove (60%) apresentaram alguma queda no último ano. Dos demais 49 (76,6%) que disseram não ter tendência a cair, 15 (30,6%) caíram no último ano (Tabela 1).

Tabela 1 – Relação da tendência referida e quedas sofridas por idosos

Tendência referida	Sofreram quedas	Não sofreram quedas
Sim		
n = 15 (23,4%)	n = 9 (60%)	n = 6 (40%)
Não		
n = 49 (76,6%)	n = 15 (30,6)	n = 34 (69,4%)
Total		
n = 64 (100%)	n = 24 (37,5%)	n = 40 (62,5%)

Em relação ao CTSIB, na condição I (com olhos abertos em superfície firme), 1,8% dos idosos apresentaram anormalidade. Enquanto nas condições: II (realizadas na mesma superfície com olhos fechados), 9,1%; III (com cúpula perturbadora da visão e pés em chão firme) 3% e IV (de olhos abertos em superfície instável) 15,8% dos idosos obtiveram um resultado anormal (Tabela 4).

Dentro da população que demonstrou ter algum déficit de equilíbrio nas últimas posturas do CTSIB, o maior tempo conseguido foi 28,07 segundos e o menor foram 0,08 segundos, na condição V, 28,48 segundos e zero segundo na VI.

A maioria dos idosos 29 (45,3%) apresentou alguma anormalidade nas condições V e VI do CTSIB, que são com olhos fechados mais superfície instável e cúpula deixando a visão inexacta mais superfície instável, respectivamente. Os resultados do teste na condição I, que é a mais estável, foram inalterados na maioria dos idosos. Já relacionando o resultado do CTSIB na condição V com a resposta positiva para tendência a quedas, observou-se que 60,1% dos avaliados nesta situação apresentaram alguma alteração e os demais 39,9% tiveram resultado normal no teste. Este número sobe para 60,3% e 39,7%, respectivamente, quando comparado com a condição VI (Figura 1).

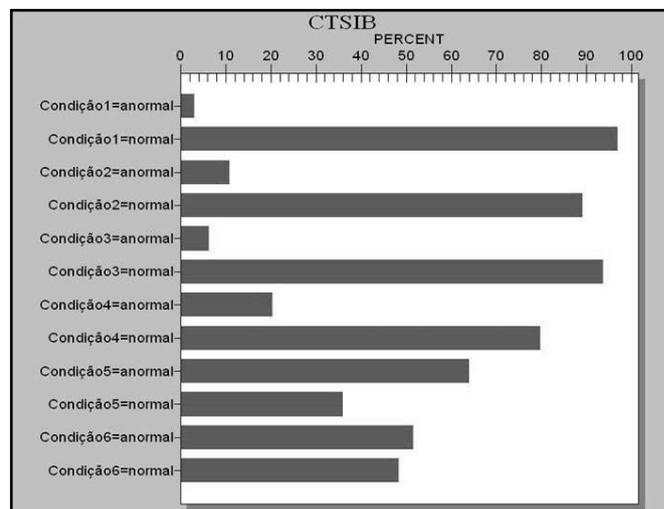


Figura 1 – Condições do *Clinical Test of Sensory Interaction and Balance* (CTSIB)

Quando se avaliou o número de quedas de acordo com o sexo, foi possível observar que em idosos do sexo feminino as quedas tinham frequência de 39,3%. Em contrapartida, nos homens este valor diminuiu para 25% (Tabela 2). Observou-se também que a incidência de quedas no último ano em gerontes que apresentaram alguma alteração nas condições V e VI do CTSIB foi de 37,9% (Tabela 3).

Tabela 2 – Distribuição de quedas em relação ao sexo

Quedas no último ano	Sexo feminino	Sexo masculino
Não	34 (60,7%)	6 (75%)
Sim	22 (39,3%)	2 (25%)
Total	56 (100%)	8 (100%)

Tabela 3 - Quedas no último ano - condição V e VI anormal

Quedas no último ano	Distribuição	Porcentagem
Não	18	62,1%
Sim	11	37,9%
Total	29	100

Tabela 4 – Resultados das condições do CTSIB

	Normal	Anormal
Condição 1	98,2%	1,8%
Condição 2	90,9%	9,1%
Condição 3	97,0%	3,0%
Condição 4	84,2%	15,8%
Condição 5	35,2%	64,8%
Condição 6	50,3%	49,7%

## DISCUSSÃO

O aumento da expectativa de vida da população idosa tem modificado o perfil de sua morbidade e mortalidade. O seu envelhecimento resulta em aumento proporcional das doenças crônico-degenerativas. Tais fatos necessitam uma preparação e adequação dos serviços de saúde.

Nesta perspectiva, as quedas em gerontes têm se tornado um problema de grande discussão entre os estudiosos, uma vez que estas são causas de desordens incapacitantes nessa faixa populacional, com consequências não somente físicas, mas também psicológicas.

Neste estudo a população que apresentou quedas foi equivalente a 24 dos 64 idosos avaliados o que corresponde a 37,5% do total. Este número é superior ao apontado pelos estudos de Perracinni e Ramos<sup>17</sup>, que foi de 30,9% e 29,1% e de Delbaere e col.<sup>11</sup>, com 35%. Tais dados sugerem um aumento progressivo de quedas entre os idosos, uma vez que estes estudos foram realizados em 2002 e 2004, e o presente estudo em 2008.

No Brasil, cerca de 30% dos idosos sofrem quedas ao menos uma vez ao ano. Essa frequência é menor nos países orientais, onde este número diminui para 15%. Deste total 7,2% dos idosos caem de forma recorrente<sup>16</sup>. Estudo realizado por Siqueira e col.<sup>4</sup> demonstrou que a incidência de quedas nas mulheres é maior do que nos homens, equivalendo a 40,1% e 26,5%, respectivamente. Tais resultados condizem com os dados obtidos nesta pesquisa (Tabela 2).

Também foi possível observar que 49 (76,6%) idosos disseram não ter tendência a cair, enquanto 15 (23,4%) afirmaram ter tendência a quedas. Daqueles, mais da metade (62,5%) já apresentaram quedas, o que ressalta a falta de consciência dos idosos sobre o seu estado físico. Esta percepção pode ser um importante fator na prevenção de tais acontecimentos. Neste estudo questionou-se a uma *coorte* de idosos sobre a sua situação de estabilidade postural referindo ou não tendência a quedas. Tais respostas foram comparadas com a quantidade absoluta de quedas apresentada por cada grupo, verificando se aqueles que referiram perceber instabilidade realmente caíam mais frequentemente.

Em relação ao teste CTSIB o estudo proposto demonstrou que mais de 70% dos avaliados obtiveram resultados normais nas condições I a IV. Já nas V e VI mais de 50,0% teve o teste interrompido antes de completar os 30 segundos,

o que corresponde ao estudo de Cohen, Blatchly e Gombash<sup>14</sup>, em que todos os pacientes permaneceram o tempo estipulado nas condições I a III, e tiveram o tempo de teste diminuindo progressivamente nas demais condições. As etapas finais do CTSIB foram as mais expressivas no que diz respeito a real tendência a quedas referidas pela população avaliada. Nas condições V e VI, realizadas com olhos fechados e pés em apoio instável e com uma cúpula que altera a visão e pés em uma espuma, mais de 50% dos pacientes tiveram o teste interrompido antes dos 30 segundos estipulados para sua conclusão. Isto demonstra que grande parte da população idosa apresenta algum distúrbio de equilíbrio que pode ser refletido em seu cotidiano sob a forma de quedas frequentes (Figura 1).

O estudo também mostrou que 37,9% dos indivíduos que tiveram alteração nas condições V e VI do CTSIB já tinham sofrido queda, enquanto 0% de pessoas com alteração na condição I caiu, revelando o teste como um importante preditor de quedas nessa população (Tabela 3).

Ainda com respeito ao CTSIB, foi possível observar que os idosos apresentaram uma dificuldade progressiva de acordo com os níveis de dificuldade do teste. A maioria dos idosos apresentou alguma anormalidade nas condições V e VI do teste (Tabela 4).

Em diversos estudos foi examinada a capacidade do idoso de adaptar os sentidos às condições mutáveis durante a postura vertical imóvel, onde foi possível observar que os idosos ativos e saudáveis não exibiam diferenças significativas comparados com os jovens, na quantidade de inclinação do corpo, exceto quando as informações da articulação do tornozelo e as visuais estavam distorcidas ou ausentes, como nas condições V e VI. Isso sugere que a redução da disponibilidade de dois sentidos parece causar um efeito significativo na estabilidade postural, mesmo em idosos saudáveis<sup>16</sup>.

Tais eventos podem comprometer seriamente a saúde de gerontes, tendo como consequências, além de possíveis fraturas e risco de morte, o medo de cair, a restrição de atividades, o declínio na saúde e o aumento do risco de institucionalização<sup>17</sup>.

No estudo de Mazo e col.<sup>18</sup> 50% dos idosos pouco ativos que tiveram quedas relataram que sua saúde atual é ruim. A importância da atividade física em gerontes é também abordada no estudo de Silva e col.<sup>19</sup>, o qual demonstrou que um programa de exercícios em idosos pode melhorar sua capacidade funcional como o equilíbrio, a coordenação e a agilidade, além de minimizar os fatores de risco para quedas. Tais achados enfatizam a importância de um programa de prevenção em quedas com atividade física monitorada, a fim de melhorar a integração dos sistemas sensorial e musculoesquelético no idoso, e consequentemente, sua funcionalidade.

## CONCLUSÃO

Conforme demonstrado no estudo, a queda em idosos é um problema de saúde pública, uma vez que uma das consequências desta, as fraturas, são causas de hospitalizações e institucionalizações nesta população. Tal situação aumenta

os gastos do SUS com esses pacientes que por fim muitas vezes acaba indo a óbito.

Outra preocupação com relação às quedas é o impacto que elas têm sobre a vida do idoso, provocando o medo que leva à restrição de suas atividades e à perda progressiva de suas aquisições motoras. A partir disto, sugere-se a realização de mais estudos que abordem o tema e investiguem os déficits, bem como as intervenções necessárias para a população geronte.

Portanto, a elevada prevalência de quedas encontrada no presente estudo, somada à instabilidade postural comprovada pelo CTSIB, demonstra a necessidade de um programa preventivo para quedas, objetivando trabalhar os diversos sistemas que atuam na manutenção postural. Isto, por sua vez, indica a importância da atuação e a necessidade de intervenção fisioterapêutica nas UBS, objetivando a avaliação e o tratamento de idosos de risco precoce, o que contribui para a melhora das atividades de vida diária do idoso e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Prefeitura Municipal de Santos, à Unidade Básica do Marapé, à Fundação Lusíada, aos idosos participantes do grupo de fisioterapia preventiva direcionada à saúde do idoso na comunidade e também à nossa ilustre supervisora.

## REFERÊNCIAS

1. Fabrício SC, Rodrigues RA, da Costa ML Jr. Falls among older adults seen at São Paulo State public hospital: causes and consequences. *Rev Saude Publica*, 2004;38:93-99.
2. Kron M, Loy S, Sturm E, et al. Risk indicators for falls in institutionalized frail elderly. *Am J Epidemiol*, 2003;158:645-653.
3. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, et al. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*, 1993;137:342-354.
4. Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, et al. Prevalence of falls and associated factors in the elderly. *Rev Saude Publica*, 2007;41:749-756.
5. Globo vídeo – Player notícias – Vídeo – Aumenta o número de quedas de idosos. <http://video.globo.com/Videos/Player/Noticias/0,,GIM817060-7823-AUMENTA+O+NUMERO+DE+QUEDA+DE+IDOSOS,00.html>. (acessado em 26/Abril/2008).
6. Coutinho Ed Eda S, Silva SD. Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly. *Cad Saude Publica*, 2002;18:1359-1366.
7. Carvalho Filho ET. Fisiologia do Envelhecimento. In: Papaléo Netto MP. *Gerontologia*, São Paulo: Atheneu, 2005;60-70.
8. Rossi E, Sader CS. Envelhecimento do Sistema Osteo-articular. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002;508-514.
9. Spirduso WW, Francis KL, MacRae PG. *Physical Dimensions of Aging*. 2ª Ed. Champaign, Illinois: Human Kinetics, 2005.
10. Barbosa MT. How do to appraise falls in aged. *Rev Assoc Med Bras*, 2001;47:93-94.
11. Delbaere K, Crombez G, Vanderstraeten G, et al. Fear-related avoidance of activities, falls and physical frailty. A prospective community-based cohort study. *Age Ageing*, 2004;33:368-373.
12. Shumway-Cook A, Horak FB. Assessing the influence of sensory interaction on balance. *Phys Ther*, 1986;66:1548-1550.
13. Ricci NA. Influência das informações sensoriais no equilíbrio estático de idosos da comunidade: comparação em relação ao histórico de quedas. [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006.
14. Cohen H, Blatchly C, Gombash LL. A study of the clinical test of sensory interaction and balance. *Phys Ther*, 1993;73:346:354.
15. Gazzola JM, Ganança FF, Perracini MR, et al. O Envelhecimento e o Sistema 7. Carvalho Filho ET. *Fisiologia do envelhecimento*. In: Papaléo Netto MP. *Gerontologia*, São Paulo: Atheneu, 2005; 60-70.
16. Shumway-Cook A, Woollacott MH. Envelhecimento e Controle Postural. In: Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Controle Motor. Teoria e Aplicações Práticas*. 2ª Ed, Barueri/São Paulo: Manole; 2003;209-232.
17. Perracini MR, Ramos LR. Fall-related factors in a cohort of elderly community residents. *Rev Saude Publica*, 2002;36:709-716.
18. Mazo GZ, Liposcki DB, Ananda C, et al. Condições de saúde, incidência de quedas e nível de atividade física dos idosos. *Rev Bras Fisioter*, 2007;11:437-442.
19. Silva A, Almeida GJM, Cassilhas RC, et al. Equilíbrio, coordenação e agilidade de idosos submetidos à prática de exercícios físicos resistidos. *Rev Bras Med Esporte*, 2008;14:88-93.

# Ação do lisinopril e do losartan na função endotelial após infarto agudo do miocárdio. Estudo experimental em ratos\*

*Action of lisinopril and losartan in endothelial function after acute myocardial infarction. Experimental study in rats.*

Michiko Regina Ozaki<sup>1</sup>, Eros Antonio de Almeida<sup>2</sup>

\*Recebido do Laboratório de Endotélio, Lípides e Aterosclerose. NMCE/Departamento Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O presente estudo teve como objetivo estudar a influência do lisinopril e do losartan na função endotelial em ratos com infarto experimental do miocárdio.

**MÉTODO:** Ratos Wistar machos, peso entre 350 e 400 g, divididos em quatro grupos (n = 10): G1 = ratos controle sem infarto, G2 = ratos com infarto, G3 = ratos com infarto e tratados com lisinopril (20 mg/kg/dia) e G4 = ratos com infarto e tratados com losartan (30 mg/kg/dia). Os fármacos foram administrados via gavagem dois dias antes do infarto e continuado por mais sete dias. Os ratos foram anestesiados com éter para a ligadura da coronária descendente anterior. Após nove dias os animais foram anestesiados, o coração excisado e verificado a extensão do infarto. Utilizou-se para este fim a coloração pelo método do cloreto de trifêniltetrazólio a 1%, se considerando infarto grande quando excedia 40% da área do ventrículo esquerdo. A função endotelial foi verificada através de curva de concentração efeito com acetilcolina em segmento proximal da aorta torácica. Foram utilizados os testes estatísticos de ANOVA e de Duncan, sendo considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** Os resultados obtidos para a função endotelial para o relaxamento máximo foram: G1 = 78,24%  $\pm$  3,57%; G2 = 14,04%  $\pm$  5,20%, G3 = 48,94%  $\pm$  9,29% e G4 = 26,98%  $\pm$  7,80%. Houve diferença estatística significativa para entre os G3 e G4.

**CONCLUSÃO:** Ocorreu disfunção endotelial em ratos na fase recente do infarto do miocárdio e o tratamento com lisinopril e losartan melhoraram esta disfunção endotelial.

**Descritores:** Bloqueadores específicos dos receptores AT1,

Enzima conversora de angiotensina, Função endotelial, Infarto do Miocárdio, Ratos.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The aim of the study is to verify the endothelial function in acute myocardial infarction in experimental infarct in rats and verify the effects produced by lisinopril and losartan to improve the endothelial function.

**METHOD:** Wistar rats weighing 350-400 g were separated in four groups (n = 10): G1 = control rats; G2 = extensive infarct; G3 = extensive infarct treated with lisinopril and G4 = extensive infarct treated with losartan. The drugs were administered through gavage two days before the experiment and continued for seven after myocardial infarction induced by coronary artery ligation. After nine days the animals were anesthetized with ether, the heart excised and the size of myocardial infarction was verified with trifêniltetrazolium chloride at 1%. The infarct was classified as great when exceeding 40% the left ventricle area. The endothelial function was studied in rings of thoracic aorta by adding cumulative doses of acetylcholine. Statistic: ANOVA and Duncan test ( $p < 0.05$ ).

**RESULTS:** The results achieved to endothelial function were: G1 = 78.24%  $\pm$  3.57%; G2 = 14.04%  $\pm$  5.20%, G3 = 48.94%  $\pm$  9.29% and G4 = 26.98%  $\pm$  7.80%. There were statistical difference to the groups G3 and G4.

**CONCLUSION:** Endothelial dysfunction occurred in acute myocardial infarct in rats and lisinopril and losartan improved endothelial function.

**Keywords:** Angiotensin-converting enzyme, Endothelial function, Myocardial Infarction, Specific Angiotensin II receptor blocker, Rats.

1. Bióloga, Mestre em Clínica Médica Área de Ciências Básicas.  
2. Professor Doutor, Professor Associado (MS-5).

Apresentado em 16 de dezembro de 2008.  
Aceito para publicação 26 de fevereiro de 2009.

Endereço para correspondência:  
Michiko Regina Ozaki  
Rua dos Franceses, 436 Parque Nova Suíça  
13271-410 Valinhos, SP.  
E-mail: ozaki@fcm.unicamp.br

## INTRODUÇÃO

O endotélio vascular é considerando um órgão endócrino e metabólico altamente ativo na manutenção do tônus vascular através da produção e liberação de fatores relaxantes e constritores, mas exerce função no metabolismo de substâncias vasoativas como a conversão de angiotensina I em angiotensina II, dependente da enzima conversora de angiotensina localizada na membrana da célula endotelial<sup>1,2</sup>. Desempenha importante papel na proliferação de células

musculares lisas, remodelamento vascular, sintetiza fatores estimuladores e inibidores do crescimento celular, impede a ativação plaquetária e modula a contração miocárdica<sup>3-5</sup>. No entanto, a idade avançada, assim como vários estados mórbidos: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca, hipercolesterolemia entre outros, são capazes de prejudicar a função endotelial, ocasionando a sua disfunção. Atualmente se reconhece que a disfunção endotelial encontra-se diretamente relacionada à aterosclerose<sup>6,7</sup>. No entanto, em relação à principal complicação desta, o infarto do miocárdio, ainda não se definiu o papel desta disfunção de modo completamente adequado. Por outro lado, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm sido verificados reverter a disfunção endotelial quando utilizados no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca<sup>8</sup>. Um grande ensaio clínico demonstrou que estes fármacos determinaram melhora da disfunção endotelial coronariana em seis meses de tratamento<sup>9</sup> e o mesmo é esperado ocorrer com os inibidores específicos dos receptores da angiotensina (IAT1).

O uso destes medicamentos no infarto do miocárdio tem avançado rapidamente de experimentos em animais para o uso clínico com boa repercussão, principalmente, em reduzir a mortalidade<sup>10,11</sup>.

Considerando que os IECA E IAT1 têm boa ação no infarto do miocárdio, indaga-se a possibilidade que isto pudesse ocorrer pela ação destes em reverter a disfunção endotelial. O objetivo deste estudo foi verificar a função endotelial na vigência do infarto do miocárdio e a ação destes fármacos na sua reversão.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, protocolo n°. 1103-1, realizou-se este estudo utilizando-se 40 ratos Wistar machos, pesando entre 350 e 400 g, divididos em quatro grupos (n = 10): grupo controle sem infarto (G1); grupo controle com infarto (G2); grupo infarto e tratamento com lisinopril (G3) e grupo com infarto e tratamento com losartan (G4).

O infarto do miocárdio foi executado conforme a técnica de Johns e Olson<sup>12</sup>, na qual os animais são anestesiados com éter e submetidos à toracotomia. Através de pressão lateral no tórax, o coração é exposto e realizado a ligadura da coronária descendente anterior em seu segmento proximal, entre o cone da artéria pulmonar e o apêndice atrial esquerdo. Os animais dos grupos G3 e G4 receberam tratamento dois dias antes do procedimento e por mais sete dias após, quando foram sacrificados por excisão do coração, sob anestesia.

As doses dos fármacos utilizados foram suficientes para diminuir em 25% a pressão arterial sistólica, medida na cauda dos animais. Assim a dose de lisinopril foi de 20 mg/kg/dia e de losartan 30 mg/kg/dia. Os medicamentos foram administrados por gavagem. Este desenho de estudo foi utilizado para mimetizar o indivíduo que sofresse o infarto do miocárdio na vigência de tratamento com IECA ou IAT1. Após o aprofundamento da anestesia, os corações eram

excisados e seccionados em quatro cortes perpendiculares ao septo interventricular, da base à ponta do órgão. Para verificação e quantificação da extensão do infarto os cortes eram corados com cloreto de trifêniltetrazólio a 1%<sup>13</sup>. Calculou-se a área da região com infarto e a área total do ventrículo esquerdo, através de fórmula para o cálculo da área do círculo e de um segmento. Após, calculou-se a porcentagem que a área infartada correspondia em relação ao total do ventrículo esquerdo (VE). Considerou-se para o estudo infartos grandes, quando a área infartada correspondia a 40% ou mais da área total do VE.

A função endotelial foi estudada em anéis de aorta torácica através de curvas de concentração-efeito com acetilcolina, segundo técnica já padronizada para este fim<sup>14,15</sup>. Com finalidade estatística, utilizou-se ANOVA e o teste de Duncan, considerando-se resultados significativos quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

As pressões sistólicas obtidas na cauda dos animais nos grupos G2, G3 e G4 foram menores de modo significativo em relação ao G1. No entanto, não apresentaram diferenças significativas entre si.

A porcentagem de relaxamento máximo à acetilcolina, demonstrando a atividade endotelial, está expressa no gráfico 1 e na tabela 1. A tensão de contração com noradrenalina pré-relaxamento está apresentada na tabela 1. Em relação à tensão de contração não houve diferença significativa entre os grupos.

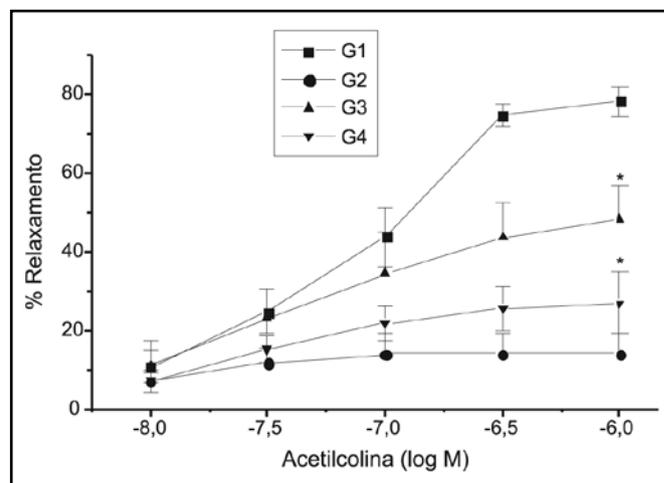


Gráfico 1 – Relaxamento dependente do endotélio nos grupos G1, G2, G3 e G4.

$p < 0,05$  em relação ao G1 e G2.

Tabela 1 – Porcentagem máxima de relaxamento do segmento de aorta dependente do endotélio e tensão de contração pré-relaxamento com noradrenalina nos quatro grupos estudados.

Grupos	Relaxamento (%)	Tensão (g)
G1	78,24 ± 3,95	1,38 ± 0,14
G2	14,04 ± 5,10	1,54 ± 0,36
G3	48,94 ± 9,29 *	1,39 ± 0,38
G4	26,91 ± 7,80 *	1,46 ± 0,36

\* $p < 0,05$

Em relação à função endotelial observou-se que o G1 foi aquele em que houve maior relaxamento dependente do endotélio, demonstrando boa atividade das células endoteliais e o G2, aquele com menor relaxamento e, portanto, pior função endotelial, havendo diferença estatisticamente significativa entre ambos. Os G3 e G4 apresentaram relaxamento intermediário aos anteriores, com diferenças significativas a estes, ou seja, houve melhor relaxamento do segmento arterial com o tratamento em relação aos animais infartados, porém sem alcançar os níveis de relaxamento do grupo controle, sem infarto. Em relação aos resultados observados entre os grupos G3 e G4 não houve diferenças estatisticamente significativas, embora em valores absolutos o G3 apresentou melhora superior na função endotelial.

## DISCUSSÃO

O infarto do miocárdio continua sendo um problema de saúde pública no mundo, sendo que nos Estados Unidos 1,5 milhões de indivíduos anualmente apresentam este evento que chega a ser fatal em um terço dos pacientes, ocorrendo a morte, geralmente, em sua fase precoce e atribuída a arritmias, mais frequentemente fibrilação ventricular<sup>16</sup>. Após a instituição das unidades coronarianas, houve diminuição considerável da mortalidade, devido aos cuidados intensivos, monitoramento hemodinâmico, terapia com novos medicamentos, tais como nitratos, trombolíticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina<sup>17,18</sup>. A influência dos IECA na evolução do infarto do miocárdio tem sido verificada em grandes ensaios clínicos, com a observação de diminuição da mortalidade, bem como a incidência de novos eventos e a frequência de insuficiência cardíaca<sup>19-21</sup>.

No presente estudo, a ausência de fatores sabidamente causadores de disfunção endotelial, uma vez que os animais eram saudáveis, permitiu associar o infarto agudo do miocárdio à disfunção endotelial encontrada, do ponto de vista de causa e efeito visto, também, que não ocorreu diferenças nas pressões arteriais entre os grupos.

Pode-se atribuir a disfunção endotelial nesta situação a uma resposta adaptativa do aparelho cardiovascular, principalmente relacionada ao sistema neurohumoral representado pelas catecolaminas<sup>22</sup>, angiotensina II<sup>23</sup> e endotelinas<sup>24</sup>. Estas substâncias, quando em situações de hiperativação, são capazes de causar disfunção endotelial<sup>25</sup>. Estudos têm confirmado estes resultados na presença de insuficiência cardíaca, ocasião em que a hiperativação do sistema neurohumoral encontra-se presente<sup>26-31</sup>.

Os resultados observados no gráfico 1, demonstrando melhora na disfunção endotelial com uso de lisinopril e losartan, contribuem com a idéia de que o sistema renina-angiotensina-aldosterona é responsável, em parte, por esta disfunção. A literatura oferece subsídios para esta hipótese, uma vez que a angiotensina é capaz de estimular a produção de endotelinas e vice-versa, assim como a geração de ânion superóxidos através da estimulação de NAD/NADPH oxidases, todos estes elementos, sendo responsáveis por disfunção endotelial<sup>32</sup>.

Teoricamente os inibidores da enzima de conversão da angiotensina deveriam ser superiores aos bloqueadores específicos desta em promover a recuperação da função endotelial, uma vez que o bloqueio de enzima de conversão impede a degradação de bradicinina. Esta cinina contribui para reverter a disfunção endotelial, uma vez que já foi comprovado ser um potente estimulador da produção de óxido nítrico<sup>31</sup>. Tem sido demonstrado em estudo experimental de infarto do miocárdio em ratos, em modelo semelhante ao do presente estudo que os receptores b1 da bradicinina apresentaram-se com maior expressão na vigência do infarto<sup>33</sup>. Em condições normais tais receptores são indetectáveis. Assim, a bradicinina representa um mecanismo adaptativo importante utilizado pelo organismo na manutenção do equilíbrio do sistema cardiovascular, provavelmente, em decorrência da melhora da disfunção endotelial. Os IECA, determinando redução na degradação de bradicinina atuam, permitindo a captação de maior quantidade desta pelos receptores expressos em maior concentração. Este papel cardioprotetor da bradicinina tem sido verificado também, em modelo experimental de isquemia e reperfusão<sup>34</sup>.

Os resultados observados no gráfico 1, no entanto, demonstraram não ter havido diferença entre os grupos que receberam lisinopril e losartan no sentido de reverter a disfunção endotelial presente no infarto experimental do miocárdio em ratos. Entretanto, do ponto de vista absoluto, o grupo de animais que receberam IECA apresentaram melhor relaxamento dependente do endotélio, podendo ser interpretado que, talvez, estes fármacos possam ter maior efetividade em reverter a disfunção endotelial, em vista de preservarem a bradicinina.

Diante do exposto os resultados do presente estudo em relação à disfunção endotelial, contribuiriam para o entendimento de mais um evento presente na cadeia de mecanismos fisiopatológicos dependentes do infarto agudo do miocárdio. Também, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, provavelmente hiperativado, contribui para melhor resposta do aparelho cardiovascular frente a esta situação.

## REFERÊNCIAS

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1987;327:524-526.
2. Raj L. Workshop: hypertension and cardiovascular risk factors: role of the angiotensin II-nitric oxide interaction. *Hypertension*, 2001;37:767-773.
3. Almeida EA. Bases anatomopatológicas da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol*, 1993;5:7-13.
4. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg*, 2006;61:326-334.
5. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and Pharmacological Properties of EDRF and its Similarity to Nitric Oxide Radical. In: Vanhoutte PM. *Mechanisms of Vasodilatation*, New York: Raven Press, 1988:427-435.

6. Almeida EA, Ozaki MR, Ribeiro Jorge PA. Efeito da fluvastatina sobre os lípides, a peroxidação lipídica e a disfunção endotelial em coelhos hipercolesterolêmicos. *Rev Soc Bras Clin Med*, 2004;2:63-71.
7. Ribeiro Jorge PA, Neyra LC, Ozaki RM, et al. Improvement in the endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic rabbits treated with vitamin E. *Atherosclerosis*, 1998;140:333-339.
8. Cachofeiro V, Sakakibara T, Nasjletti A. Kinins, nitric oxide in the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension. *Hypertension*, 1992;19:138-145.
9. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*, 1996;94:258-265.
10. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS 4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995;345:669-685.
11. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Eng J Med*, 2003;349:1893-1906.
12. Johns TN, Olson BJ. Experimental myocardial infarction. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg*, 1954;140:675-682.
13. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J*, 1981;101:593-600.
14. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980;228:373-376.
15. Buikema H, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, et al. Endothelium dependent relaxation in two different models of chronic heart failure and the effect of ibopamine. *Cardiovasc Res*, 1993;27:2118-2124.
16. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 1991;18:698-706.
17. Gheorghiadu M, Ruzumna P, Borzak S, et al. Decline in the rate of hospital mortality from acute myocardial infarction: impact of changing management strategies. *Am Heart J*, 1996;131:250-256.
18. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1988;35:646-669.
19. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1988;319:80-86.
20. Effect of enalapril on mortality and the development of the heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med*, 1992;327:685-691.
21. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993;342:821-828.
22. Rubanyi GM, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s): inactivation by catecholamines. *Am J Physiol*, 1985;249:H95-H101.
23. Dzau VJ. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993;22:(Suppl5):S1-S9.
24. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardial after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1994;331:222-227.
25. Hu K, Gaudron P, Anders HJ, et al. Chronic effects of early started angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin AT1-receptor subtype blockade in rats with myocardial infarction: role of bradykinin. *Cardiovasc Res*, 1998;39:401-412.
26. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1990;81:772-779.
27. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al. Endothelium-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*, 1991;84:1589-1596.
28. Katz SD. The role of endothelium-derived vasoactive substances in the pathophysiology of exercise intolerance in patients with congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995;38:23-50.
29. Angus JA, Ferrier CP, Sudhir K, et al. Impaired contraction and relaxation in skin resistance arteries from patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Res*, 1993;27:204-210.
30. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al. Vasodilatory capacity of coronary resistance vessels in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 1994;127:376-381.
31. Chin-Dusting JP, Kaye DM, Lefkowitz J, et al. Dietary supplementation with L-arginine fails to restore endothelial dysfunction in forearm resistance arteries of patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1996;27:1207-1213.
32. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1994;74:1141-1148.
33. Tschöpe C, Heringer-Walther S, Koch M, et al. Up-regulation of bradykinin B1-receptor expression after myocardial infarction. *Br J Pharmacol*, 2000;129:1537-1538.
34. Veeravalli KK, Akula A. Involvement of nitric oxide and prostaglandin pathways in the cardioprotective actions of bradykinin in rats with experimental myocardial infarction. *Pharmacol Res*, 2004;49:23-29.

# Diagnóstico da monoartrite aguda na emergência\*

## *Diagnosis of acute monoarthritis in emergency*

Rafael Santos Gomes<sup>1</sup>, Daniel Brito de Araújo<sup>2</sup>, Uri Adrian Prync Flato<sup>3</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A apresentação clínica de artrite aguda na emergência é frequente e seu diagnóstico etiológico é desafiador, tendo uma gama de possíveis diagnósticos. A correta avaliação da causa precipitante do sintoma é de extrema importância para orientar o tratamento adequado, minimizando as complicações. O objetivo deste estudo foi auxiliar o médico emergencista, no atendimento de pacientes adultos com quadro clínico de artrite aguda, em articulação nativa.

**CONTEÚDO:** Artigos publicados entre 1970 e 2009, foram selecionados no banco de dados do MedLine através das palavras-chave: monoartrite e emergência, assim como diretrizes internacionais foram buscadas no *link* <http://sumsearch.uthsca.edu>. Adicionalmente, referências destes artigos, capítulos de livros e artigos históricos foram avaliados.

**CONCLUSÃO:** A artrite aguda é uma situação de emergência clínica, associada a fatores precipitantes e etiologias diversas. O correto atendimento, assim como o diagnóstico etiológico, assegura a recuperação e melhoria dos pacientes. Entre as etiologias de artrite aguda, deve-se salientar a importância da artrite infecciosa, devido suas complicações e sequelas, caso não seja instituído tratamento adequado.

**Descritores:** Emergência, Monoartrite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The clinical presentation of arthritis in the acute emergency is common, with a range of possible diagnoses. The correct evaluation of the basic causes of the symptom is very important to guide the appropriate treatment, minimizing complications. We have with this article in order to guide the emergency room physician in the care of adult patients with clinical diagnosis of acute arthritis in joint native.

**CONTENTS:** Articles published from 1970 to 2009 were selected in the MedLine database, using the keywords monoarthritis and emergencies in the MedLine database as well as search for international guidelines in <http://sumsearch.uthsca.edu>. All available references from these articles, book chapters and historical review articles were considered to this review.

**CONCLUSION:** The acute arthritis is an emergency clinic and precipitating factors associated with different etiologies. The correct answer and the diagnosis to ensure the recovery and improvement of our patients. Among the causes of acute arthritis, we must emphasize the importance of infectious arthritis due its complications and sequela if treatment is not appropriate.

**Keywords:** Emergency, Monoarthritis.

### INTRODUÇÃO

A monoartrite aguda (MA) é uma das principais emergências reumatológicas, considerada uma apresentação frequente nos serviços de emergência, colocando o emergencista frente a um quadro potencialmente grave com consequências desastrosas para o paciente, quando não tratado de maneira adequada.

Apesar da ampla gama de diagnósticos diferenciais de um caso de monoartrite, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de um quadro de artrite séptica, devido à sua grande morbidade. Os três principais diagnósticos a se considerar frente a um quadro de monoartrite aguda são: infecção, doença por deposição de cristais (DDC), principalmente gota e pseudogota e trauma (Figura 1).

O diagnóstico precoce e pronto tratamento não só protege a articulação de lesão estrutural permanente, pois como a artrite séptica é, na maioria dos casos, o resultado de disseminação hematogênica de uma área infecciosa distante, seu reconhecimento permite o diagnóstico e tratamento oportuno da infecção primária.

O objetivo deste estudo foi auxiliar o médico emergencista, no atendimento de pacientes adultos com quadro clínico de artrite aguda, em articulação nativa.

1. Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Catarina e Hospital Santa Isabel, Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia/AMB; Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da FURB.

2. Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia/AMB, Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica/AMB.

3. Médico da Unidade de Pós-Operatório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica com Área de Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.

Apresentado em 26 de janeiro de 2009.

Aceito para publicação em 04 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dr. Rafael Santos Gomes

R. Antônio da Veiga, 140 - Victor Konder

89012-900 Blumenau, SC.

Fone: (47) 3321-0200

E-mail: [gomesmed2002@ibest.com.br](mailto:gomesmed2002@ibest.com.br)

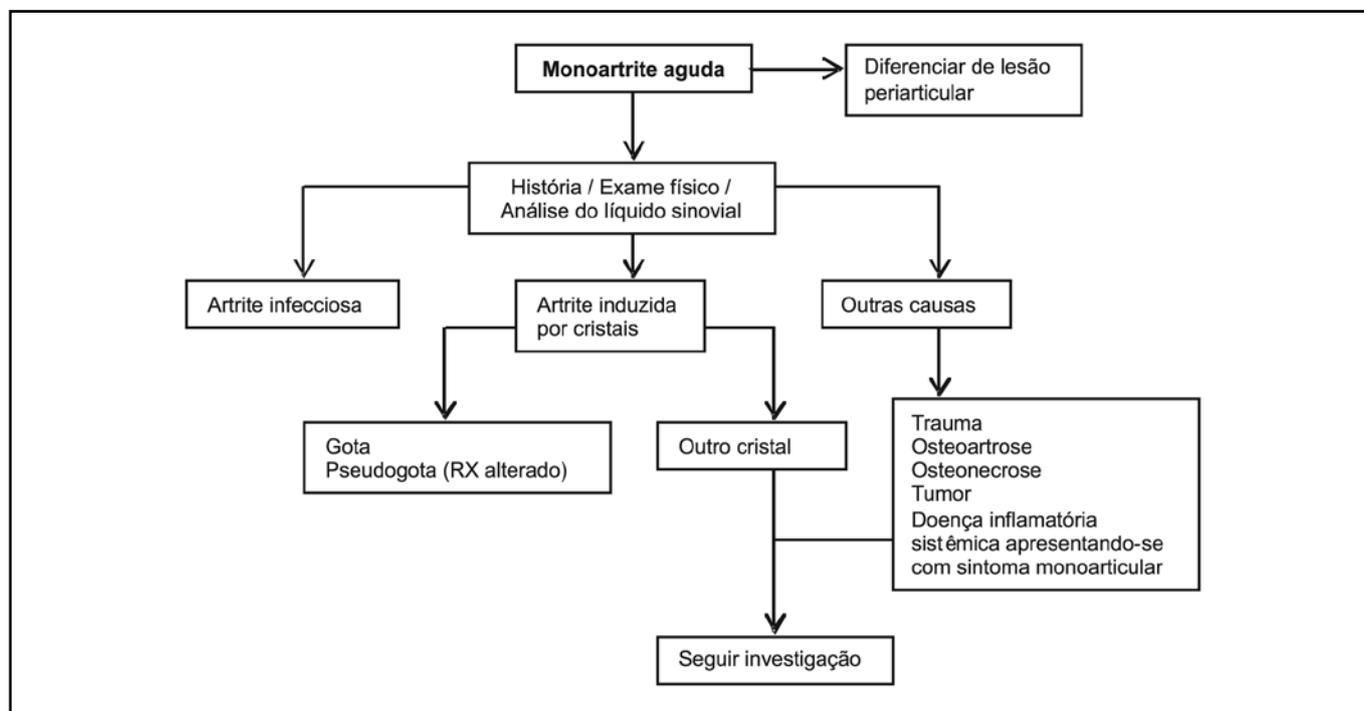


Figura 1 – Algoritmo – monoartrite aguda

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS MONOARTRI- TES AGUDAS

A anamnese fundamenta o diagnóstico diferencial das MA. A história detalhada das características da dor é de vital importância para o diagnóstico, incluindo a qualidade da dor, fatores de exacerbação e remissão, apresentação inicial e duração. Inicialmente, a dor intra-articular, deve ser diferenciada da dor proveniente da região periarticular, como por exemplo, quadros de bursite e tendinite ou erisipela que afete a área articular. Uma forma prática de fazer essa diferenciação é quando a movimentação articular encontra-se preservada, com dor à palpação das regiões periarticulares, como as bursas e os tendões.

A mobilidade articular é de extrema importância, pois a limitação passiva e ativa da articulação representa um quadro de sinovite articular (inflamação ou infecção) ou alteração estrutural importante. Em contrapartida, quadros periarticulares como tendinites e bursites, a mobilidade ativa pode apresentar-se comprometida, porém com mobilidade passiva preservada<sup>1</sup>.

O início súbito de artralgia faz pensar em um quadro de trauma, enquanto um quadro com evolução gradual e insidiosa (de horas a um ou dois dias) deve levantar a suspeita de infecção ou DDC. Em casos com evolução de dias a semanas os principais diagnósticos são: infecção por micobactérias, fungos, osteoartrose e tumor (Tabela 1).

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial das monoartrites

	História e Exame Físico	Líquido Sinovial	Observar	
Inflamatórias	Infecciosa	Dor intensa Aumento de temperatura Edema importante Hiperemia Dor à movimentação ativa e passiva Dor não alivia com o repouso	Opaco Leucócitos (frequentemente > 100.000) Predomínio de polimorfonucleares (>85%) Gram com identificação de micro-organismo Cultura positiva	Pode ocorrer osteomielite concomitante Cultura pode ser negativa em casos de artrite gonocócica (o Gonococo é difícil de ser cultivado)
	Induzida por cristais	Dor intensa Aumento de temperatura Edema importante Hiperemia Dor à movimentação ativa e passiva Dor não alivia com o repouso	Translúcido Leucócitos (1.000 a 75.000) Frequentemente >50% de polimorfonucleares Gram sem identificar micro-organismos e cultura negativa	Paciente pode ter um quadro sobreposto de infecção
Não inflamatória	Traumática	Desconforto ao movimento Aumento discreto de temperatura Edema variável Dor piora com atividade, aliviando ao repouso (ativa > passiva) Histórico de trauma / torção	Transparente ou hemático Leucócitos < 1000	

Pacientes com histórico de uso de drogas, por via venosa, ou infecção recente devem ser investigados exaustivamente para uma artrite infecciosa e aqueles que têm um histórico prévio de dor aguda e edema (artrite) com remissão espontânea provavelmente são portadores de doença por depósito de cristais.

Outros fatores importantes são: sobrecarga articular (trauma), uso prolongado de corticóide (infecção, osteonecrose), presença de diátese hemorrágica ou uso de anticoagulantes orais (hemartrose). Pacientes em pós-operatório imediatos ou internados por intercorrências clínicas, são mais susceptíveis a DDC e a quadros infecciosos.

Sintomas extra-articulares e sintomas sistêmicos, quando presentes, podem ajudar no diagnóstico diferencial. Por exemplo, a presença de fadiga, adenopatia, alopecia, ulcerações mucosas, xerostomia e xeroftalmia ou psoríase cutânea, são achados que devem levantar a suspeita de uma doença reumática sistêmica.

Embora um quadro de monoartrite aguda envolva uma variedade de diagnósticos diferenciais, sua manifestação inicial pode estar relacionada a uma doença poliarticular<sup>2</sup>. (Quadro 1).

Quadro 1 - Doenças poliarticulares que podem manifestar-se como monoartrite

Artrite reumatóide
Artrite viral
Artrite sarcoidótica
Artrite reativa
Artrite psoriásica
Artrite enteropática

Os sintomas característicos da artrite séptica e DDC são: dor intensa, edema, eritema e restrição de mobilidade na articulação acometida. Os sintomas gerais podem ser descritos por febre e mal estar. A febre está frequentemente presente na artrite séptica, podendo estar ausente em alguns casos. Pode também estar associada a um ataque agudo de gota ou pseudogota, artrite reumatóide, sarcoidose e artrite reativa.

### Manuseio inicial

Peça fundamental no diagnóstico diferencial de uma monoartrite é a artrocentese diagnóstica (punção articular) realizada por um médico treinado neste procedimento e sempre que houver a presença de derrame articular. A análise do líquido sinovial engloba: celularidade total e diferencial (sinoviograma), Gram, cultura e a pesquisa de cristais com microscopia de luz polarizada. Deve-se lembrar sempre que a presença de cristais no líquido sinovial não deve afastar a possibilidade de artrite séptica, pois pode haver concomitância entre artrite infecciosa e DDC<sup>3,4</sup>. A radiografia, embora frequentemente normal, pode revelar informações importantes: fratura suspeita, osteonecrose (radiografia normal nos estágios iniciais), sinais de osteoartrose, tumor ósseo justa-articular, erosões por tofos e condrocalcinose<sup>5</sup>. A utilização da ultrasonografia (US) no diagnóstico e método de punção de derrames articulares é de vital importância, devido sua re-

produtibilidade, ausência de radiação e utilização à beira do leito<sup>6,7</sup>. A acurácia na detecção de derrames articulares através da US, é superior ao exame clínico e pode ser utilizado para obter a via de punção mais adequada. Utilizam-se de preferência transdutores lineares, ou seja, de alta frequência (5 – 10 MHz), devido sua maior resolução para estruturas superficiais. A identificação das estruturas anatômicas, assim como treinamento adequado deve estar inserida na prática desta modalidade. A representação de líquido no espaço articular é anecóico (preto), estruturas ósseas hipercóico com sombra acústica (brilhante) tendões e músculos ecogenicidade intermediária.

Os principais locais de punção articular dentro de um serviço de emergência são: joelho (Figura 2), ombro, tornozelo, cotovelo e em alguns casos selecionados o quadril.



Figura 2. Técnica de posicionamento lateral do transdutor linear no joelho.

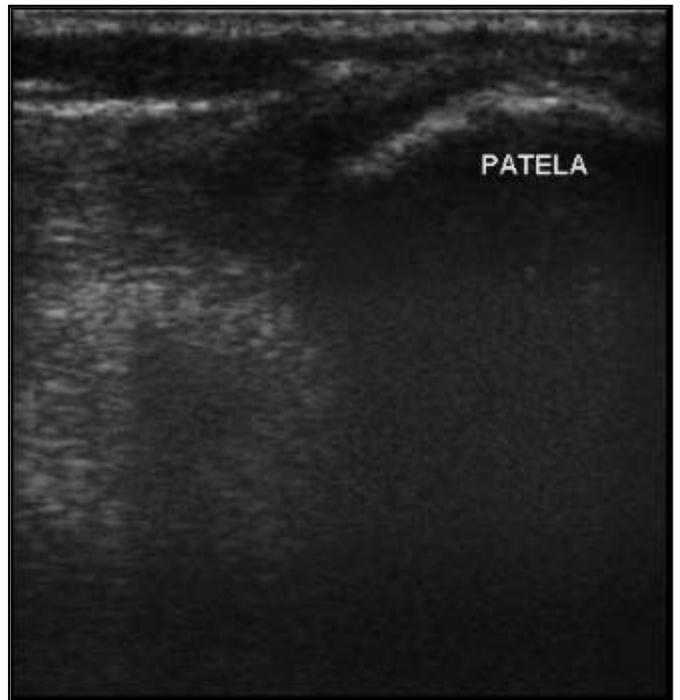


Figura 3 - Ausência de derrame articular no joelho

A técnica utilizada na artrocentese guiada por US pode ser estática, ou seja, demarcar o ponto a ser puncionado e realiza-se a inserção da agulha posteriormente ou a técnica dinâmica, a qual se realiza a inserção da agulha em tempo real guiado pela US. Opta-se de preferência pela técnica dinâmica, entretanto em algumas situações sua realização é limitada por aspectos anatômicos<sup>8</sup>. Deve-se considerar a visualização do derrame articular em pelo menos dois planos ortogonais e guiar o procedimento na imagem de maior coleção. Fatores relacionados com o insucesso da técnica são: derrames de pequena monta, movimentação do paciente, local de punção e analgesia inadequada. Deve-se realizar a técnica de assepsia e anti-sepsia do paciente, do médico e de proteção do transdutor com luvas estéreis ou dispositivos próprios. Até o momento não se dispõe de estudos aleatorizados e evidências definitivas na utilização desta modalidade na emergência, entretanto devido sua praticidade, diminuição dos custos dos aparelhos de ultrassonografia na atualidade e curva de aprendizado curta, sua inserção nas unidades de emergência em um futuro breve estará disponível.

A leucitose reforça a possibilidade de infecção, porém não é condição necessária para seu diagnóstico. Hemocultura e urocultura, na suspeita de artrite séptica, devem sempre ser solicitadas na possibilidade de identificar o local primário de infecção. Grandes elevações das provas de atividade inflamatória como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR) sugere a etiologia infecciosa embora sejam muito inespecíficas.

Até que se prove o contrário, a hipótese diagnóstica deve ser infecciosa, já que esta pode causar grande deformidade articular com mortalidade de até 11% naqueles casos não tratados ou tratados tardiamente. Porém, naqueles casos com uma avaliação inicial inconclusiva, com artrite persistente e condição clínica do paciente estável, pode-se optar por um período de observação e tratamento sintomático. Nesse período novos sintomas podem surgir ou a característica da artrite pode passar de mono para poliarticular, o que muda a abordagem diagnóstica. Em alguns casos pode-se ampliar a avaliação do paciente com exames como ressonância nuclear magnética e artroscopia com biópsia sinovial (encaminhar para patologia e para culturas – fungos, micobactérias, clamídia).

### **Doença por depósito de cristais (DDC)**

Além da gota, ocasionada pelo depósito de cristais de monourato de sódio, a pseudogota, causada pelo depósito de cristais de pirofosfato de cálcio é uma causa comum de monoartrite em pacientes idosos. A pesquisa de cristais no líquido sinovial, através da microscopia de luz polarizada, é de extrema importância para o diagnóstico dessas doenças<sup>9,18</sup>. Os cristais de hidroxapatita também podem causar DDC, porém com menor frequência e de identificação bem mais difícil – são mais facilmente identificados por microscopia eletrônica ou através da coloração pelo vermelho de Alizarina.

### **GOTA**

É uma doença causada pelo depósito de cristais de urato monossódico, sendo caracterizada pela supersaturação extracelular de urato. Todos os pacientes em algum momento da doença irão apresentar hiperuricemia, embora isso possa não ocorrer durante a crise aguda, podendo estar normal ou até mesmo diminuído em 12% a 43% dos pacientes<sup>4,10</sup>. Entretanto, a maioria dos indivíduos hiperuricêmicos nunca irá desenvolver um quadro de gota, por isso, o seu diagnóstico é baseado fundamentalmente nos seguintes eventos que definem o estado clínico: deposição tecidual de cristais de urato e o processo inflamatório concomitante e as possíveis consequências degenerativas. A hiperuricemia é vista como uma condição *sine qua non*, porém não suficiente, para a ocorrência da deposição dos cristais de urato. Algumas causas relacionadas com a crise aguda de gota são: trauma, cirurgia, o uso de alguns fármacos que afetam as concentrações de urato como o alopurinol, agentes uricosúricos, os tiazídicos e o ácido acetilsalicílico. Além disso, alguns hábitos dietéticos como o consumo de álcool e o de carnes e peixes<sup>4,10</sup>.

A artrite gotosa inicia preferencialmente durante a madrugada. A crise aguda é caracterizada clinicamente por dor intensa, vermelhidão, edema e incapacidade funcional. A intensidade é gradual atingindo seu ápice em algumas horas e resolução completa em alguns dias a semanas, mesmo quando não tratada. Envolve tipicamente uma única articulação em mais de 80% dos casos, sendo a primeira articulação metatarsal-falangeana a mais comumente acometida (podagra) e posteriormente o joelho. O acometimento de outras articulações como o cotovelo, punho ou dedos podem ocorrer em um primeiro ataque, o que é uma apresentação rara, muito mais comum é o envolvimento dessas articulações em crises subsequentes. Os sinais inflamatórios podem acometer a região adjacente à articulação o que pode dificultar o diagnóstico por sugerir um quadro de tenossinovite ou celulite, por exemplo.

### **Diagnóstico**

Deve ser feito um diagnóstico preciso, tanto pela gravidade de artrite séptica não diagnosticada, quanto de um tratamento para gota prescrito desnecessariamente com seus efeitos tóxicos potenciais. O quadro clínico e a elevação do ácido úrico sérico sugerem o diagnóstico, porém como já descrito, muitos casos podem cursar em pacientes com ácido úrico sérico normal e até mesmo baixo. A gota aguda monoarticular pode apresentar-se de forma indistinguível da artrite séptica, podendo inclusive apresentar-se com febre e leucitose, além de elevação das proteínas de fase aguda. Em raras ocasiões a gota aguda pode coexistir com quadro de artrite séptica<sup>10,19</sup>. Crises de menor intensidade podem ser confundidas com fraturas de estresse ou processos traumáticos no osso ou na articulação. A aspiração do líquido sinovial, assim como na artrite séptica, é de vital importância para o diagnóstico adequado, o qual é confirmado através da análise do líquido sinovial através do microscópio de luz polarizada, além de proceder com o

Gram e culturas para descartar um processo séptico. A sensibilidade da microscopia de luz polarizada em demonstrar cristais birrefringentes dentro de neutrófilos em pacientes com crise aguda de gota é de pelo menos 85%, com especificidade para gota de 100%. A resolução do quadro pode ser muitas vezes, acompanhada, por descamação da pele que recobre a articulação afetada.

### **Crítérios para o diagnóstico clínico**

Na impossibilidade de métodos que identifiquem os cristais, ou na presença de um exame negativo à microscopia de luz polarizada, o diagnóstico de gota é feito através de uma combinação de critérios clínicos e da história do paciente. Porém deve-se ter em mente as limitações desse método o qual deve ser apenas provisório, buscando-se sempre o diagnóstico definitivo. Critérios previamente propostos incluem:

- História clássica de um ou mais episódios de artrite monoarticular, seguido de um período intercrítico completamente livre de sintomas;
- Pico da inflamação em 24 horas;
- Resolução rápida da sinovite após início da terapia com colchicina;
- Crise acometendo unilateralmente a primeira articulação metatarsofalangeana;
- Hiperuricemia;
- Cistos ósseos subcorticais aparentes à radiografia;
- Líquido sinovial estéril obtido de uma articulação durante a crise aguda.

A acurácia do diagnóstico clínico, sem a confirmação através da identificação dos cristais é incerta. Entre os pacientes com histórico de ataques recorrentes com resolução espontânea ou melhora rápida e completa com o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), o diagnóstico diferencial inclui a pseudogota, artrite reativa e o reumatismo palindrômico.

### **Tratamento**

O principal objetivo da terapia em uma crise aguda é o alívio imediato da dor com retorno da funcionalidade articular. Sua base consiste no uso de medicações que diminuam o processo inflamatório, sendo instituído o mais rapidamente possível. As principais medicações usadas são a colchicina, os AINES e o corticóide (sistêmico ou intra-articular)<sup>2</sup>.

Inicialmente sugere-se o uso de um dos muitos AINES disponíveis no mercado, embora nenhum tenha mostrado superioridade sobre outro, dá-se preferência para os de maior potência como o naproxeno, etoricoxibe e celecoxibe, lembrando dos efeitos cardiovasculares dos COX-2 e sua limitação no uso crônico<sup>2</sup>.

Outra medicação bastante efetiva é a colchicina (0,5 mg de hora em hora) – com dose máxima de 6 mg - até que o paciente obtenha alívio da dor ou apresente sintomas colaterais como diarreia, náuseas e vômitos, os quais são bastante frequentes mesmo após as primeiras doses. Dá-se preferência para o esquema sugerido pelo consenso Europeu o qual sugere o uso de colchicina (0,5 mg) três vezes ao dia<sup>2</sup>. A opção inicial de tratamento geralmente recai sobre os

AINES em decorrência da maior possibilidade de eventos adversos com a colchicina, sendo esta a primeira opção naqueles pacientes com intolerância a esses.

Outra opção em pacientes intolerantes ou com alguma contra-indicação ao uso de AINES é a corticoterapia sistêmica ou local. Quando a opção recair sob a via oral, pode se iniciar com uma dose equivalente a 20-40 mg de prednisona, por dois a três dias, com retirada rápida em sete a 10 dias. Naqueles em que a opção recair sob a via intra-articular a triancinolona acetona é uma boa opção, sendo que a dose depende da articulação a ser infiltrada<sup>4</sup>. Naqueles pacientes com acometimento poliarticular agudo e que não possuam contra-indicações pode-se usar corticóide, por via venosa, como metilprednisolona (20 mg) duas vezes ao dia com retirada gradual (diminuir em 50% cada dose depois de obtida resposta) no período de cinco dias.

Deve-se sempre lembrar de avaliar a existência de risco cardiovascular e diabetes antes de iniciar a terapia com AINES, bem como a função renal do paciente, sendo que naqueles com insuficiência renal, os corticóides são a opção indicada. Além disso, outro ponto extremamente importante é que a terapia com hipouricemiante não deve ser iniciada durante a crise aguda, bem como, caso o paciente já se encontre em uso de tal medicação esta não deve ser retirada nem a dose modificada.

### **Pseudogota**

As articulações mais comumente envolvidas em pacientes com doença provocada pela deposição de cristais de pirofosfato de cálcio são os joelhos e punhos. Em pacientes idosos, os punhos podem apresentar um envolvimento bilateral, confundindo ainda mais o diagnóstico com outras artrites inflamatórias. Outros locais como o ombro, tornozelo e, ocasionalmente, pequenas articulações também podem ser envolvidas<sup>10</sup>. O diagnóstico baseia-se no exame do líquido sinovial e identificação dos cristais de pirofosfato de cálcio e a base do tratamento é o mesmo usado para gota.

### **ARTRITE SÉPTICA**

Trata-se de um quadro de grande morbidade quando não diagnosticado e tratado rapidamente, colocando a vida do paciente em risco. Tem uma incidência de 2 a 10 casos por 100.000 habitantes<sup>11,13</sup>. Apresenta-se geralmente de forma insidiosa, com sinais inflamatórios intensos, sendo que na grande maioria dos casos é monoarticular (> 80%) podendo levar a um quadro avançado de sepse, as articulações mais acometidas são os joelhos (44%), quadril (17%), ombro (10%), tornozelo (8%), cotovelo (7%), punho (6%) e mão (4%)<sup>3</sup>.

Os fatores de risco mais comuns relacionados são idade maior de 80 anos, doenças crônicas debilitantes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes *mellitus*, nefropatia, pacientes imunossuprimidos, infecções cutâneas e uso de fármacos, por via venosa. Além disso, qualquer alteração articular estrutural como as provocadas pela artrite reumatóide e pela osteoartrose e procedimentos articulares prévios aumentam a probabilidade de determi-

nada articulação ser acometida<sup>3</sup>. O agente etiológico mais comum é o *Staphylococcus* (64%), sendo o *Staphylococcus aureus* o mais comum da espécie, seguido do estreptococo (20%) e pelo pneumococo (12%) e outros agentes nos demais casos. Não esquecer que em pacientes com mais de 60 anos, os agentes Gram-negativos podem ser os responsáveis em até 15% dos casos<sup>3</sup>.

A infecção gonocócica disseminada (IGD) é a mais comum causa de monoartrite aguda não traumática em adultos jovens<sup>12</sup>. O paciente apresenta intensa poliartralgia assimétrica, a qual pode ser aditiva ou migratória, com pico dentro de poucos dias e pode resolver espontaneamente na apresentação clínica usual. Febre de moderada intensidade e calafrios são comuns. Lesões cutâneas ocorrem em dois terços ou três quartos dos casos e são não pruriginosas, pápulas, pústulas ou vesículas com base eritematosa, envolvendo o tronco e os membros, poupando face e couro cabeludo. Elas são frequentemente discretas e pouco numerosas o que pode passar despercebido pelo paciente. Tenossinovite ocorre na metade ou dois terços dos casos, com ou sem envolvimento articular, mais comumente sobre o dorso das mãos, dedos, punhos, tornozelos e pés, sugerindo o diagnóstico presuntivo. A artrite é observada em menos de 50% dos casos. A monoartrite é mais frequente do que a poliartrite. Qualquer articulação pode ser afetada. A mais comumente afetadas são: o joelho, seguida de punhos, tornozelos e dedos<sup>12</sup>. O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, cultura do líquido sinovial, hemocultura e cultura de qualquer lesão cutâneo-mucosa da faringe, uretra, cervix ou reto<sup>12</sup>.

Entretanto, a artrite bacteriana não gonocócica é a mais potencialmente perigosa e destrutiva forma de monoartrite aguda.

### Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido pelo quadro clínico de monoartrite abrupta associado a calor, edema e considerável dor a mobilidade passiva e ativa em 80% a 90% dos casos<sup>2</sup>. Muitos pacientes, 15% a 60%, apresentam febre de 38° C<sup>3</sup>. A anamnese direcionada à infecção prévia predisponente na pele, pulmão ou bexiga será positivo em 50% dos casos<sup>2</sup>. Os exames laboratoriais, com exceção do sinoviograma e cultura do líquido sinovial, são inespecíficos. O sinoviograma deve sempre ser realizado, sendo que o líquido deve ser levado para análise imediatamente, iniciando-se a antibioticoterapia, por via venosa, o mais rapidamente possível<sup>14</sup>. A cultura do líquido sinovial é positiva em 90% dos casos, porém o Gram é positivo em somente 50% dos casos<sup>2</sup>. Já as hemoculturas são positivas em 50% a 70% dos casos<sup>2</sup>. Se tanto o Gram quanto à cultura forem negativos o diagnóstico é extremamente improvável. A contagem total de leucócitos pode chegar a mais de 50.000 células com grande predomínio de polimorfonucleares (70% a 85%). O hemograma e as provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) são importantes para uma avaliação inicial, além auxiliarem no monitoramento da resposta clínica ao tratamento. O exame radiológico inicial demonstra aumento de partes moles e é de fundamental importância que seja realizado

para servir como parâmetro da evolução clínica na suspeita posterior de complicação por osteomielite.

### Tratamento

A escolha do antibiótico deve levar em conta a gravidade do quadro clínico, idade, comorbidades, grupo de risco e o Gram. O Gram deve ser usado para orientar inicialmente o tratamento, até que as culturas estejam disponíveis<sup>15</sup>.

Naqueles pacientes que apresentam um coco Gram-positivo, é recomendado iniciar o tratamento com vancomicina (1 g) a cada 12 horas, para todos os pacientes. Em locais onde a incidência de MRSA é baixa pode-se optar pela oxacilina (2 g) a cada 4 horas, porém em pacientes graves, a opção é pela vancomicina como fármaco de primeira escolha.

Em pacientes com um bacilo Gram-negativo é recomendado iniciar uma cefalosporina de terceira geração, como por exemplo, a ceftazidima (1 a 2 g) a cada 8 horas, ou ceftriaxona (2 g), uma vez ao dia, ou ainda o cefotaxima (2 g) a cada 8 horas. Se o Gram não demonstrar padrão, deve-se iniciar com vancomicina em pacientes imunocompetentes e vancomicina associada à cefalosporina de terceira geração em imunodeprimidos ou artrite séptica traumática.

A ceftazidima deve ser iniciada associada a um aminoglicosídeo, quando houver a possibilidade de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (usuários de drogas injetáveis, por exemplo). Para pacientes alérgicos à cefalosporina, uma opção seria a ciprofloxacina, por via venosa. Antibióticos são claramente necessários por um período prolongado, mas não existem dados para indicar por quanto tempo usá-los. Habitualmente, recomenda-se de 2 a 4 semanas<sup>16</sup>.

Após o atendimento no serviço de emergência o paciente deve ser encaminhado para a Reumatologia ou Ortopedia<sup>17</sup>, para seguimento em regime hospitalar o mais rápido possível, para continuidade do tratamento, além de realizar a drenagem articular quando necessária.

### Prognóstico

Está diretamente relacionado com os fatores de riscos e a virulência do agente causador, mas principalmente com a rapidez e precisão com que é feito o diagnóstico e iniciada a terapia. Lesão articular permanente ocorre em até 50% dos casos<sup>2</sup> e dependerá diretamente da abordagem inicial do médico. Os fatores de pior prognóstico são: idade maior que 65 anos, envolvimento poliarticular (pode ocorrer em até 13% dos casos) e imunossupressão por doença ou tratamento<sup>11</sup>.

### CONCLUSÃO

A artrite aguda é comum nos serviços de emergência sendo necessária de adequada avaliação das possíveis etiologias. A forma mais grave é a artrite bacteriana não gonocócica, pois pode levar a destruição permanente da articulação acometida além do óbito do paciente. O manuseio rápido e correto influencia de forma significativa o desfecho clínico<sup>20</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum*, 1996;39:1-8.
2. Baker DG, Schumacher HR Jr. Acute monoarthritis. *N Engl J Med*, 1993;329:1013-1020.
3. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint Bone Spine*, 2000;67:11-21.
4. Gatter RA, Schumacher HR Jr. Joint Aspiration: Indications and Technique. In: Gatter, RA, Schumacher, HR Jr. *A Practical Handbook of Synovial Fluid Analysis*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1991;14
5. Mohana-Borges AV, Chung CB, Resnick D. Monoarticular arthritis. *Radiol Clin North Am*, 2004;42:135-149.
6. Roy S, Dewitz A, Paul I. Ultrasound-assisted ankle arthrocentesis. *Am J Emerg Med*, 1999;17:300-301.
7. Smith SW. Emergency physician-performed ultrasonography-guided hip arthrocentesis. *Acad Emerg Med*, 1999;6:84-86.
8. Wiler JL, Costantino TG, Filippone L, et al. Comparison of ultrasound-guided and standard landmark techniques for knee arthrocentesis. *J Emerg Med*, 2008;4 (Epub ahead of print).
9. Chen LX, Clayburne G, Schumacher HR. Update on identification of pathogenic crystals in joint fluid. *Curr Rheumatol Rep*, 2004;6:217-220.
10. Sack, K. Monoarthritis: Differential diagnosis. *AmJ Med* 1997; 102(Suppl 1A):30S.
11. Goldenberg DL. Septic arthritis, *Lancet*, 1998;351:197-202
12. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003;17:201-208.
13. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1819-1825.
14. García-De La Torre I. Advances in the management of septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am*, 2006;20:773-788.
15. Cibere J. *Rheumatology*: 4. Acute monoarthritis, *CMAJ*, 2000;162:1577-1583.
16. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:440-445.
17. Siva C, Velazquez C, Mody A, et al. Diagnosing acute monoarthritis in adults: a practical approach for the family physician. *Am Fam Physician*, 2003;68:83-90.
18. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey, *Ann Rheum Dis*, 2002;61:493-498.
19. Shah K, Spear J, Nathanson LA, et al. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med*, 2007;32:23-26.
20. Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003;17:183-200.

# Antagonista de opioides para o tratamento do prurido associado à colestase. Relato de caso\*

## *Opiate antagonist therapy for the cholestasis pruritus. Case report*

Claudia Figueiredo Mello<sup>1</sup>, Bil Randerson Bassetti<sup>2</sup>, Helio Penna Guimarães<sup>3</sup>

\*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Pacientes com leptospirose podem desenvolver colestase, levando à queixa de prurido. Existem vários tratamentos propostos para o prurido, porém nenhum deles é satisfatoriamente efetivo. O objetivo deste artigo foi relatar o emprego de um antagonista opioide para o tratamento de prurido associado à colestase em paciente com leptospirose.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 51 anos, apresentou quadro de leptospirose, referindo dentre as principais queixas prurido intenso. A queixa manteve-se até o quarto dia de internação, quando se optou pela prescrição de um antagonista opioide, levando à remissão completa do quadro.

**CONCLUSÃO:** O sucesso da terapia no caso apresentado soma-se a outros relatos da literatura que demonstram evidências de que os antagonistas opioides são bem tolerados e reduzem significativamente o prurido associado à colestase.

**Descritores:** antagonista opioide, colestase, leptospirose, prurido.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Patients with leptospirosis can develop cholestasis, leading to a complaint of pruritus. There are many treatments proposed for the pruritus, however none of them is satisfactorily effective. The objective of this article is to report the use of an opiate antagonist for treatment of the pruritus associated with cholestasis in a patient with leptospirosis.

**CASE REPORT:** Male patient, 51 years-old, developed leptospirosis disease and refers amongst the main complaints an intense pruritus. The complaint remained until the fourth day on internment, when an opiate antagonist was introduced, leading to complete remission.

**CONCLUSIONS:** This therapy success in this case is adding of another medical literature reports with shows evidences that opiate antagonist is well tolerated and reduces significantly the pruritus associated with cholestasis.

**Keywords:** cholestasis, leptospirosis, opiate antagonist, pruritus.

### INTRODUÇÃO

A colestase é um distúrbio encontrado em várias alterações hepatobiliares, que produzem obstrução biliar extra-hepática ou disfunção biliar intra-hepática. Um dos sintomas associados à colestase é o prurido, definido como uma sensação subjetiva e desagradável que leva ao desejo de atritar/coçar<sup>1</sup>.

A patogênese do prurido na colestase ainda é incerta, mas várias hipóteses foram propostas, incluindo o acúmulo de ácidos biliares e um tônus opioide aumentado<sup>2</sup>.

Em relação ao tratamento, não existe ainda um fármaco que produza alívio satisfatório do prurido associado à colestase<sup>2</sup>. Neste quadro, existem várias opções terapêuticas propostas, que incluem desde resinas não absorvíveis até antibióticos<sup>2</sup>.

Na leptospirose, a colestase pode ser encontrada em até 10% dos casos, em uma forma clínica de amplo espectro, frequentemente mais grave, denominada de doença de Weil. Esta forma de apresentação inclui icterícia, hemorragia, insuficiência renal e/ou disfunção neurológica<sup>3</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar o emprego, com sucesso, de um antagonista opioide administrado por via venosa (naloxona), para o tratamento de prurido intenso associado à colestase, em um paciente com leptospirose.

1. Médica Residente em Infectologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

2. Graduando da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) – Interno do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

3. Médico da UTI do Instituto de Infectologia Emilio Ribas. Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM. Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração-CETES-HCor. Médico Diarista da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM

Apresentado em 03 de fevereiro de 2009.

Aceito para publicação em 16 de março de 2009.

Endereço para correspondência:  
UTI do Instituto de Infectologia “Emilio Ribas”  
Av. Dr. Arnaldo, 165 – Cerqueira César  
01246-900 São Paulo, SP  
PABX 3896-1200 ramal 1256  
Email: claudiamello@ymail.com

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, procedente de São Paulo-SP, iniciou com quadro de epigastralgia e mialgia intensa, principalmente nos membros. Após dois dias, passou a apresentar febre não aferida, que persistiu por cinco dias. Depois de cessada a febre, surgiram manifestações de icterícia, colúria e oligúria.

O paciente relatou que fazia trabalhos esporádicos em uma horta e que, frequentemente, detectava ratos no local. Negava antecedentes mórbitos. Ex-tabagista (5 anos/maço) e parou há 25 anos e ex-usuário de drogas ilícitas, como maconha e chá de lírio, tendo interrompido o uso há 20 anos. Negava uso de drogas injetáveis.

Chegou ao IIER após 11 dias do início dos sintomas, transferido de outro serviço com as seguintes hipóteses: leptospirose e insuficiência renal aguda, sem relato de condutas previamente adotadas neste outro serviço.

Na admissão hospitalar, apresentava-se com dor nas pernas, de leve intensidade e prurido por todo o corpo, de forte intensidade.

Os sinais vitais: pressão arterial 130 x 80 mmHg, pulso 96 bpm e frequência respiratória 22 ipm. Foram detectados como alterados ao exame físico: descorado +/4+, desidratado +/4+, ictérico 3+/4+, sufusões hemorrágicas na conjuntiva ocular e icterícia rubínica (Figura 1) e escoriações pelo corpo (Figura 2) decorrentes de atrito por prurido intenso.

Iniciou-se o tratamento com hidratação (solução salina fisiológica), antibioticoterapia (penicilina) e anti-histamínicos (fenoxifenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 mg à noite). Ainda no primeiro dia de internação o paciente foi submetido à hemodiálise.

O diagnóstico de leptospirose foi confirmado através de sorologia positiva (ELISA-IgM).

No quarto dia de internação, como o paciente mantinha prurido intenso, apesar da melhora da função renal (Tabela 1) e do tratamento com anti-histamínicos; foi introduzido, então, naloxona (*bolus* de 0,4 mg + dose de 0,1 µg/kg/min) após previa revisão da literatura para conduta em casos de prurido refratário. Após algumas horas do início de infu-

são da medicação, o paciente já referia melhora completa do prurido.

O antagonista opioide foi suspenso após 48 horas e o paciente manteve-se assintomático até o final da internação.

## DISCUSSÃO

O prurido é a forma mais comum de acometimento sintomático da pele por diversas causas e existem várias terapias disponíveis, embora nenhuma delas seja altamente efetiva, independente de sua etiologia<sup>1</sup>.

No caso do paciente em questão, o tratamento inicial feito com anti-histamínicos, fármacos tradicionalmente usados para o tratamento do prurido de etiologia alérgica. É reconhecido que o edema e o eritema encontrados juntos com o prurido secundário à liberação de histamina são mecanismos ausentes na pele dos pacientes com colestase. Neste cenário, a despeito de seu frequente uso, os anti-histamínicos não aparentam ter efeito na melhora do prurido da colestase<sup>4</sup>.

Em relação ao prurido da colestase, os fármacos mais indicados são as resinas não absorvíveis, como a colestiramina e o colestipol, que apresentam limitação de custos e disponibilidade, em alguns hospitais do Brasil. Embora esta seja uma terapêutica adequada para este tipo de prurido, ainda são necessários estudos clínicos de evidência sólida e robusta que comprovem sua qualidade e eficácia<sup>4</sup>.

Na busca por novas alternativas terapêuticas para o prurido, estudos controlados como os de Bigliardi e col. foram realizados observando o efeito dos antagonistas opioides em diferentes apresentações de prurido por diversas etiologias<sup>1</sup>. Esses mesmos autores em estudo clínico duplamente encoberto e aleatório, compararam a eficácia da aplicação tópica de um creme de naltrexona 1% *versus* placebo em um grupo de 40 pacientes com dermatite atópica e prurido crônico de forte intensidade. Foi observada vantagem significativa do naltrexona tópico quando comparado ao placebo, tanto em relação à melhora dos sintomas (seu efeito foi 29,7% melhor do que o observado com o placebo), quanto à rapidez com que isso ocorria (a formulação tópica com



Figura 1 – Icterícia rubínica



Figura 2 – Escoriações decorrentes do prurido

Tabela 1 – Evolução dos exames laboratoriais (dosagens séricas)

	1º DIH	2º DIH	3º DIH	4º DIH	5º DIH	6º DIH
Hemoglobina	11,1	9,7	8,5	8,1	7,2	7
Hematócrito	34,8	29,8	26,1	24,1	22	
Leucócitos	14100	14600	12100	12700	9500	8100
Metamielócitos		3	1			
Bastonetes	2	6	4	3	1	2
Segmentados	74	65	67	77	56	50
Eosinófilos	2	7	11	8	16	19
Linfócitos típicos	14	14	9	6	19	26
Linfócitos atípicos	1					
Monócitos	7	5	8	6	7	3
Plaquetas	139000		147000	209000	624000	355000
Sódio	129	133	137	139	138	137
Potássio	3,9	4,2	5	4,4	4,3	4,1
Uréia	283	142	123	95	86	65
Creatinina	9,9	4,9	3,7	2,9	2,6	1,9
Magnésio	2,3		1,7			
Cloro	93	100	106	109	108	106
Glicose		86	100	105	88	86
Fósforo	6,3	5	3,8			4
TGO	97	78				
TGP	113	90				
Proteínas totais	6,7					
Albumina	2,7					
Fosfatase alcalina	90		73		74	
Gama GT	57		35		37	
DHL	568		470		453	
Bilirrubina total	26,67	18,31	15,02		12,68	12,9
Bilirrubina direta	14,07	10,07	7,3		6,3	5,98
Bilirrubina indireta		8,87	7,72		6,38	6,92
CPK	768		677	444	391	420
PCR	3,51				1,35	

DIH = dia de internação hospitalar

naltrexona levou em média 46 min para reduzir os sintomas de prurido, enquanto o placebo levou em média 76 min)<sup>1</sup>.

Tandon e col. em metanálise publicada em 2007, avaliaram a eficácia e segurança dos antagonistas opioides no tratamento do prurido da colestase, demonstrando que este tipo de fármaco reduz significativamente o prurido (SMD -0,68, IC95% de -1,19 até -0,17)<sup>5</sup>.

Os antagonistas opioides são aparentemente bem tolerados, sendo os efeitos colaterais mais comuns a cefaléia e a náusea<sup>6</sup>. Uma reação semelhante à síndrome de abstinência opioide (anorexia, náusea, dor abdominal e palidez) pode ser observada com o uso de antagonistas opioides, mas infusões inicialmente pequenas e progressivamente maiores de naloxona podem evitar este efeito colateral<sup>7</sup>. Também foram relatados casos em que houve perda do controle da dor resultante de outras doenças<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A terapêutica com antagonista opioide foi considerada por refratariedade do prurido e o resultado foi plenamente satisfatório, sem efeito colateral do fármaco e com completo alívio dos sintomas. Há evidências na literatura para uso destes fármacos em situações como as descritas com sucesso, com atenção especial aos potenciais eventos adversos e a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:979-988.
2. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis*, 2008;12:385-406.
3. Goldman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna. [tradução de Kemper A, et al.] – Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
4. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis*, 2008;12:219-234.
5. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1528-1536.
6. Chang Y, Golkar L. The use of naltrexone in the management of severe generalized pruritus in biliary atresia: report of a case. *Pediatr Dermatol*, 2008;25:403-404.
7. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM*, 2002;95:547-552.
8. McRae CA, Prince MI, Hudson M, et al. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology*, 2003;125:591-596.

# Avaliação pulmonar e prevenção das complicações respiratórias perioperatórias\*

## *Pulmonary evaluation and prevention of perioperative respiratory complications*

Denise Rossato Silva<sup>1</sup>, Pierângelo Tadeu Baglio<sup>2</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>3</sup>, Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA-UFRGS), Porto Alegre, RS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Complicações pulmonares pós-operatórias são comuns e constituem importante causa de morbidade perioperatória. As complicações pulmonares pós-operatórias mais importantes são atelectasia, pneumonia, insuficiência respiratória e exacerbação de doença pulmonar crônica subjacente. O objetivo deste estudo foi rever a literatura existente sobre avaliação pulmonar pré-operatória antes de cirurgias torácica e não torácica.

**CONTEÚDO:** Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), idade maior que 60 anos, estado físico ASA II ou maior; dependência funcional e insuficiência cardíaca congestiva aumentam o risco de complicações pós-operatórias. Espirometria e radiografia de tórax pré-operatórios não devem ser utilizadas como rotina para predizer o risco de complicações pulmonares pós-operatórias, exceto em pacientes considerados para cirurgia de ressecção pulmonar. Nestes pacientes, uma capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) e um volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ )  $< 40\%$  do previsto no pós-operatório e um consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ )  $< 15$  mL/kg/min devem ser considerados de alto risco para morte perioperatória e complicações cardiopulmonares.

1. Médica Internista e Pneumologista. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

2. Médico Internista e Pneumologista. Médico do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Canoas. *Fellow* do Instituto de Oncologia de Milão, Itália.

3. Médico Internista, Pneumologista e Intensivista. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Médico Intensivista do CTI Adulto do Hospital Moinhos de Ventos. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

4. Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Apresentado em 18 de dezembro de 2008.

Aceito para publicação em 16 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dra. Denise Rossato Silva  
Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º A  
90035-903 Porto Alegre, RS.  
Fone: (51) 2101-8241 Fax: (51) 2101-8001  
E-mail: denise.rossato@terra.com.br

**CONCLUSÃO:** A avaliação pré-operatória pode identificar pacientes em risco aumentado de complicações pulmonares após cirurgia.

**Descritores:** avaliação pré-operatória, cirurgia, cirurgia torácica, complicações pós-operatórias, prova de função pulmonar, ressecção pulmonar.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Postoperative pulmonary complications are common and are an important cause of perioperative morbidity. The most important postoperative pulmonary complications are atelectasis, pneumonia, respiratory failure, and exacerbation of underlying chronic lung disease. The objective of this study is to review the literature on preoperative pulmonary evaluation before thoracic and nonthoracic surgery.

**CONTENTS:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), age older than 60 years, physical status ASA class of II or higher, functional dependence, and congestive heart failure increase the risk for postoperative complications. Preoperative spirometry and chest radiography should not be used routinely for predicting risk for postoperative pulmonary complications, except in patients being considered for lung resectional surgery. In these patients, a diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ( $D_{LCO}$ ) and a forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ )  $< 40\%$  of predicted postoperative and a maximal oxygen consumption ( $VO_{2max}$ )  $< 15$  mL/kg/min should be considered at very high risk for perioperative death and cardiopulmonary complications.

**CONCLUSION:** A preoperative assessment can identify patients at increased risk for pulmonary complications after surgery.

**Keywords:** complications, lung resection, postoperative, preoperative evaluation, pulmonary function tests, surgery, thoracic surgery.

### INTRODUÇÃO

As complicações pulmonares no período pós-operatório, quando comparadas às complicações cardíacas, são igualmente prevalentes e também contribuem de maneira significativa para o aumento dos índices de morbimortalidade cirúrgica, tempo de permanência hospitalar e custos de internação<sup>1-3</sup>. Em algumas situações têm, inclusive, maior capacidade de prever mortalidade em longo prazo após a

cirurgia, especialmente nos pacientes idosos<sup>4</sup>. Ainda assim, observa-se uma tendência de priorização da avaliação cardiológica pré-operatória, sendo a avaliação de potenciais comorbidades ou fatores de risco respiratórios deixados em segundo plano. O objetivo primordial da avaliação pulmonar pré-operatória é, exatamente, o de identificar, quantificar e reduzir o risco de tais complicações, tanto no pós-operatório imediato quanto no tardio.

Para identificar artigos sobre avaliação pulmonar pré-operatória, foi realizada uma busca no MedLine, SciElo e em referências de artigos já publicados.

## DEFINIÇÃO

A ocorrência de anormalidades, doenças ou disfunções clinicamente significativas, relacionadas ao sistema respiratório, e que alterem negativamente o curso clínico do paciente após um procedimento cirúrgico, define o conceito de complicação pulmonar pós-operatória (CPPO)<sup>5</sup>. Integram este grupo: atelectasias clinicamente relevantes, broncoespasmo, traqueobronquites, pneumonias, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva prolongada (> 48 horas) e exacerbações de doenças pulmonares pré-existentes<sup>1-3,6</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A descrição da taxa de incidência de complicações respiratórias no pós-operatório varia amplamente na literatura, principalmente devido a diferenças na definição de CPPO utilizada nos estudos<sup>7,8</sup>. Para cirurgias extratorácicas, uma revisão sistemática demonstrou taxas de complicações entre 2% e 19%<sup>9</sup>, enquanto que para cirurgias cardiotorácicas têm sido reportadas incidências entre 8% e 39%<sup>6</sup>. De um modo geral, estima-se que de 5% a 10% de todos os pacientes submetidos à procedimentos cirúrgicos de grande porte e, em particular, de 9% a 40% daqueles submetidos à cirurgia abdominal, apresentem alguma complicação respiratória<sup>2</sup>.

Pacientes portadores de pneumopatia crônica apresentam número mais elevado de CPPO. Em uma coorte de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), submetida à cirurgia torácica sem ressecção de parênquima pulmonar e cirurgias abdominais de grande porte, as taxas de CPPO graves (23%) e morte (19%) foram significativamente maiores no grupo de portadores de DPOC grave, quando comparados à pacientes sem a doença (4% e 2% para CPPO e morte, respectivamente)<sup>10</sup>.

Entre as complicações pulmonares mais prevalentes, destacam-se as atelectasias (20% a 69%), as infecções respiratórias (9% a 40%)<sup>7</sup> e o broncoespasmo (18%)<sup>11</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Vários são os mecanismos fisiopatológicos que determinam a ocorrência de CPPO, sendo estas, em última análise, resultado da interação entre fatores de risco clínicos e tipo de pro-

cedimento cirúrgico realizado<sup>3,11</sup>. Hipoinflação pulmonar durante a cirurgia, decúbito prolongado, disfunções temporárias diafragmáticas e da função mucociliar e diminuição da efetividade da tosse resultam em acúmulo de secreções e predisõem às infecções<sup>5</sup>. Além disso, estes fenômenos também determinam redução da capacidade residual funcional (CRF) e da capacidade vital (CV) por vários dias após o procedimento cirúrgico, predispondo à ocorrência de atelectasias<sup>12</sup>. Estas alterações mecânicas também levam à desequilíbrio na relação ventilação-perfusão. Adicionalmente, a presença de sondas nasogástricas, pode favorecer episódios de aspirações, resultando em quadros de pneumonia<sup>3</sup>.

## Fatores de risco pré-operatórios para complicações pulmonares

A última diretriz publicada pelo *American College of Physicians* (ACP), classifica os fatores de risco para a ocorrência de CPPO em fatores relacionados ao paciente e fatores ligados ao procedimento cirúrgico (Tabela 1)<sup>1</sup>.

Tabela 1 – Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias.

Relacionados ao paciente
Idade avançada (acima 60 anos)
DPOC
Classificação da ASA
Tabagismo
ICC
Hipoalbuminemia < 3,5 g/dL
Dependência funcional
Relacionados à cirurgia
Local da cirurgia: abdominal, torácica, neurocirurgia, cabeça e pescoço, vascular.
Cirurgias de emergência
Técnica anestésica: anestesia geral, uso de pancurônio
Duração do procedimento: acima de 3 a 4 horas

Adaptado de Qaseem e col.<sup>1</sup>.

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

### Fatores de risco relacionados ao paciente

Segundo o ACP, levando em consideração os estudos que realizaram análises multivariadas, a presença de DPOC foi o principal fator de risco identificado para o desenvolvimento de CPPO (*odds ratio* - OR - 1,79 [IC 95%, 1,44 - 2,22]). Estudos anteriores também haviam descrito uma taxa de complicações respiratórias cerca de duas vezes maior em portadores da doença, independente da sua gravidade<sup>3,10</sup>.

Idade avançada, com OR 2,09 (IC 95%, 1,70 - 2,58) para pacientes entre 60 e 69 anos e OR 3,04 (IC 95%, 2,11 - 4,39) para pacientes entre 70 e 79 anos de idade, aparece como o segundo fator mais importante relacionado ao paciente<sup>1,13,14</sup>.

O estado funcional, representado pela classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (Tabela 2), tem boa capacidade para prever tanto complicações respiratórias quanto cardíacas no pós-operatório, especialmente em pacientes estado físico ASA II (OR 4,87, IC 95%, 3,34 - 7,10) e ASA III (OR 2,25, IC 95%, 1,73 - 3,76)<sup>1,3,13</sup>.

Tabela 2 – Classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

Estado Físico	Definição	Taxa CPPO (%)
ASA I	Saúde normal	1.2
ASA II	Doença sistêmica leve	5.4
ASA III	Doença sistêmica não incapacitante	11.4
ASA IV	Doença sistêmica incapacitante com risco à vida	10.9
ASA V	Paciente moribundo com expectativa de vida < 24h com ou sem cirurgia	Não aplicável
ASA VI	Paciente em morte cerebral cujos órgãos serão removidos para fins de doação	Não aplicável

Adaptado e modificado de Qaseem e col.<sup>1</sup>  
CPPO = complicações pulmonares pós-operatórias

Tabagistas ativos também apresentam risco de complicações um pouco mais elevado (OR 1,26, IC 95% 1,01 – 1,56), enquanto a abstenção do fumo por pelo menos quatro semanas antes do procedimento reduziu a incidência de CPPO<sup>1,3,13,14</sup>.

Além destes, a presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com OR 2,93 (IC 95%, 1,02 – 8,43) e dependência funcional parcial (OR 1,65, IC 95% 1,36 – 2,01) ou total (OR 2,51, IC 95% 1,99 – 3,15) para atividades diárias comuns, também foram associadas a maior ocorrência de CPPO<sup>1,13</sup>.

As evidências em relação à asma (em fase estável e de gravidade leve a moderada) e obesidade descartam uma associação destas comorbidades com a ocorrência de CPPO<sup>1,3,13,14</sup>.

Outros importantes fatores como a presença de síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS), alteração do nível de consciência, alterações radiológicas, uso de álcool, emagrecimento, capacidade de tolerância ao exercício, diabete melito (DM) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), também foram analisados e não existem, atualmente, evidências suficientemente fortes na literatura para estabelecer uma associação clara destes com a ocorrência de CPPO<sup>1,8,13,14</sup>.

### Fatores de risco relacionados à cirurgia

Ao contrário do que ocorre na avaliação de risco cardíaco, os fatores relacionados à cirurgia são mais importantes do que aqueles relacionados ao paciente para prever a ocorrência de CPPO<sup>2,3</sup>.

O local da cirurgia representa o maior fator de risco isolado, sendo que as correções de aneurisma de aorta abdominal, cirurgias torácicas, cirurgias abdominais, neurocirurgias, cirurgias de cabeça e pescoço e cirurgias vasculares apresentam riscos mais elevados<sup>3</sup>.

Nos casos de cirurgias de emergência, evidências apontam que o risco é aproximadamente duas vezes maior (OR 2,21; IC 95%, 1,57 – 3,11)<sup>1,3,13</sup>.

Tempo cirúrgico prolongado (superior a 3 - 4 horas) também se mostrou fator de risco independente (OR 2,14, IC 95%, 1,33 – 3,46)<sup>1,3,13</sup>.

Quando o paciente é submetido a procedimentos com

necessidade de anestesia geral, o risco também é elevado (OR 1,83, IC 95% 1,35 – 2,46)<sup>1,3,13,14</sup>. Especialmente com o uso de pancurônio, observou-se uma elevação de cerca de 3 vezes no risco de CPPO, devido ao bloqueio neuromuscular residual prolongado provocado por este fármaco<sup>1,13</sup>.

Apesar de dados escassos na literatura, a realização de procedimentos laparoscópicos, quando comparada às cirurgias abertas, não reduziu a ocorrência de CPPO<sup>1,3</sup>. Cabe lembrar que durante a cirurgia laparoscópica há necessidade de instalação de pneumoperitônio para a visualização das estruturas, ocorrendo aumento da pressão intra-abdominal, diminuição da expansibilidade diafragmática e consequente redução dos volumes pulmonares. Adicionalmente, com a absorção do gás carbônico instilado pode haver risco de hipercapnia.

### Exames complementares pré-operatórios

Além dos fatores clínicos e das características inerentes ao tipo de procedimento cirúrgico, a estimativa do risco de CPPO também se baseia em exames complementares. Um dos fatores preditivos mais importante de morbimortalidade perioperatória é a presença de hipoalbuminemia, definida por valores abaixo de 3,5 g/dL<sup>1,3</sup>.

Em relação à espirometria, as evidências atuais não caracterizam este exame como capaz de prever a ocorrência de CPPO em cirurgias extratorácicas<sup>1</sup>. Estudos que compararam os dados espirométricos com as informações obtidas na avaliação clínica não demonstraram, de forma consistente, superioridade em relação à história e ao exame físico. A espirometria pré-operatória permanece, assim, indicada na avaliação dos casos de cirurgias com ressecção de parênquima pulmonar ou em pacientes portadores ou com suspeita clínica de DPOC<sup>1,3,6,10</sup>.

A radiografia de tórax, solicitada frequentemente nas avaliações pré-operatórias, não possui justificativa embasada em evidências que sustentem sua indicação de rotina. Pode ser solicitada em situações especiais, como em pacientes tabagistas, em portadores de doença cardiopulmonar conhecida, naqueles acima de 50 anos que serão submetidos a cirurgias abdominais altas, cirurgias torácicas ou cirurgias de correção de aneurisma de aorta abdominal e nos pacientes que tenham apresentado quadro de infecção respiratória recente<sup>1,13</sup>.

A gasometria arterial isoladamente não fornece resultados que possam prever CPPO e, portanto, não deve ser utilizada rotineiramente. Está indicada somente para os casos de cirurgia de ressecção pulmonar, cirurgia de revascularização miocárdica e cirurgia abdominal alta, além de ser útil na avaliação de pacientes com história de tabagismo ou dispnéia<sup>3,9,10</sup>.

### Escores preditores de risco

Alguns autores propuseram estimativas de risco na forma de escores, baseados na presença dos fatores de risco clínicos e cirúrgicos já descritos, bem como nos resultados de exames complementares. A clássica escala de Torrington

e Henderson (Tabelas 3 e 4) mostrou-se útil na estratificação de risco cirúrgico de CPPO numa coorte brasileira de 1.162 pacientes submetidos à cirurgia geral eletiva<sup>11,15</sup>. O antigo índice de risco cardiopulmonar é baseado nos critérios cardiovasculares de Goldman acrescidos das variáveis obesidade, tabagismo ativo, tosse e/ou sibilância até 5 dias da cirurgia, coeficiência expiratória forçada (também chamado índice de Tiffeneau) menor que 70 e PaCO<sub>2</sub> maior que 45 mmHg. Além da necessidade de realizar espirometria e gasometria arterial em todos os pacientes, este índice não confirmou seu poder preditivo em estudos subsequentes<sup>9</sup>.

Tabela 3 – Escore preditivo de CPPO de Torrington e Henderson

Fatores de Riscos	Pontos
Idade superior a 65 anos	1
Obesidade superior a 150% do peso corporal ideal	1
Local da cirurgia	
Torácica	2
Abdominal alta	2
Outro	1
História pulmonar	
Tabagista ativo	1
Tosse ou expectoração	1
Doença pulmonar	1
Espirometria	
CVF <sub>pos-bd</sub> < 50% (percentual do valor previsto)	1
VEF <sub>1</sub> /CVF <sub>pos-bd</sub> 65 – 74,9% (valor medido)	1
VEF <sub>1</sub> /CVF <sub>pos-bd</sub> 50 – 64,9% (valor medido)	2
VEF <sub>1</sub> <sub>pos-bd</sub> < 50% (percentual do valor previsto)	3

Adaptado de Torrington e Henderson<sup>15</sup>

CVF<sub>pos-bd</sub> = capacidade vital forçada após broncodilatador, VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>pos-bd</sub> = coeficiente expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador, VEF<sub>1</sub><sub>pos-bd</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador, CPPO = complicações pulmonares pós-operatórias

Tabela 4 – Quantificação do risco para CPPO e mortalidade segundo o escore de Torrington e Henderson<sup>15</sup>

Pontos	Riscos	Complicações	Óbitos
0 – 3	Baixo	6.1%	1.7%
4 – 6	Moderado	23.3%	6.3%
7 – 12	Alto	35.0%	11.7%

Adaptado de Torrington e Henderson<sup>15</sup>

CPPO = complicações pulmonares pós-operatórias

A insuficiência respiratória pós-operatória, definida pela incapacidade de extubação traqueal 48h após a cirurgia, é uma das complicações pulmonares mais importantes, com índice de mortalidade intra-hospitalar descrito em torno de 40%<sup>2</sup>. Em relação à estimativa de sua ocorrência no período pós-operatório, Arozullah e col. desenvolveram e validaram um escore preditivo em uma coorte prospectiva com 181.109 pacientes entre 1991 e 1995 (Tabelas 5 e 6)<sup>2</sup>. Estes mesmos autores desenvolveram e validaram também um índice multifatorial para prever pneumonia no pós-operatório de cirurgias não cardíacas de grande porte. Entretanto, este último é um escore com 14 variáveis, que demanda muito tempo e é de difícil aplicabilidade na rotina assistencial<sup>16</sup>.

Tabela 5 – Escore preditor de risco para insuficiência respiratória pós-operatória.

Fator Preditivo Pré-Operatório	Pontos
Tipos de cirurgias	
Aneurisma de aorta abdominal	27
Torácica	21
Neurocirurgia	14
Cirurgia abdominal alta	14
Cirurgia vascular periférica	14
Cirurgia de pescoço	11
Cirurgias de emergência	11
Hipoalbuminemia (< 3 g/dL)	9
Uremia (> 30 mg/dL)	8
Dependência funcional parcial / total	7
História de DPOC	6
Idade (anos)	
≥ 70 anos	6
60-69 anos	4

Adaptado de Arozullah e col.<sup>2</sup>

Tabela 6 – Probabilidade de insuficiência respiratória pós-operatória conforme o escore de Arozullah e col.

Classes	Pontos	Probabilidade de IRPO
1	≤ 10	0,5%
2	11 - 19	2,2%
3	20 - 27	5,0%
4	28 - 40	11,6%
5	> 40	30,5%

Adaptado de Arozullah e col.<sup>2</sup>

IRPO = insuficiência respiratória pós-operatória

### Estratégias de redução do risco de CPPO

As principais estratégias de redução do risco pulmonar pós-operatório estão sintetizadas na tabela 7. Se possível, deve-se fazer um plano por escrito das medidas preventivas pré, peri e pós-operatórias para o respectivo paciente e equipe assistencial.

Tabela 7 – Estratégias de redução do risco de CPPO.

Interromper tabagismo pelo menos 4 a 8 semanas antes do procedimento cirúrgico.
Limitar o tempo cirúrgico em, no máximo, 4 horas.
Controle agressivo da dor no pós-operatório (p.ex: analgesia peridural).
Mobilização precoce.
Instituir manobras de expansão pulmonar.
Minimizar uso de bloqueadores musculares (se necessário, preferir os de curta duração)
Uso de agentes anestésicos, com efeito, broncodilatador (em casos específicos).
Descompressão nasogástrica seletiva no pós-operatório de cirurgias abdominais.
Otimizar o tratamento de doenças pulmonares pré-existentes
Adiar o procedimento cirúrgico, se possível pelo menos duas semanas, nos casos de infecção respiratória aguda ou exacerbação de pneumopatia.
Profilaxia do tromboembolismo venoso conforme nível de risco.
Identificação e manuseio de pacientes com síndrome da apnéia-hipopnéia do sono

CPPO: complicações pulmonares pós-operatórias

Tabela 8 – Fatores de risco para CPPO em cirurgias de ressecção pulmonar

Idade avançada (> 70 anos)
Tabagismo ativo
Deficiente desempenho clínico (ASA ≥ III, ECOG ≥ 2)
Estado nutricional comprometido (IMC < 18,5, hipoalbuminemia, emagrecimento recente ≥ 10% do peso usual)
Tempo cirúrgico > 80 minutos
Necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas no pós-operatório
Baixa reserva pulmonar (VEF <sub>1</sub> < 40%, D <sub>LCO</sub> < 40%)
Baixa capacidade de exercício (VO <sub>2</sub> max < 15 ml/min)
Hipoxemia crônica (SpO <sub>2</sub> < 90%)

CPPO = complicações pulmonares pós-operatórias

O tratamento da dor e as manobras de expansão pulmonar são as duas estratégias pós-operatórias mais importantes na redução do risco de CPPO<sup>3</sup>.

Evidências sugerem que qualquer tipo de técnica de expansão pulmonar, como fisioterapia respiratória, exercícios de respiração profunda e de tosse, drenagem postural, percussão/vibração e técnicas de pressões positivas (intermitentes ou contínuas), são melhores do que nenhuma profilaxia sem, no entanto, haver um consenso sobre qual técnica é superior<sup>1,6</sup>. A realização de reabilitação pulmonar pré-operatória de rotina não tem demonstrado consistentemente reduzir as CPPO.

O uso de bloqueadores neuromusculares de curta duração quando comparados ao pancurônio também parece prevenir a ocorrência de CPPO. Analgesia vigorosa, preferencialmente por cateter peridural, permite melhor controle da dor e melhor mecânica ventilatória pós-operatória<sup>1,3,6</sup>.

A interrupção do tabagismo por cerca de 4 a 8 semanas antes do procedimento cirúrgico mostrou-se útil na prevenção de complicações de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas ou pulmonares, mesmo em pacientes não portadores de DPOC<sup>17</sup>. No entanto, seu papel na prevenção de CPPO em cirurgias gerais necessita de mais estudos para ser adequadamente quantificado<sup>1,6,8</sup>.

A otimização do tratamento de pacientes portadores de pneumopatia crônica como asma e DPOC pode ser benéfica na redução de complicações pulmonares pós-cirúrgicas. O esquema utilizado em geral é prednisona (30 a 40 mg/dia) por 5 a 7 dias antes da cirurgia, mantendo hidrocortisona (100 mg), por via venosa a cada 8 horas durante o perioperatório e broncodiladores em doses plenas a cada 4-6 horas neste mesmo período<sup>3</sup>. É comum os pacientes pneumopatas utilizarem cursos de corticóide sistêmico no último ano, o que torna necessário à reposição de corticóide sistêmico pelo estresse cirúrgico. Pacientes com bronquiectasias e expectoração crônica devem receber terapia antimicrobiana, por duas semanas antes do procedimento, na vigência de germes identificados no escarro.

A descompressão nasogástrica seletiva no pós-operatório de cirurgias abdominais reduziu de forma significativa a incidência de pneumonias e atelectasias<sup>1</sup>. Por outro lado, o uso rotineiro de sonda nasogástrica pode aumentar a ocorrência de aspirações e complicações respiratórias<sup>1,3</sup>.

A despeito de a hipoalbuminemia ser reconhecidamente um fator de risco importante, as evidências atuais não aconselham a suplementação nutricional pré-operatória como estratégia capaz de prevenir o desenvolvimento de complicações pulmonares<sup>1,6</sup>.

O uso de alguns agentes anestésicos específicos que possuem efeito broncodilatador, como a cetamina ou os anestésicos inalatórios (p.ex, halotano), tem sido recomendado. Entretanto, não tem sido demonstrada vantagem do seu uso rotineiro. Podem ser úteis em situações específicas, sobretudo em pacientes pneumopatas graves.

Também é imperativo identificar os fatores de risco para tromboembolia venosa e estratificar o paciente conforme o seu nível de risco. Conforme esta estimativa, o paciente deve receber a profilaxia correspondente (farmacológica e/ou não farmacológica).

Apesar de até o momento os estudos não terem demonstrado categoricamente que a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é um fator de risco independente para CPPO, há inúmeros relatos, sobretudo de paciente com SAHOS grave, de complicações como pneumonia, narcose carbônica, insuficiência respiratória e até óbito. Idealmente paciente com diagnóstico de SAHOS deve utilizar CPAP por 4 a 6 semanas antes da cirurgia, tempo necessário para reduzir o edema das vias aéreas. Todos os pacientes com diagnóstico de SAHOS (ou suspeita que não tenha sido avaliada no pré-operatório) devem ser monitorizados na sala de recuperação pós-anestésica nas primeiras 24 horas da cirurgia, sendo as primeiras 2 horas pós-extubação o período mais crítico. Assim que o paciente for extubado, deve iniciar o uso do CPAP/BIBAP. Pacientes em estado grave, com índice de apnéia-hipopnéia maior que 70 ou SpO<sub>2</sub> basal menor que 80% devem ser transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI) ao final da cirurgia<sup>18</sup>.

## CIRURGIA DE RESSECÇÃO PULMONAR

Cirurgia de ressecção pulmonar é geralmente indicada para pacientes com carcinoma broncogênico, mas também em alguns casos de bronquiectasias, abscesso pulmonar e bola fúngica ou aspergiloma. Dependendo da sua extensão, as ressecções pulmonares podem levar à perda permanente da função pulmonar. Sabe-se que a cirurgia é a melhor opção terapêutica em pacientes com neoplasia de pulmão, mas muitos tumores potencialmente ressecáveis ocorrem em pacientes com função pulmonar anormal, geralmente devido ao tabagismo e à presença de DPOC. Isto acarreta um risco aumentado de CPPO e de incapacidade respiratória permanente. É recomendado que a estimativa de mortalidade cirúrgica da lobectomia seja inferior a 4% e da pneumonectomia inferior a 9%<sup>19-21</sup>.

As taxas de morbidade e mortalidade após ressecção pulmonar têm diminuído ao longo do tempo. As CPPO classicamente descritas, como hipercapnia aguda, ventilação mecânica com duração maior que 48 horas, arritmias cardíacas, pneumonia, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio e atelectasia lobar com necessidade de broncoscopia, são atualmente mais efetivamente identificadas e tratadas.

### Fatores de risco para complicações

A idade tem sido considerada como um fator que pode aumentar os riscos perioperatórios, mas ela por si só não deve ser uma razão para não indicar cirurgia de ressecção pulmonar com intenção curativa em pacientes com câncer de pulmão. Para pacientes maiores de 70 anos, a mortalidade fica entre 4% e 7% para lobectomia e em torno de 14% para pneumonectomia. Estas taxas são maiores do que aquelas para pacientes com menos de 70 anos (lobectomia, 1% a 4%; pneumonectomia, 5% a 9%), mas esta diferença pode ocorrer mais devido à presença de comorbidades do que pela idade isoladamente. Algumas séries de casos sugerem que pacientes maiores de 80 anos podem tolerar cirurgia de ressecção pulmonar por câncer. Não há evidências de que pacientes nesta faixa etária, com doença em estágio I tenham pior prognóstico do que pacientes mais jovens. Não há relatos com relação à doença em estágio II. Em pacientes com doença em estágio III, a sobrevida é pior<sup>19-21</sup>.

Uma história recente de emagrecimento ( $\geq 10\%$  do peso usual), estado nutricional comprometido (IMC  $< 18,5$  ou hipoalbuminemia) e um desempenho ruim (escore na escala *Eastern Cooperative Oncology Group*  $\geq 2$  (ECOG)) são independentemente associados com doença avançada e prognóstico ruim. Entretanto, tais pacientes são geralmente inoperáveis devido à doença localmente avançada ou metastática<sup>21</sup>.

A expectativa de vida global é diminuída em pacientes obesos, mas a mortalidade cirúrgica não está aumentada. Entretanto, a obesidade aumenta o risco de CPPO tais como atelectasia<sup>22</sup>.

O tabagismo ativo é um fator de risco independente para complicações em cirurgias de ressecção pulmonar. O exemplo do que ocorre para as cirurgias extratorácicas, a cessação do tabagismo pelo menos quatro semanas antes da cirurgia de ressecção pulmonar também pode reduzir a incidência de CPPO<sup>8</sup>. Estudo retrospectivo de 300 pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar mostrou que pacientes que haviam parado de fumar mais de dois meses antes do procedimento, tiveram complicações similares àqueles que pararam dentro de dois meses da cirurgia<sup>23</sup>.

Outro estudo retrospectivo identificou que pacientes com classificação ASA maior ou igual a III, tempo cirúrgico maior que 80 minutos e necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas no pós-operatório têm risco independente de CPPO<sup>24</sup>.

### Avaliação e conduta

Em primeiro lugar, é importante ressaltar a recomendação de que pacientes com indicação de cirurgia de ressecção pulmonar por câncer sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar, que inclua um cirurgião torácico especialista em neoplasia de pulmão, um oncologista, um médico radioterapeuta e um pneumologista<sup>19</sup>.

A avaliação compreende as seguintes etapas: 1) avaliação clínica relacionada aos fatores de risco já descritos; 2) avaliação cardíaca tendo em vista que complicações cardiovasculares são um dos grandes responsáveis pela morbimortalidade cirúrgica; e 3) avaliação funcional pulmonar visando

estimar o risco operatório e a função pulmonar remanescente.

A avaliação clínica em pacientes candidatos a cirurgia de ressecção pulmonar não difere daquela relacionada a cirurgias em geral. Envolve o reconhecimento e o tratamento dos fatores de risco, tais como tabagismo, infecção respiratória recente, entre outros. Cabe ressaltar a importância da otimização do tratamento para a pneumopatia de base do paciente, a fim de reduzir o risco de CPPO.

Avaliação pré-operatória do risco cardiovascular deve ser realizada concomitantemente. A *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* publicaram diretrizes para a avaliação do risco cardiovascular perioperatório em cirurgias não cardíacas<sup>22</sup>. De acordo com estas diretrizes, cirurgia torácica é considerada de risco intermediário. Pacientes com doenças cardíacas ativas tais como síndromes coronarianas instáveis, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, arritmias significativas e doença valvar grave, devem ser avaliados e tratados antes da cirurgia, preferencialmente por um cardiologista. Os pacientes com boa capacidade funcional ( $\geq 4$  MET); e assintomáticos podem ser submetidos ao procedimento cirúrgico sem avaliação adicional. Nos pacientes que apresentarem pelo menos um fator de risco (como doença cardíaca isquêmica, ICC, DM, insuficiência renal ou doença cerebrovascular), pode-se proceder à cirurgia com o controle pré-operatório da frequência cardíaca através do uso de  $\beta$ -bloqueadores, ou considerar a avaliação não invasiva, caso isto mude a conduta<sup>19,25</sup>.

A complicação cardíaca mais frequente é a fibrilação atrial, que ocorre em até 19% dos pacientes após cirurgia de ressecção pulmonar. O risco é maior em homens com mais de 55 anos e com frequência cardíaca em repouso maior que 72 bpm. O uso profilático de bloqueadores de canal do cálcio ou  $\beta$ -bloqueadores reduz significativamente o risco de taquiarritmias atriais após cirurgia torácica<sup>19</sup>.

A avaliação da função pulmonar é particularmente importante devido aos riscos de morbimortalidade perioperatória e à possibilidade de incapacidade pós-operatória em longo prazo e piora da qualidade de vida secundária à insuficiência respiratória crônica. Os riscos estão relacionados à função pulmonar pré-existente e à extensão da cirurgia planejada. Na pneumonectomia, a redução estimada no  $VEF_1$  é 34%-36%, na CVF 36%-40% e no consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ) 20%-28%, sendo na lobectomia a redução no  $VEF_1$  de 9%-17%, na CVF 7%-11% e no  $VO_2max$  0%-13%. Quimioterapia neoadjuvante também pode afetar a função pulmonar pré-operatória. Diminuições na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) pós-quimioterapia são significativamente associadas com CPPO<sup>26,27</sup>.

Gasometria arterial, apesar de solicitada rotineiramente em avaliação de pacientes que serão submetidos à ressecção pulmonar, não fornece resultados definidores de conduta. A hipercapnia ( $PaCO_2 > 45$  mmHg), não é um fator de risco independente de CPPO, embora seja recomendado que estes pacientes realizem outros testes de avaliação fisiológica. Entretanto, uma saturação arterial de oxigênio menor

90% indica um alto risco de complicações e é recomendada avaliação adicional<sup>19</sup>.

A espirometria antes e após broncodilatador realizada com técnica adequada é o método de avaliação essencial no contexto da ressecção pulmonar. A espirometria deve ser realizada com o paciente estável e recebendo tratamento broncodilatador máximo. No passado, a medida direta da ventilação voluntária máxima (VVM) foi uma variável extensamente utilizada, com principal ponto de corte em 50% do valor previsto. Entretanto, o VEF<sub>1</sub> após broncodilatador é atualmente o valor medido mais relevante e mais pesquisado na literatura. Uma taxa de mortalidade menor que 5% está associada com um VEF<sub>1</sub> pré-operatório maior que 1,5 L para pacientes que serão submetidos à lobectomia e maior que 2 L para pacientes submetidos à pneumonectomia. A avaliação não deve ser baseada somente em valores absolutos do VEF<sub>1</sub>, já que os idosos, pessoas de baixa estatura e mulheres podem tolerar valores menores de função pulmonar. Um VEF<sub>1</sub> maior que 80% do previsto ou maior que 2 L é aceito como um indicador de que o paciente pode submeter-se à pneumonectomia sem necessidade de avaliação adicional. Se o VEF<sub>1</sub> é maior que 1,5 L e não há evidência de dispnéia aos esforços ou doença intersticial, o paciente pode submeter-se à lobectomia sem avaliação adicional<sup>19</sup>.

A D<sub>LCO</sub> é outro método frequentemente utilizado na avaliação funcional pulmonar. O risco de CPPO aumenta duas a três vezes com uma D<sub>LCO</sub> menor que 80% do previsto. Se há evidência de doença difusa do parênquima pulmonar ou dispnéia aos esforços desproporcional ao valor do VEF<sub>1</sub>, a D<sub>co</sub> deve ser medida. Se o VEF<sub>1</sub> ou a D<sub>LCO</sub> são menores que 80% do previsto, recomenda-se a estimativa da função pulmonar no pós-operatório<sup>19</sup>.

Em pacientes com VEF<sub>1</sub> ou D<sub>LCO</sub> menor que 80%, é necessário estimar a função pulmonar residual no pós-operatório através cálculo entre a medida da função pulmonar pré-operatória e a estimativa da quantidade de tecido pulmonar funcionante que será perdida com a ressecção. A cintilografia perfusional com perfusão pulmonar relativa de cada pulmão é o método preferido para estimar o VEF<sub>1</sub>ppo (previsto no pós-operatório) e a D<sub>LCO</sub> após pneumonectomia. Os valores de VEF<sub>1</sub>ppo% estimados pelo método da perfusão podem ser até 10% menores do que o valor real medido três meses após a cirurgia. O VEF<sub>1</sub>ppo% após pneumonectomia é calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{VEF}_{1\text{ppo}} \text{ pós-pneumonectomia} = \text{VEF}_{1} \text{ pré-operatório} \times (1 - \text{fração da perfusão total de pulmão ressecado}).$$

O método anatômico é recomendado para estimativa de função pulmonar após lobectomia. Para estimativa do VEF<sub>1</sub>ppo% através do método anatômico usa-se a fórmula a seguir:

$$\text{VEF}_{1\text{ppo}} \% \text{ pós-lobectomia} = \text{VEF}_{1} \text{ pré-operatório} \times (1 - y/z)$$

Onde 'y' é o número de segmentos pulmonares funcionantes ou não funcionantes que serão ressecados e 'z' é o número

total de segmentos funcionantes.

O VEF<sub>1</sub>ppo% calculado pelo método anatômico correlaciona-se fortemente com o VEF<sub>1</sub> real pós-operatório. O método anatômico pode ser aplicado também para segmentectomias, porque a lobectomia não causa uma perda significativamente maior de função quando comparada à segmentectomia.

A D<sub>LCO</sub>ppo% após pneumonectomia ou lobectomia pode ser estimada utilizando-se as mesmas fórmulas que para o VEF<sub>1</sub>.

O risco perioperatório aumenta quando o VEF<sub>1</sub>ppo% é menor que 40%. A D<sub>LCO</sub>ppo% também é um forte preditor de mortalidade. Pacientes com um VEF<sub>1</sub>ppo% ou uma D<sub>LCO</sub>ppo% menor que 40% devem submeter-se a teste de exercício pré-operatório. O produto do VEF<sub>1</sub>ppo% e da D<sub>LCO</sub>ppo% menor que 1.650 ou um VEF<sub>1</sub>ppo% menor que 30%ppo indicam um risco aumentado de morte perioperatória e complicações cardiopulmonares. É recomendado que estes pacientes sejam aconselhados, com relação ao tratamento cirúrgico não padrão e a tratamentos não cirúrgicos<sup>19</sup>.

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP), também chamado de ergoespirometria, é recomendado nos casos com um VEF<sub>1</sub>ppo ou D<sub>LCO</sub>ppo% menor que 40%. Pacientes com um VO<sub>2</sub>max de 15 a 20 mL/kg/min podem realizar cirurgia com baixa taxa de mortalidade. Pacientes com VO<sub>2</sub>max menor que 10 mL/kg/min e pacientes com VO<sub>2</sub> menor que 15 mL/kg/min associados a VEF<sub>1</sub>ppo e D<sub>LCO</sub>ppo% menor que 40% estão em risco aumentado de complicações cardiopulmonares e morte após ressecção pulmonar. É recomendado que estes pacientes sejam submetidos a outros tipos de cirurgia e tratamentos não cirúrgicos. Alguns autores têm utilizado o VO<sub>2</sub>maxppo (previsto pós-operatório) calculado da mesma forma que VEF<sub>1</sub>ppo e a D<sub>LCO</sub>ppo%. Resultados de VO<sub>2</sub>maxppo maior que 10 mL/kg/min e que 35% do previsto (em relação ao valor de referência) permitem a ressecção pulmonar. A medida da difusão durante o exercício pode ser um preditor de risco perioperatório melhor que o VO<sub>2</sub>max, mas é um método tecnicamente mais difícil e não amplamente disponível<sup>19,28-31</sup>.

Em locais onde o TECP não é disponível, outros tipos de teste de exercício devem ser considerados. A capacidade de subir três lances de escada (indica um VEF<sub>1</sub> maior que 1,7 L) é considerada adequada para lobectomia. Candidatos à pneumonectomia devem ser capazes de subir cinco lances de escada (indica um VEF<sub>1</sub> maior que 2 L e um VO<sub>2</sub>max maior que 20 mL/kg/min). Os dados com relação ao valor do teste da caminhada de seis minutos e do teste graduado de caminhada (*shuttle walk test*) para prever o VO<sub>2</sub>max são limitados. Entretanto, sabe-se que pacientes que caminhem menos que 25 percursos (cada percurso é a distância de 10 m entre dois cones) em dois testes ou sobem menos de um lance de escada (ambos associados com um VO<sub>2</sub>max menor que 10 mL/kg/min) têm um risco aumentado de morte e complicações cardiopulmonares perioperatórias. Estes pacientes devem ser aconselhados para outros tipos de tratamento<sup>19</sup>.

Em alguns casos de pacientes pneumopatas, há possibilidade de ressecções limitadas, tais como segmentectomias.

Os resultados desta abordagem são variáveis entre as séries da literatura. Também em pacientes com função pulmonar reduzida e uma neoplasia de pulmão localizada em área de enfisema em lobo superior, é recomendado que a ressecção pulmonar combinada com cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP) seja considerada, se o  $VEF_1$  e a  $D_{LCO}$  forem maiores que 20% do previsto<sup>19</sup>. Os pacientes funcionalmente limítrofes para ressecção pulmonar pode ser beneficiados

de um programa intensivo de reabilitação pulmonar. A maioria dos estudos sobre cirurgias de ressecção pulmonar é relacionada a pacientes com neoplasia pulmonar. A avaliação funcional pulmonar de pacientes candidatos à ressecção por doença não neoplásica é, na prática, semelhante. Mas é fundamental levar em conta as particularidades do caso; por exemplo, na ressecção de bola fúngica em paciente com seqüela de tuberculose pode haver grande difi-

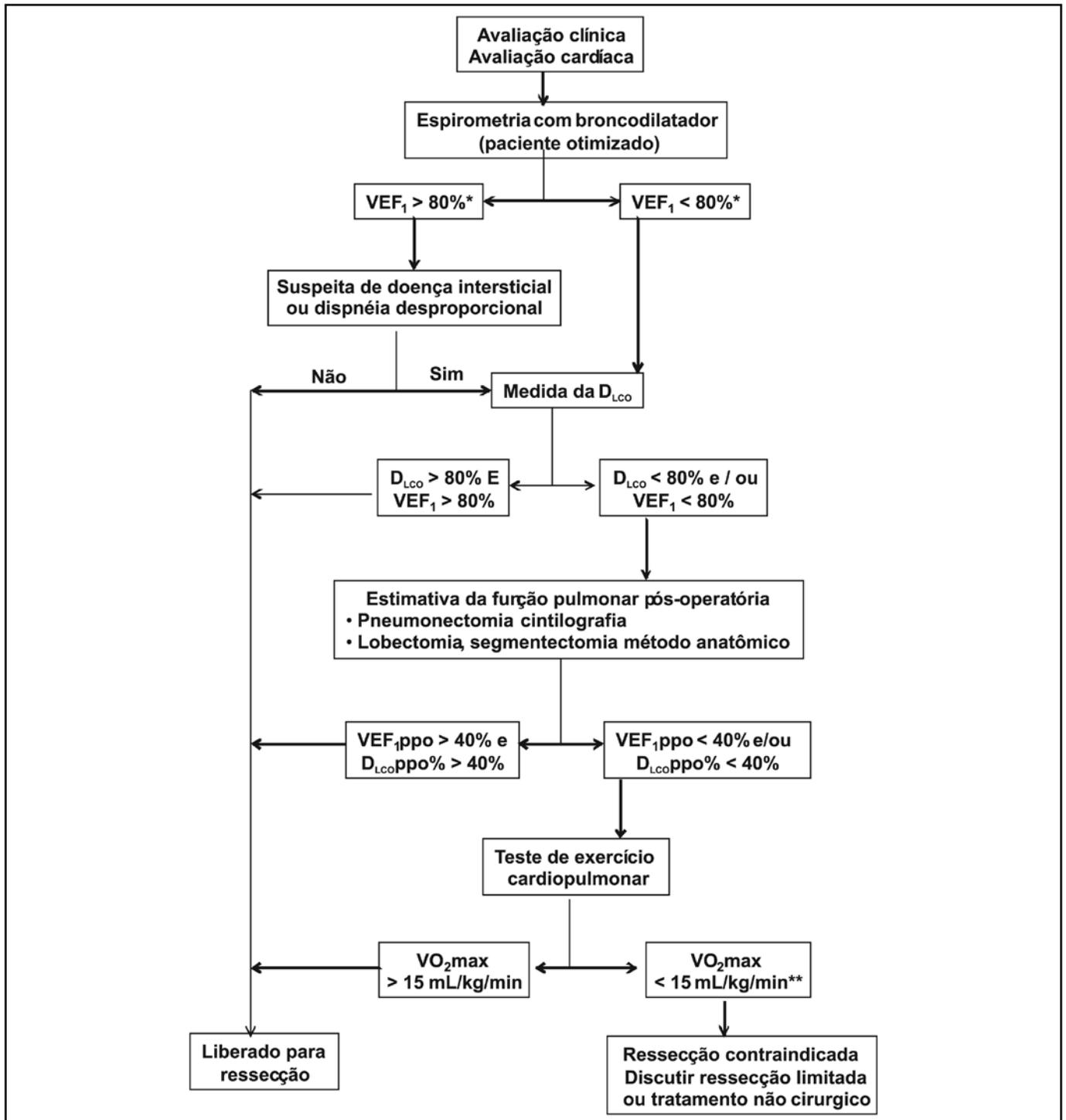


Figura 1 – Algoritmo de avaliação funcional pulmonar para pacientes candidatos a cirurgia de ressecção pulmonar

\* Valores absolutos de 2 L para pneumonectomia e 1,5 L para lobectomia são aceitáveis.

\*\* Alguns pacientes com  $VO_2$  max entre 10 e 15 mL/kg/min podem ser considerados para ressecção, tais como  $VEF_{1,ppo}$  e  $D_{LCO,ppo} > 30\%$ , produto  $VEF_1 \times D_{LCO,ppo} > 1,650\%$ , ausência de comorbidades (individualizar).

culdade de descolamento pleural, laceração do parênquima e ressecção de mais tecido que o planejado no pré-operatório. Cabe um comentário sobre biópsia pulmonar cirúrgica, onde o grau de comprometimento da função pulmonar não é em geral contra-indicação para a ressecção, pois o fragmento ressecado é pequeno e pode ser estimada pelo método anatômico. Neste contexto, a avaliação funcional pulmonar permite estimar a chance de CPPO e auxiliar da decisão risco-benefício do procedimento diagnóstico.

## CONCLUSÃO

Complicações respiratórias são frequentes em cirurgia geral em pacientes com fatores de risco. A avaliação clínica pneumológica é a etapa fundamental, identificando os fatores de risco para complicações, tanto fatores clínicos do paciente, como relacionados ao procedimento em si. Além da avaliação clínica, o pneumologista deve promover estratégias de redução das complicações pós-operatórias, tais como cessação do tabagismo, otimização do tratamento de pneumopatias, orientação para redução do tempo cirúrgico, não utilização de bloqueadores neuromusculares de longa duração, plano de manobras de expansão pulmonar no pós-operatório imediato, entre outras.

A realização de provas de função pulmonar (espirometria, gasometria arterial) não deve ser rotineira na avaliação, exceto em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar. Nestes casos, a avaliação deve ser cuidadosa e baseada em etapas de estudos funcionais já bem definidas, visando reduzir a possibilidade de complicações e de invalidez respiratória permanente. Os testes de função pulmonar utilizados são: a espirometria, a capacidade de difusão pulmonar e o teste cardiopulmonar de exercício, além de métodos de estimar a função pulmonar residual pós-operatória (cintilografia para candidatos a pneumonectomia, ou método anatômico para lobectomia).

## REFERÊNCIAS

1. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2006;144: 575-580.
2. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, et al. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *Ann Surg*, 2000;232:242-253.
3. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation: identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Clev Clin J Med* 2006;73:(Suppl1):S36-S41.
4. Manku K, Bacchetti P, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. *Anesth Analg*, 2003;96:583-589.
5. Overend TJ, Anderson CM, Lucy SD, et al. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systematic review. *Chest*, 2001;120:971-978.
6. Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, et al. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest*, 2007;132:1637-1645.
7. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*, 1997;111:564-571.
8. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, et al. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*, 2001;120:705-710.
9. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med*, 2002;112:219-225.
10. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, et al. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest*, 1993;104:1445-1451.
11. Faresin SM, de Barros JA, Beppu OS, et al. Applicability of the Torrington and Henderson scale. *Rev Ass Med Bras*, 2000;46:159-165.
12. Pasquina P, Tramèr MR, Granier JM, et al. Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review. *Chest*, 2006;130:1887-1899.
13. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2006;144:581-595.
14. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2006;144:596-608.
15. Torrington KG, Henderson CJ. Perioperative respiratory therapy (PORT). A program of preoperative risk assessment and individualized postoperative care. *Chest*, 1988;93:946-951.
16. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 2001;135:847-857.
17. Warner DO. Preoperative smoking cessation: the role of the primary care provider. *Mayo Clinic Proc*, 2005;80:252-258.
18. Bell RL, Rosenbaum SH. Postoperative considerations for patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America*, 2005;23:493-500.
19. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> Ed, *Chest*, 2007;132:(Suppl3):161S-177S.
20. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*, 1998;11:198-212.
21. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic

- Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 2001;56:89-108.
22. Doyle RL. Assessing and modifying the risk of postoperative pulmonary complications. *Chest*, 1999;115:(Suppl5):77S-81S.
  23. Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*, 2005;127:1977-1983.
  24. Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection. *Chest*, 2000;118:1263-1270.
  25. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1707-1732.
  26. Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg*, 2004;77:260-265.
  27. Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery: impact of induction therapy and extended resection. *Chest* 2005;128:3519-3525.
  28. Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J*, 2000;15:828-832.
  29. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, et al. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992;101:356-361.
  30. Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, et al. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J*, 1997;10:1559-1565.
  31. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest*, 2005;127:1159-1165.

# História natural da hepatite B crônica\*

## Natural history of chronic hepatitis B

Thieme de Souza Oliveira Nunes<sup>1</sup>, Celina Lacet<sup>2</sup>

\*Recebido do Departamento de Clínica Médica da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estima-se que 400 milhões de indivíduos estão cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (VHB); destes, 15% a 40% podem evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), resultando em 200 a 300 mil mortes/ano; o que justifica rever a história natural da hepatite crônica B (HCB) fundamentando-a em revisão de literatura através de consulta nas bases de dados MedLine e LILACS, com ênfase na progressão da doença e os fatores que influenciam seu curso natural.

**CONTEÚDO:** A história natural da HCB é complexa e altamente variável, sendo influenciada por fatores relacionados ao hospedeiro, ao vírus e a fatores ambientais. O curso natural da HCB pode ser dividido em quatro fases: imunotolerância, clareamento imune, portador inativo e de reativação. A sua progressão para cirrose e CHC está intrinsecamente ligada a fatores do hospedeiro, tais como: idade superior a 40 anos, ao sexo masculino, preferencialmente asiáticos ou africanos, que apresentam “*flares*” recorrentes e fibrose avançada. Do ponto de vista viral, são considerados fatores de risco carga viral elevada, variantes pré-core/core promoter e pré-S, além da predominância dos genótipos C e D. Devem ser enfatizadas ainda como fatores relacionados com a progressão da doença as coinfeções com VHC, VHD e vírus da imunodeficiência humana (HIV). A ingestão crônica de álcool é considerada como importante fator de progressão para cirrose e CHC.

**CONCLUSÃO:** Finalmente, a interação desses vários fatores é essencial para a evolução da doença, entretanto um substrato imunogenético parece ser a base para o entendimento da história natural da hepatite crônica B.

**Descritores:** História Natural, Hepatite Crônica B, Vírus da Hepatite B.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** It is estimated that 400 million people are chronically infected with hepatitis B virus; of those 15% to 40% will evolve to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (CHC), resulting in 200.000 to 300.000 deaths per year, which justify this review of the natural history of chronic hepatitis B (HCB). It was based on a review of medical literature by searching articles on MedLine and LILACS database with emphasis on its progression and on the factors that influences its natural course.

**CONTENTS:** The natural history of HCB is complex and highly variable and it is influenced by factors related to the host, to the virus and to the environment. The HCB natural course can be divided into 4 phases: immune tolerance; immune clearance, inactive carrier and reactivation. Its progression to cirrhosis and CHC is intrinsically associated to host's factors as: older age than 40 years, male gender, mainly Asians or Africans, those who have recurrent *flares* and advanced liver fibrosis. Factors related to the virus are elevated viral load; pre-core/core promoter and pre-S mutations; besides the predominance of C and D genotypes. It should also be considered as predictors of disease progression the co-infection with VHC, VHD and HIV viruses as much as the chronic alcohol intake.

**CONCLUSION:** Finally the interaction of all those factors is essential for the disease progression, but the role of immune-genetics seems to be the base for understanding the natural history of HCB.

**Keywords:** Chronic hepatitis B, Hepatitis B virus, Natural history.

### INTRODUÇÃO

A história natural da hepatite crônica B (HCB) é altamente complexa e ainda não está completamente elucidada. O conhecimento de sua evolução é essencial na seleção dos pacientes para tratamento, na prevenção das complicações e na vigilância epidemiológica do carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>1,2</sup>.

A hepatite viral B constitui um relevante problema de saúde pública, correspondendo à causa mais frequente de hepatite crônica, cirrose e CHC. Estima-se que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo já foram infectados pelo vírus da hepatite B (VHB); destas, 400 milhões permaneceram cronicamente infectados e 75% são portadores inativos

1. Graduanda em Medicina da UNCISAL  
2. Professora Doutora de Gastroenterologia da UNCISAL

Apresentado em 23 de setembro de 2008.  
Aceito para publicação em 17 de março de 2009.

Endereço para correspondência:  
Thieme de Souza Oliveira Nunes  
Rua Doutor Antônio Cansação, 1115 – Ponta Verde  
57035-190 Maceió, AL.  
E-mail: thieme\_nunes@hotmail.com

do vírus<sup>1-3</sup>. A maior parte dos portadores crônicos não desenvolverá complicações hepáticas relacionadas ao VHB, contudo 15% a 40% podem evoluir para cirrose hepática e CHC, resultando em mais de 200.000 e 300.000 óbitos/ano, respectivamente<sup>1,4</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que 15% da população apresentam marcadores de infecção prévia pelo VHB, e aproximadamente 2 milhões evoluíram para o estado de portador crônico, com taxas de mortalidade de 0,6/100.000 habitantes<sup>5,6</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da infecção pelo VHB é considerada alta quando superior a 7% da população, intermediária quando estiver entre 2% e 7% e baixa quando inferior a 2%. As regiões de alta prevalência correspondem a Ásia, África Subsaariana e Oriente Médio, cuja principal forma de transmissão é a vertical/perinatal e horizontal na infância. As zonas intermediárias encontram-se nos países do Mediterrâneo e Europa Oriental, onde a transmissão é predominantemente horizontal, durante a infância e a idade adulta. Nas regiões de baixa prevalência, que correspondem a América do Norte, Europa Ocidental e algumas áreas da América do Sul, a transmissão ocorre principalmente entre adultos por contato sexual e pelo uso de fármacos injetáveis<sup>4,6-8</sup>. No Brasil, há áreas representativas dos três níveis de prevalência, crescendo do sul para o norte, com áreas de alta preva-

lência no sul do Espírito Santo, na Amazônia, no nordeste de Minas Gerais e no oeste do Paraná. O centro-oeste, o sul, o sudeste e o nordeste são considerados regiões de baixa prevalência<sup>9</sup>.

Apesar de a incidência da infecção estar diminuindo, devido à intensa campanha de vacinação, o custo sobre o sistema de saúde ainda é crescente, uma vez que as complicações só se tornam aparentes 20 a 30 anos após a infecção<sup>10,11</sup>. Em estudo conduzido por Castelo e col. foi estimado que o custo anual por paciente varie conforme a fase da doença, podendo alcançar R\$2.007,12 para hepatite crônica sem cirrose; R\$2.284,73 para os cirróticos compensados e R\$22.022,61 para os descompensados; R\$4.764,95 para CHC sem quimioterapia e R\$87.372,60 para os transplantes hepáticos, denotando a importância da prevenção à infecção pelo VHB e suas complicações<sup>12</sup>.

### HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B CRÔNICA

A história natural da hepatite B é complexa e influenciada por diversos fatores relacionados ao hospedeiro, a fatores virais e ambientais<sup>3</sup>. O curso natural da hepatite B crônica pode ser dividido em até quatro fases, que estão relacionadas com a idade de acometimento da infecção; no período neonatal 90% cronicam, na adolescência e nos adultos a cronificação ocorre em 5%-10%<sup>12-14</sup>. (Figura 1).

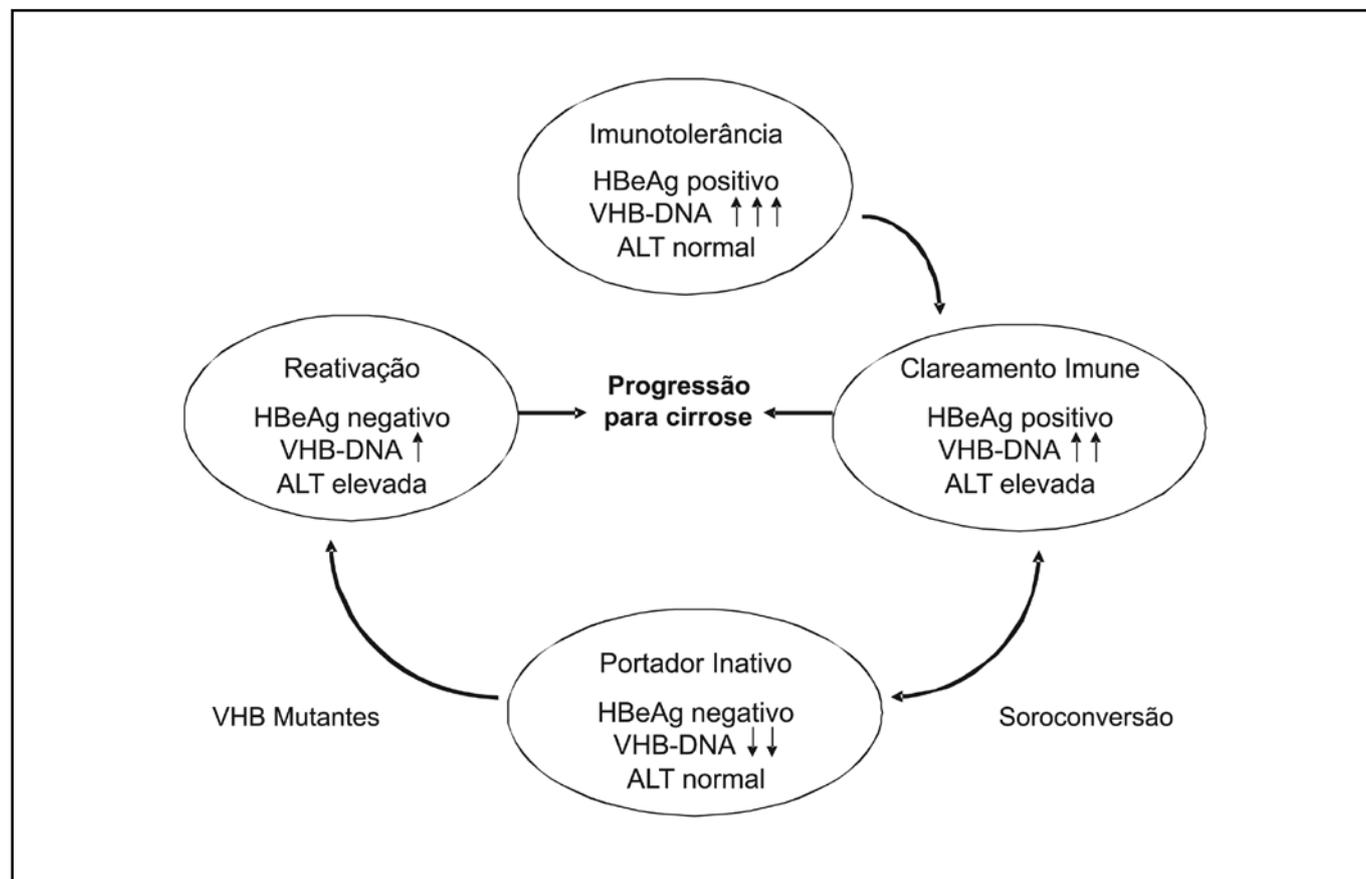


Figura 1 – Fases da hepatite B crônica

Adaptado de Pungpapong e col. 2007<sup>2</sup>.

\*VHB-DNA: ↑discreto aumento sérico; ↑↑aumento moderado; ↑↑↑aumento elevado; ↓↓diminuição moderada. ALT = alanino aminotransferase; HBeAg = antígeno da hepatite B

### Fase de imunotolerância

Esta fase é caracterizada pela presença do HBeAg, altos níveis séricos de VHB-DNA ( $> 10^9$  cópias/mL), com a alanina aminotransferase (ALT) normal ou discretamente elevada, expressando ausência de agressão ao parênquima hepático ou mesmo discreta atividade inflamatória. Apesar das altas taxas de replicação viral, não há morte de hepatócitos, e clinicamente é assintomática<sup>1,2,6,13-15</sup>.

A fase de imunotolerância ocorre naqueles que adquiriram a infecção no período perinatal ou nos primeiros anos de vida ( $< 2$  anos), podendo perdurar por 10 a 30 anos. Raramente é notada em crianças com mais de dois anos e em adolescentes, e quando descrita nesta faixa etária, a fase é extremamente fugaz<sup>1,2,4,13,15,16</sup>.

A tolerância do sistema imunológico à presença do vírus não está completamente elucidada. Alguns autores acreditam que seja devido à imaturidade do próprio sistema imune associada à possível ação indutora de tolerância do HBeAg<sup>2,13,16</sup>.

### Fase de clareamento imune / imunoe eliminação

Ao final da fase de imunotolerância (transmissão perinatal), ou após a fase inicial em crianças maiores de dois anos, adolescentes e adultos, o sistema imune começa a reconhecer os epitopos virais expressos pelos hepatócitos infectados, deflagrando a ativação da resposta imune celular citotóxica e, posteriormente, humoral (anticorpos); o que promove intensa ação inflamatória com conseqüente apoptose dos hepatócitos, elevação dos níveis séricos de ALT com níveis flutuantes, porém decrescentes, de VHB-DNA ( $> 10^5$  cópias/mL e  $< 10^{7-10}$  cópias/mL)<sup>1,2,4,14,15</sup>.

Na dependência da ativação imunológica poderá haver o controle da infecção (soroconversão do HBeAg) ou a perpetuação da inflamação hepática com diversos e recorrentes episódios de reagudização (*Flares*), que contribuirá com a progressão da lesão do parênquima e a evolução para fibrose e cirrose<sup>2,13-15</sup>.

Portadores crônicos de HBeAg durante esta fase podem continuar assintomáticos, enquanto outros poderão apresentar sintomatologias intensas, simulando uma hepatite aguda até apresentarem hepatite fulminante. Esses *flares* recorrentes podem preceder ao clareamento do HBeAg com desenvolvimento do anticorpo anti-HBe, como também podem reduzir temporariamente os níveis de VHB-DNA sem haver eliminação do HBeAg<sup>2,15</sup>. Comumente as exacerbações duram 2 a 4 meses<sup>3</sup>.

A soroconversão espontânea do HBeAg ocorre numa taxa anual de 10% a 20% nos pacientes do sexo feminino, com altos níveis de ALT e portadores dos genótipos A e B. Aqueles que não apresentam essas características soroconvertem numa taxa de 5% ao ano<sup>2,3</sup>.

### Fase de portador inativo do HBsAg

Portadores inativos constituem a maioria dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB, perfazendo um total de 300 milhões de indivíduos no mundo<sup>3</sup>. Grande parte destes pacientes permanece HBeAg negativos e Anti-HBe positivos com carga viral indetectável ou abaixo de  $10^4$  có-

pias/mL, dependendo da sensibilidade do método de aferição utilizado (hibridização e PCR, respectivamente). Apresentam níveis séricos de ALT persistentemente normais e necro-inflamação hepática mínima ou ausente, podendo ou não haver discreta fibrose residual<sup>1-3,13-15</sup>.

Estas características devem ser mantidas por no mínimo um ano de seguimento clínico-laboratorial, permitindo, deste modo, a diferenciação com a hepatite B crônica HBeAg negativa<sup>2,3</sup>.

O prognóstico dos portadores inativos geralmente é favorável, mas não invariavelmente benigno, pois dependerá da duração e da gravidade clínica da hepatite crônica prévia<sup>2,4</sup>. Hsu e col., numa *coorte* de 18 anos de seguimento de portadores inativos, demonstraram que a maioria (69%) mantinha a soroconversão e apresentava diminuição do risco de desenvolver cirrose hepática e CHC<sup>17</sup>.

Esta fase pode evoluir de três formas: permanecer no estado de portador inativo; soroconverter o HBsAg, com produção de Anti-HBs em aproximadamente 0,5%, ou apresentar reativação espontânea da hepatite B crônica em 20% a 30% dos casos<sup>1,4</sup>.

A incidência anual de soroconversão do HBsAg está estimada em 1% a 2% nos países ocidentais e em 0,05% a 0,8% em países asiáticos que apresentam alta prevalência do VHB. Entretanto, Chu e col. em uma *coorte* de 25 anos de seguimento, evidenciaram que a taxa cumulativa e soroconversão do HBsAg pode chegar a 40% em áreas endêmicas<sup>18</sup>. O prognóstico daqueles que apresenta HBsAg negativo e Anti-HBs positivo, na ausência de mutantes com deleções pré-S/S é a inativação da doença; entretanto, aqueles com cirrose podem apresentar descompensação hepática ou desenvolver CHC, em menor incidência, uma vez que 37% a 100% desses pacientes persistem com DNA viral integrado ao genoma do hepatócito, predispondo-se à reativação da replicação viral e ao reaparecimento do HBsAg em situações de imunossupressão<sup>1,4,15</sup>.

### Fase de reativação

A reativação pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada por estados imunossupressores com a sororeversão do HBeAg em 1% a 20% dos casos; hepatite B crônica HBeAg negativa em 20% a 25% dos casos; e hepatite B crônica HBsAg negativa (deleção pré-S/S) em 15% dos casos<sup>1,2,4,13,14</sup>.

A sororeversão é caracterizada por exacerbações agudas com aumento dos níveis de ALT 5 a 10 vezes o limite superior da normalidade com o reaparecimento do HBeAg<sup>2,4,14</sup>. Segundo Lok e McMahon existe alternância entre períodos de soroconversão e soro-reversão, podendo haver duas a três reversões num seguimento de sete anos<sup>19</sup>. Os episódios recorrentes de exacerbação ou reativação aumentam a progressão fibrótica hepática<sup>1,2</sup>.

As cepas VHB mutantes pré-core/core promoter são responsáveis pelo quadro de hepatite crônica HBeAg negativa (HBeAg -/ Anti-HBe +/- HBsAg+). Estas cepas podem surgir durante a fase de soroconversão, como na fase de portador inativo, podendo haver evolução direta da hepatite B crônica HBeAg positiva para a HBeAg negativa ou,

após período de inatividade, apresentar-se como reativação<sup>1-4,13,14</sup>.

A hepatite HBeAg negativa ocorre num estágio evolutivo mais tardio da infecção pelo VHB, prevalecendo no sexo masculino, em faixa etária acima dos 40 anos. Evolui com carga viral mais baixa quando comparada com a hepatite HBeAg positiva (< 10<sup>5</sup> cópias/mL HBeAg negativo *versus* > 10<sup>6</sup> cópias/mL HBeAg positivo), com aumento e flutuações nos níveis séricos de ALT; atividade necro-inflamatória mais intensa e progressiva fibrose hepática com evolução para cirrose. Alguns estudos histológicos do fígado, realizados na fase de hepatite B HBeAg negativa, apresentavam fibrose moderada ou intensa em 50% dos casos e cirrose em 25% a 40%<sup>1-4,13,14</sup>.

## PROGRESSÃO DA HEPATITE B CRÔNICA

### Hepatite B e cirrose

A cirrose hepática relacionada ao VHB varia conforme a idade de acometimento da infecção, se do sexo masculino, do tempo que levou para haver soroconversão do HBeAg e da magnitude da carga viral<sup>1,2</sup>.

A taxa de incidência anual de cirrose em portadores inativos é inferior a 0,1 por 100 pessoas-ano, enquanto nos HBeAg positivos é de 1,6 e 3,8 por 100 pessoas-ano em Asiáticos e Europeus, com incidência cumulativa de 8% e 17%, respectivamente<sup>17,20</sup>. Nos HBeAg negativos a taxa é de 2,8 e 9,7 por 100 pessoas-ano, com incidência cumulativa entre 13% e 38% em Asiáticos e Europeus<sup>1</sup>.

A sobrevida em cinco anos de cirróticos compensados é de 84% e de 68% em 10 anos. Se houver descompensação, a sobrevida em cinco anos diminui para 14%<sup>21,22</sup>.

### Hepatite B e carcinoma hepatocelular

O risco de desenvolver CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHB é 100 vezes maior que na população em geral. O risco difere segundo as características e gravidade da hepatite crônica e a presença de cirrose hepática. A incidência anual de CHC é menor que 1% para os não cirróticos comparados com 2% a 3% dos cirróticos<sup>2</sup>. Outros fatores predisponentes são: história familiar de CHC, infecção pelo VHB na infância, consumo crônico de álcool, carga viral elevada; sexo masculino; coinfeção com outros vírus hepatotrópicos<sup>2,4,14,23,24</sup>.

Alguns autores correlacionam o desenvolvimento do CHC a uma proteína viral (HBx) que atua como potente transativador de transcrição do DNA. Há evidências que a ação hepatocarcinogênica é decorrente da interação com a proteína humana p53, interferindo nos mecanismos de reparação do DNA. O HBx também é capaz de coordenar o balanço entre a proliferação celular e a apoptose dos hepatócitos, ou seja, tem o poder de tornar o hepatócito “imortal” e hiperproliferativo se estiver em baixas concentrações<sup>3,25-27</sup>.

### Fatores preditivos de progressão da hepatite B crônica

A progressão da infecção pelo VHB depende da interação entre o sistema imune do hospedeiro e fatores relacionados

ao vírus associados ou não a fatores ambientais, determinando se a infecção pelo VHB será aguda e autolimitada, ou se evoluirá para a cronicidade<sup>28-33</sup>.

### Sistema imunológico do hospedeiro

Os mecanismos que determinam o clareamento viral ou a persistência da infecção nas hepatites crônicas não estão bem determinados. Contudo, é conhecido que as variações da resposta imune estão associadas a polimorfismos dos genes do antígeno leucocitário humano (HLA) do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que por sua vez podem determinar a susceptibilidade ou a resistência a diversas doenças, inclusive as infecciosas<sup>28</sup>.

Alguns estudos genéticos avaliaram a susceptibilidade à infecção crônica pelo VHB segundo os polimorfismos do HLA I (responsável pela resposta imune celular) e HLA II (responsável pela imunidade humoral) entre os pacientes que apresentaram a hepatite aguda e aqueles que cronicaram<sup>28,30,31</sup>. Esses estudos não demonstraram correlação entre os polimorfismos do HLA I e a persistência ou eliminação do VHB, exceto por um estudo que evidenciou o HLA I A\*0301 (OR = 0,47) como fator de eliminação viral precoce. Isto não pode ser aplicado com o HLA II<sup>28</sup>.

Thursz e col. e Hohler e col. sugeriram que os portadores do HLAII: DRB1\*1302 tendem a eliminar o VHB, não se tornando portadores crônicos<sup>34,35</sup>. Há evidências de que os alelos HLA II DR2, DR6 e DR13 também apresentam efeito protetor<sup>28,30,31</sup>. Jiang e col. correlacionaram a presença do haplótipo (alelo) HLA II DRB1\*1101/1104 e do HLAII DQA1\*0301 com a resistência à hepatite B crônica<sup>25</sup>.

Diepolder e col. sugerem que uma forte resposta vírus específica comandada por linfócitos T CD<sub>4</sub> e CD<sub>8</sub> estava associada com a eliminação viral; e pacientes com hepatite aguda B portadores do alelo HLAII-DR13 apresentam resposta imune mais eficiente contra o core viral<sup>36</sup>.

Thio e col., em estudo com afro-americanos, encontraram maior prevalência dos alelos HLA II – DQA1\*0501 (OR 2,6) e DQB1\*0301 (OR 3,9) e que o *loci* triplo HLA II – DQA1\*0501/ DQB1\*0301/DRB1\*1102 (OR 10,7) estava relacionado com a persistência viral<sup>28,30,31</sup>. Jiang e col. relataram resultados semelhantes aos de Thio e col.; além disso, relacionaram o alelo HLAII-DRB1\*0301 (RR 4,15) com a susceptibilidade à hepatite B crônica<sup>25</sup>. Chen e col. demonstraram maiores riscos de evolução para a hepatite B crônica nos portadores do HLA I B\* 08, HLA I A30 e HLA II-DR3<sup>25</sup>.

Somados aos estudos com HLA, há estudos procurando estabelecer associações entre genes reguladores da resposta das células de Kupffer e a produção do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e os polimorfismos da interleucina-1 (IL-1)<sup>28,37,38</sup>. Em estudo alemão foi demonstrado que polimorfismos do TNF $\alpha$  -238 estavam associados à persistência do VHB<sup>28</sup>. Zhang e col. relacionaram a presença do alelo IL-1B CC com a replicação do VHB<sup>37</sup>.

Apesar de todos esses estudos é improvável que um único alelo polimórfico seja responsável pela eliminação do vírus ou por sua persistência. Entretanto a interação entre os vá-

rios fatores genéticos, reguladores da resposta imunológica deve exercer de forma sinérgica a proteção contra o VHB. Há muitas inconsistências quanto aos estudos de polimorfismos imunológicos que deverão ser esclarecidas após a realização de grandes *coortes* populacionais<sup>29,39</sup>.

### Fatores virais

#### *Carga viral*

A persistência da replicação viral, definida por níveis séricos de VHB-DNA superiores a  $10^5$  cópias/mL ou por HBeAg, pode acelerar a progressão da hepatite crônica para cirrose e CHC<sup>39,42</sup>. Iloeje e col. Em uma *coorte* prospectiva com 3.582 portadores de HBsAg, evidenciaram que o risco relativo (RR) ajustado – para idade, sexo, estado HBeAg, níveis de ALT e fatores comportamentais (álcool e tabagismo) – de evoluir para cirrose e CHC começa a aumentar com níveis de VHB-DNA iguais a  $10^4$  cópias/mL (RR 2,5; 95% CI 1,6-3,8), níveis  $\geq 10^6$  cópias/mL (RR 6,5; 95% CI 4,1-10,2  $p < 0,001$ )<sup>40</sup>. Em estudo de *coorte* chinês com 2.763 portadores de HBsAg, a carga viral  $\geq 10^5$  cópias/mL estava associada com aumento da mortalidade por CHC e doença hepática crônica em período de 11 anos de seguimento (RR = 11,2 95% CI 3,6-35)<sup>39</sup>, enquanto a redução persistente da replicação viral é considerada um dos fatores de bom prognóstico<sup>17</sup>. Estudo longitudinal no seguimento de portadores inativos de HBsAg demonstrou baixos índices de progressão para cirrose e CHC<sup>20</sup>.

#### *Genótipos*

Foram identificados oito genótipos do VHB (A-H), havendo crescente evidência que estes tenham papel determinante na evolução clínica da hepatite e na resposta terapêutica<sup>43-45</sup>. Entretanto, esses estudos têm predominantemente comparado os genótipos A com D e B com C, havendo poucos estudos comparando os demais genótipos entre si<sup>1,43,44</sup>.

Os genótipos B e C predominam na Ásia, enquanto os genótipos A e D prevalecem no noroeste Europeu/América do Norte/ África/ Região Mediterrânea e Oriente Médio. No Brasil há predominância do genótipo A (50% a 89%), seguido pelo D (24% a 38%) e C (3% a 4%), e o F é prevalente na população ameríndia<sup>1,11,44,46</sup>.

Chan e col. e Yu e col., em estudos prospectivos com adultos, demonstraram um aumento de 3 e 5 vezes, respectivamente, no risco de desenvolver CHC nos portadores do genótipo C, comparado com os demais genótipos<sup>47,48</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com genótipo B têm maior probabilidade de soroconversão do HBeAg que os pacientes com genótipo C<sup>49</sup>, assim a soroconversão ocorrem 9-10 anos antes com genótipo B, quando comparado com o C<sup>39,49</sup>. O genótipo C, por apresentar menor taxa de soroconversão espontânea do HBeAg e, conseqüentemente, por apresentar altos níveis de replicação viral por longo tempo, evolui com hepatite mais ativa e grave, e maior progressão para cirrose<sup>1,50</sup>. Já o genótipo B se associa à quadros histológicos menos intensos e com menor taxa de progressão para doença avançada<sup>2,46</sup>.

Suzuki e col. em um seguimento de 27 anos, observaram que

a persistência da infecção foi maior nos pacientes portadores do genótipo A (23%), comparados com os portadores dos genótipos B (11%) e C (7%)<sup>51</sup>. Dados estes corroborados por estudos europeus em que 80% dos pacientes crônicos portavam o genótipo A *versus* 11% do D ( $p < 0,01$ )<sup>52</sup>. Todavia, os portadores do genótipo D apresentavam maior atividade de agressão hepática com fibrose avançada quando comparados com o A<sup>1,39,46</sup>. Já a taxa de soroconversão do HBeAg no genótipo A era maior e mais sustentada (A 55% *versus* 32% D;  $p = 0,01$ )<sup>53</sup>. Existem ainda muitas controvérsias entre os pesquisadores<sup>1,43,44</sup>.

#### *Mutações do VHB*

A replicação do vírus da hepatite B é dependente da transcriptase reversa, favorecendo erros frequentes na transcrição e, conseqüentemente, mutações no genoma viral que poderão alterar o curso clínico da doença e o perfil sorológico. As cepas mutantes são selecionadas através da pressão seletiva ecológica desempenhada pelo sistema imunológico do hospedeiro, favorecendo o escape da cepa da ação do sistema imunológico<sup>1,39,54</sup>.

Diversas cepas mutantes pré-core/core promoter e a deleção pré-S/S foram relacionadas com doença hepática progressiva mais grave e com suas complicações, principalmente se as mutações estiverem associadas<sup>1,39</sup>. As mutações mais prevalentes são: a pré-core (G<sub>1896</sub>A) e a mutação dupla core promoter (A<sub>1762</sub>T/G<sub>1764</sub>A). Estas, por sua vez, alteram a expressão do HBeAg, seja por ausência, seja pela inibição de sua produção, respectivamente, havendo replicação viral na vigência do HBeAg negativo e/ou com Anti-HBe positivo<sup>1,39,54</sup>.

As cepas mutantes pré-core são mais frequentes nos genótipos B, C, D e E, enquanto a mutação core promoter (BCP) ocorre em todos os genótipos, sendo, porém, mais comum no genótipo C<sup>39,46,54-56</sup>. Diversos estudos têm indicado que a presença da mutação BCP A<sub>1762</sub>T/G<sub>1764</sub>A está fortemente associada ao desenvolvimento de CHC, independentemente do genótipo e carga viral (OR: 2,93, 95% CI 1,24-7,57  $p = 0,02$ ), com aumento do risco em 30 vezes<sup>1,23,39</sup>.

Há relatos de que a vacinação contra a hepatite B em larga escala, o uso de imunoglobulina hiperimune, tem predisposto, principalmente em países com alta endemicidade, ao surgimento de cepas não expressoras de HBsAg, isto é, cepas com deleção pré-S/S<sup>54</sup>. Neste caso os anticorpos anti-HBs não neutralizam os mutantes, permitindo a persistência da infecção viral. Essa mutação também está presente em pacientes em esquema de imunossupressão pós-transplante<sup>1,39,46,54</sup>.

#### **Outros fatores**

Os fatores ambientais contribuem para a progressão da doença hepática, acelerando a evolução para cirrose e CHC. Diversos fatores têm sido estudados, contudo os mais importantes são: coinfeção com outros vírus hepatotrópicos, como vírus da hepatite C e Delta (VHC e VHD) e com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); alterações metabólicas; a ingestão crônica de álcool e de hepatotoxinas como a aflotoxina<sup>1,57</sup>.

### Coinfecção

A infecção concomitante com VHC está presente em 10% a 15% dos pacientes com infecção crônica pelo VHB, especialmente em áreas endêmicas para estas infecções<sup>58</sup>. Liaw e col. relataram um risco relativo (RR) de 3,3 de evolução para cirrose no grupo que apresentava a coinfecção com o VHC, quando comparado à monoinfecção<sup>59</sup>. Na infecção concomitante com o VHD foi observado um aumento no RR de progressão para cirrose em 2,6 e 2,8<sup>60,61</sup>, enquanto o risco de desenvolver CHC na coinfecção com VHC foi duas vezes maior que na infecção isolada com VHB<sup>62,63</sup>. A infecção associada ao VHD aumentou o risco de CHC em 3 vezes<sup>64</sup>.

A prevalência da coinfecção com HIV varia marcadamente com a área geográfica: de 5% a 10% na Europa e Estados Unidos, e 20% a 30% na Ásia e África<sup>20</sup>. A concomitância da infecção com HIV aumenta a taxa de cronificação da hepatite em cinco vezes, quando comparada com a dos portadores isolados do VHB. Há evidências de que a coinfecção com o HIV aumenta o risco de desenvolver cirrose e doença hepática terminal, assim como aumenta a mortalidade relacionada a complicações hepáticas. Todavia, ainda não há estudos que avaliem de forma segura o risco da coinfecção com HIV e sua evolução para CHC<sup>1,25,65,66</sup>.

### Fatores metabólicos

A prevalência de esteatose nas biópsias hepáticas varia de 20% a 70% nos portadores de HCB<sup>67,68</sup>. Estudo longitudinal italiano demonstrou que a esteatose (presente em aproximadamente 40% dos portadores de HCB) estava associado ao aumento em duas vezes o risco de progressão para cirrose<sup>69</sup>. Huo e col. demonstraram um risco aumentado em cinco vezes nos portadores de HCB e diabetes *mellitus*<sup>70</sup>. Contudo, alguns estudos apresentam vieses, sendo necessários estudos bem desenhados para esclarecer qual seria o real papel dos fatores metabólicos na progressão da HCB<sup>1</sup>.

### Álcool

A ingestão crônica alcoólica de mais de 60 g/dia por mais de 10 anos indica um prognóstico mais grave, com aumento do risco relativo para cirrose e CHC em 6 e 2 vezes, respectivamente<sup>1,25</sup>.

### Fatores ambientais

A aflotoxina é uma micotoxina que contamina alimentos em precárias condições de armazenamento, e sua ingestão triplica o risco de evolução para CHC em portadores de HCB; porém não há estudos que associem a ingestão de aflotoxinas com cirrose hepática<sup>71</sup>.

## CONCLUSÃO

O curso da infecção pelo VHB varia de acordo com a fase de contaminação se perinatal ou se a infecção foi adquirida na infância, adolescência ou vida adulta. O risco de progressão da doença é maior nos países asiáticos, possivelmente pela aquisição precoce da infecção pelo VHB. Estudos longitudinais demonstraram que adultos com hepatite B

crônica HBeAg positivo podem soroconverter, tornando-se portadores inativos do HBsAg, melhorando o prognóstico. A incidência de cirrose é duas vezes mais alta em pacientes HBeAg negativos comparados com a de HBeAg positivos. Os pacientes cirróticos apresentam maior potencial de progressão para CHC quando comparados com os não-cirróticos e portadores inativos do HBsAg. Os principais fatores que influenciam a progressão para cirrose e CHC (Tabela 1) são: portadores da HCB com mais de 40 anos, do sexo masculino, asiáticos ou africanos, que apresentem *flares* recorrentes, com intenso grau de fibrose, associados à alta carga viral, aos genótipos (C > B; D > A) e às variantes pré-core/core promoter, pré-S do VHB.

Tabela 1 – Risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Fatores de Riscos	Cirrose Hepática - Evidências	CHC - Evidências
<b>Hospedeiro</b>		
Idade > 40 anos	Forte	Forte
Sexo masculino	Forte	Forte
Gravidade da fibrose (F3)	Forte	---
Presença de cirrose	--	Forte
História familiar de CHC	--	Forte
<i>Flares</i> recorrentes	Forte	--
Etnia (asiático-africanos)	--	Forte
Diversidade genética	Controversa	Controversa
<b>Virus</b>		
Carga viral alta	Forte	Forte
Mutantes VHB	Crescente	Crescente
Coinfecção (VHC/VHD/HIV)	Forte	Forte
<b>Outros fatores</b>		
Ingesta alcoólica > 60 g/dia	Forte	Forte
Aflotoxinas		Forte
Distúrbios metabólicos	Controversa	Controversa

CHC - carcinoma hepatocelular

Adaptada de Fattovich e col. 2008<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008;48:335-352.
2. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc*, 2007;82:967-975.
3. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *J Virol*, 2005;2:82.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001;34:1225-1241.
5. Ferreira CT, da Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediatr*, 2006;82:(Suppl3):S55-S66.
6. Chávez JH, Campana SG, Haas P. An overview of hepatitis B in Brazil and in the state of Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica*, 2003;14:91-96.
7. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2002;346:1682-1683.

8. Palumbo E, Scotto G, Faleo G, et al. Prevalence of HBV genotypes in South American immigrants affected by HBV-related chronic active hepatitis. *Braz J Infect Dis*, 2007;11:311-313.
9. Brasil -Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª Ed, Editora do MS Brasília-DF; 2005;409-433.
10. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, et al. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev*, 2006;28:126-135.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997;336:1855-1859.
12. Castelo A, Pessôa MG, Barreto TC, et al. Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005. *Rev Assoc Med Bras*, 2007;53:486-491.
13. Fonseca JC. Natural history of chronic hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007;40:672-677.
14. Mendonça JS, Viganí AG. História natural da hepatite B aguda e crônica. In I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):15-18.
15. Yuen MF. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007;22:973-976.
16. Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2007;14:(Suppl1):6-10.
17. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002;35:1522-1527.
18. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*, 2007;45:1187-1192.
19. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*, 2004;24:(Suppl1):17-21.
20. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*, 2004;127:756-763.
21. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2886-2895.
22. Xu B, Hu DC, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003;18:1345-1352.
23. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, et al. Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2006;12:6620-6626.
24. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986;90:263-267.
25. Michielsen PP, Francque SM, Van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2005;20:3:27.
26. Pinhal MPS, Ugolini MR, Santos JPM, et al. O papel da proteína HBx no desenvolvimento do hepatocarcinoma celular. *Arq Med ABC*, 2007;32:38-47.
27. Song CZ, Bai ZL, Song CC, et al. Aggregate formation of hepatitis B virus X protein affects cell cycle and apoptosis. *World J Gastroenterol*, 2003;9:1521-1524.
28. de Andrade DR Jr, de Andrade DR. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2004;46:119-126.
29. Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and ACV infection. *Hepatology*, 2003;38:4-13.
30. Jiang YG, Wang YM, Liu TH, et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2003;9:2221-2225.
31. Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2003;9:641-644.
32. Ribeiro CS, Visentainer JE, Moliterno RA. Association of cytokine genetic polymorphism with hepatitis B infection evolution in adults patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007;102:435-440.
33. Sun QL, Ran W. Review of cytokine profiles in patients with hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2004;10:1709-1715.
34. Thursz MR. Host genetic factors influencing the outcome of hepatitis. *J Viral Hepat*, 1997;4:215-220.
35. Hohler T, Gerken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 1997;26:503-507.
36. Diepolder HM, Jung MC, Keller E, et al. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. *Clin Exp Immunol*, 1998;113:244-251.
37. Zhang PA, Li Y, Xu P, et al. Polymorphism of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2004;10:1826-1829.
38. Viso ATR, Barone AA. Patogenia da Hepatite B e Delta. In I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):11-14.
39. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci*, 2008;15:137-145.
40. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006;130:678-686.
41. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening

- for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population based study. *Hepatology*, 2000;32:842-846.
42. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*, 1991;32:294-298.
  43. Kidd-Ljunggren K, Myhre E, Bläckberg J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol*, 2004;42:5837-5841.
  44. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol*, 2000;61:362-366.
  45. Tengan FM, Araújo ESA. Epidemiologia da hepatite B e D e o seu impacto no sistema de saúde. In I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):6-10.
  46. Gonçalves NSL, Gonçalves FL Jr. Perfis Sorológicos anômalos, genótipos e mutantes do VHB. In I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):23-28.
  47. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2004;53:1494-1498.
  48. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:265-272.
  49. Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, et al. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients infected with genotypes B and C. *J Clin Microbiol*, 2004;42:5036-5040.
  50. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*, 2002;122:1756-1762.
  51. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*, 2005;76:33-39.
  52. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat*, 1999;6:299-304.
  53. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*, 2002;123:1848-1856.
  54. Paraná R, Lobato C, Almeida D, et al. Hepatite B: Aspectos Gerais. In: *Biblioteca de Hepatites Virais*. Tafbooks Editora. 2003.
  55. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg- negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*, 2002;9:52-61.
  56. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology*, 1999;29:976-984.
  57. Zeng Z, Guan L, An P, et al. A Population-based study to investigate host genetic factors associated with hepatitis B infection and pathogenesis in the Chinese Population. *BMC Infect Dis*, 2008;8:1
  58. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol*, 2003;39:1036-1041.
  59. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 2004;126:1024-1029.
  60. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*, 1987;155:931-935.
  61. Tamura I, Kurimura O, Koda T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 1993;8:433-436.
  62. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer*, 1997;76:968-974.
  63. Kato Y, Nakata K, Omagari K, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infection hepatitis viruses. *Cancer*, 1994;74:2234-2238.
  64. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*, 2000;46:420-426.
  65. Ferreira MS, Focaccia R, Santos EB, et al. Co-infecção HIV-VHB. In: I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):15-18.
  66. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*, 2007;356:1445-1454.
  67. Gordon A, McLean CA, Pedersen JS, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol*, 2005;43:38-44.
  68. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*, 2007;39:936-942.
  69. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*, 2002;36:263-270.
  70. Huo T, Wu JC, Hwang SJ, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000;12:687-693.
  71. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*, 2002;36:1214-1220.

# Nódulo pulmonar solitário\*

## *Solitary pulmonary nodule*

Denise Rossato Silva<sup>1</sup>, Pierângelo Tadeu Baglio<sup>2</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA-UFRGS), Porto Alegre, RS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O nódulo pulmonar solitário (NPS) é definido radiologicamente como uma lesão pulmonar intraparenquimatosa com < 3 cm de diâmetro e que não está associada com atelectasia ou adenopatia. Destes nódulos, 90% são achados radiológicos incidentais. O objetivo deste estudo foi discutir as causas e características dos NPS e como proceder com a investigação.

**CONTEÚDO:** A abordagem do paciente com um NPS deve basear-se na estimativa da probabilidade de câncer, de acordo com o tamanho do nódulo, a presença de tabagismo, a idade do paciente e as características das margens do nódulo na tomografia computadorizada (TC). Exames de imagem modernos, como a TC dinâmica, a tomografia com emissão de pósitrons (PET) e a biópsia com agulha guiada por TC são altamente sensíveis na identificação do NPS, mas a especificidade dos exames de imagem é variável e geralmente baixa.

**CONCLUSÃO:** O objetivo da avaliação do NPS é a pronta identificação de todos os pacientes com nódulos malignos, bem como evitar toracotomias em pacientes com nódulos benignos.

**Descritores:** carcinoma pulmonar de células não pequenas, lesão numular do pulmão, neoplasias pulmonares, pulmão, radiografia torácica, tomografia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** A solitary pulmonary nodule (SPN) is radiologically defined as an intraparenchymal lung lesion that is < 3 cm in diameter and is not associated with atelectasis or adenopathy. Ninety percent of these nodules are incidental radiologic findings. The objective of this review is discussed the causes and characteristics of SPN, and how to proceed with investigation.

**CONTENTS:** The approach to a patient with a SPN should be based on an estimate of the probability of cancer, according to the size of the nodule, the presence of a history of smoking, the patient's age, and characteristics of the nodule's margins on CT imaging. Modern imaging tests, like dynamic CT and PET, and CT-guided needle biopsy are highly sensitive for identifying a malignant SPN, but the specificity of imaging tests is variable and often poor.

**CONCLUSION:** The goal of evaluation of SPN is to promptly identify all patients with malignant nodules while avoiding thoracotomy in patients with benign nodules.

**Keywords:** carcinoma, coin lesion, lung, lung neoplasm's, pulmonary, non-small-cell lung, radiography, thoracic, tomography.

### INTRODUÇÃO

O nódulo pulmonar solitário (NPS) é uma opacidade pulmonar intraparenquimatosa, bem circunscrita, com menos de 3 cm de diâmetro, não associada à atelectasia ou adenopatia. Lesões maiores que 3 cm são consideradas massas pulmonares<sup>1</sup>.

Até 20% dos nódulos descobertos são na verdade outras entidades que mimetizam NPS<sup>2</sup>. Pseudo-nódulos causados por eletrodos ou pelos mamilos podem simular lesões intrapulmonares, aparecendo apenas em radiografias frontais. Lesões cutâneas como verrugas, hemangiomas, neurofibromas e lipomas, que formam uma protuberância na pele do paciente e que são circundadas por ar atmosférico, podem parecer intrapulmonares em uma única projeção radiográfica. Outras lesões que podem mimetizar um NPS incluem lesões ósseas escleróticas, fraturas de costelas e osteófitos. Da mesma forma, lesões mediastinais e pleurais que são pedunculadas e que se projetam dentro do pulmão (p. ex: placas pleurais) podem parecer NPS quando vistas de frente. Muitas opacidades nodulares focais vistas radiograficamente são na verdade estruturas vasculares tortuosas. Ocasionalmente, uma mucocele dentro de um brônquio dilatado pode simular um NPS<sup>3</sup>.

1. Médica Internista e Pneumologista. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

2. Médico Internista e Pneumologista. Médico do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Canoas. *Fellow* do Instituto de Oncologia de Milão, Itália.

3. Médico Internista, Pneumologista e Intensivista. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Médico Intensivista do CTI Adulto do Hospital Moinhos de Vento. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Apresentado em 16 de dezembro de 2008.

Aceito para publicação em 11 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dra. Denise Rossato Silva

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 2º A - Sala 2050 - Bairro Santa Cecília.

90035-903 Porto Alegre, RS.

Fone: (51) 2101-8241

E-mail: denise.rossato@terra.com.br.

O objetivo deste estudo foi discutir as causas e características dos NPS e como proceder com a investigação.

## INCIDÊNCIA

O achado de um NPS ocorre em 1:500 radiografias de tórax. Cerca de 150.000 nódulos são identificados a cada ano. Destes nódulos, 90% são achados radiológicos incidentais. Embora a maioria dos NPS seja benigna, a malignidade primária pode ser encontrada em até 35% dos casos (10% a 70%) e metástases solitárias em 23%<sup>1,4</sup>. Aproximadamente 50% dos pacientes com NPS detectados na radiografia de tórax, têm na verdade múltiplos nódulos quando submetidos à tomografia computadorizada (TC) de tórax<sup>3</sup>.

A avaliação de um NPS é um problema diagnóstico comum, que tem se tornado mais prevalente com o crescente uso da TC de tórax<sup>3</sup>. Além disso, o número de achados de NPS tem sido expressivo com o aumento do rastreamento de neoplasia de pulmão nos últimos anos<sup>5</sup>.

## CAUSAS

O diagnóstico diferencial de NPS é extenso e inclui lesões neoplásicas, infecciosas, inflamatórias, vasculares, traumáticas e congênitas (Quadro 1). A maioria dos NPS benignos são granulomas, hamartomas ou linfonodos intrapulmonares, enquanto que o carcinoma broncogênico representa a maior parte dos NPS malignos<sup>3</sup>.

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário.

Neoplasias malignas	Granulomas não infecciosos
Carcinoma broncogênico	Artrite reumatóide
Carcinóide	Granulomatose de Wegener
Linfoma pulmonar	Sarcoidose
Sarcoma pulmonar	
Metástases solitárias	Miscelânea
	Pneumonia organizante
Neoplasias benignas	Abscesso pulmonar
Hamartoma	Silicose
Adenoma	Pseudotumor
Lipoma	Infarto pulmonar
	Malformação arteriovenosa
Granulomas infecciosos	Cisto broncogênico
Tuberculose	
Histoplasmose	
Coccidioidomicose	

Adaptado de Fein, Feinsilver e Ares<sup>6</sup>.

O carcinoma broncogênico é a neoplasia maligna mais comum que se apresenta como um NPS. Histologicamente, o adenocarcinoma e o carcinoma epidermoide compreendem a maioria dos casos; entre os dois, o adenocarcinoma é ligeiramente mais comum. O carcinoma de pequenas células manifestando-se como um NPS é raro. Outras neoplasias pulmonares que raramente apresentam-se como um NPS são os carcinóides brônquicos (1% a 5%), linfomas, hemangioendoteliomas e sarcomas. Metástases também podem manifestar-se como NPS. Os tipos histológicos mais

comuns de nódulos metastáticos são adenocarcinoma de cólon, mama, rim, neoplasias de cabeça e pescoço, sarcoma e melanoma<sup>6</sup>.

Granulomas infecciosos compreendem mais de 90% de todos os NPS benignos. Entre as causas mais comuns estão a tuberculose, a histoplasmose e a coccidioidomicose. Granulomas não infecciosos algumas vezes ocorrem como NPS, em doenças sistêmicas como sarcoidose, artrite reumatóide (geralmente em pacientes com doença ativa, que frequentemente têm nódulos subcutâneos) e granulomatose de Wegener. Hamartoma é a neoplasia benigna mais comum que se apresenta como um NPS. Várias outras causas de NPS são descritas, como: abscesso pulmonar, pneumonia redonda, pseudotumor (líquido intracissural) e hematomas após trauma ou cirurgia torácica. Causas raras de NPS incluem silicose, cisto broncogênico, amiloidose, infarto pulmonar e anormalidades vasculares<sup>6</sup>.

## CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Os nódulos malignos geralmente são identificados na radiografia de tórax quando têm 0,8 a 1 cm de diâmetro<sup>6</sup>. A taxa de falha em diagnosticar câncer de pulmão na radiografia de tórax varia de 25% a 90% em vários estudos. É importante obter todas as radiografias prévias do paciente para comparação<sup>1</sup>.

### Tamanho dos nódulos

A probabilidade de nódulos solitários tornarem-se malignos é estimada em 0,52% para nódulos com menos de 1 cm de diâmetro, em 0,74% para nódulos com 1,1 a 2 cm e em 3,7% para nódulos com 2,1 a 3 cm de diâmetro<sup>7</sup>. Geralmente, quanto menor o nódulo, maior é a probabilidade de que ele seja benigno: 80% dos nódulos benignos são menores de 2 cm de diâmetro<sup>2</sup>. Câncer de pulmão parece ser raro em nódulos < 5 mm de diâmetro<sup>5</sup>. Entretanto, 15% dos nódulos malignos são menores de 1 cm de diâmetro e aproximadamente 42% são menores de 2 cm de diâmetro<sup>2</sup>. Por estas razões, o tamanho do NPS é uma informação útil, mas não permite distinção definitiva entre nódulos benignos e malignos<sup>3</sup>.

### Margens

As margens de um nódulo podem ser classificadas em quatro tipos: tipo I, lisas; tipo II, lobuladas; tipo III, irregulares e tipo IV, espiculadas<sup>6</sup>. A probabilidade de câncer se correlaciona fortemente com a aparência das bordas do nódulo. No tipo I, a probabilidade de malignidade é de 20%; no tipo II, é de 33% no tipo III, 83% e no tipo IV é de 93%<sup>8</sup>. Embora a maior parte dos nódulos com margens lisas e bem definidas seja benigno, até 21% dos nódulos malignos têm esta característica<sup>2</sup>. Um contorno lobulado pode refletir crescimento desigual do nódulo e pode indicar malignidade, embora 25% dos nódulos benignos, particularmente hamartomas, sejam lobulados<sup>3</sup>. Um nódulo com bordas espiculadas (frequentemente descrito como sinal da coroa radiada) tem alta probabilidade de ser maligno<sup>2</sup>. A espiculação pode refletir presença de fibrose no parênquima

circunvizinho, infiltração direta do carcinoma para o parênquima adjacente ou disseminação linfangítica localizada<sup>7</sup>. É importante reconhecer, entretanto, que cicatrização produzindo uma margem espiculada pode também ser vista em processos inflamatórios benignos, como pneumonia lipídica, pneumonia organizante, tuberculoma e lesões de fibrose maciça progressiva da silicose complicada<sup>3</sup>.

Outras características das margens do nódulo também têm valor diagnóstico. A presença de nódulos satélites circundando um nódulo liso é fortemente sugestiva de infecção granulomatosa. O sinal do halo (opacidade em vidro despolido circundando um nódulo), quando visto em paciente neutropênico, é altamente sugestivo de infecção oportunista angioinvasiva, particularmente aspergilose. A detecção de vasos nutridores e de drenagem em nódulo de aspecto liso ou lobulado é diagnóstico de malformação arteriovenosa pulmonar<sup>3</sup>. O sinal da cauda pleural consiste em opacidade linear que se estende de um nódulo ou massa periférica até a pleura visceral. Ocorrem em 60% a 80% dos carcinomas de pulmão, principalmente adenocarcinoma e carcinoma bronquíolo-alveolar, mas também é identificado nas metástases pulmonares e nos granulomas. Assim, o sinal tem valor limitado no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas<sup>7</sup>.

### Crescimento

A velocidade de crescimento de um nódulo pode ser obtida se houver pelo menos duas radiografias de tórax seriadas para comparação. O uso do tempo de duplicação (tempo necessário para um nódulo dobrar seu volume) na estimativa da velocidade de crescimento pode ser valioso na diferenciação entre os nódulos benignos e malignos. Como já exposto, a duplicação refere-se ao volume, não ao diâmetro. Presumindo-se que o nódulo seja esférico, seu diâmetro deve ser multiplicado por 1,25 para se obter o diâmetro de uma esfera cujo volume seja o dobro (p. ex: o volume de um nódulo de 2 cm de diâmetro é duplicado no momento em que seu diâmetro atinge 2,5 cm). Uma duplicação do diâmetro representa um aumento de oito vezes em termos de volume<sup>7</sup>. O tempo de duplicação da maioria dos nódulos malignos está entre 30 e 400 dias e resulta em 25% de aumento no seu diâmetro. Nódulos com tempo de duplicação inferior a 30 dias ou superior a 400 dias tipicamente têm causa benigna<sup>9</sup>. Carcinoma epidermóide e de grandes células têm tempo de duplicação de 60 a 80 dias. Já os adenocarcinomas duplicam em cerca de 120 dias e o carcinoma raro de pequenas células que se apresenta com um NPS, pode ter tempo de duplicação menor que 30 dias<sup>6</sup>.

A estabilidade de um nódulo na radiografia ou na TC de tórax por dois anos, tem sido considerada um indicador seguro de benignidade<sup>9</sup>, embora o carcinoma bronquíolo-alveolar e os carcinóides típicos possam, ocasionalmente, permanecer estáveis por 2 ou mais anos<sup>4</sup>. Além disso, pode ser difícil detectar crescimento em nódulos pequenos (< 1 cm). Por exemplo, um nódulo de 5 mm pode dobrar de volume em 6 meses, mas seu diâmetro irá aumentar somente de 1,25 mm a 6,25 mm. Esta pequena mudança no diâmetro pode não ser seguramente detectada na radiografia nem

na TC de tórax. Assim, nódulos malignos pequenos podem dobrar de volume e ainda parecerem estáveis radiograficamente, resultando em atraso no diagnóstico<sup>9</sup>. Nódulos com aparência de vidro despolido podem representar carcinomas bronquíolo-alveolares de crescimento lento. Como alguns destes carcinomas podem ter um curso mais agressivo, deve-se considerar um tempo de seguimento maior que dois anos para estes nódulos<sup>10,11</sup>.

Em pacientes com NPS que mostre clara evidência de crescimento nos exames de imagem, recomenda-se o diagnóstico histológico<sup>12</sup>.

### Calcificação

A detecção radiográfica de calcificação dentro de um nódulo pulmonar solitário geralmente indica benignidade, particularmente se a distribuição for num padrão central, laminado (em alvo), difuso ou “em pipoca”<sup>6,8</sup>. O padrão central ou laminado é encontrado em associação com infecção granulomatosa prévia, mais comumente histoplasmose ou tuberculose. Já a calcificação “em pipoca” geralmente é vista nos hamartomas (em cerca de 30% dos casos)<sup>3</sup>. Entretanto, 6% a 14% dos nódulos malignos exibem calcificação<sup>6</sup>. Uma lesão maligna é mais provável quando o padrão da calcificação é salpicado ou excêntrico<sup>6,8</sup>. Uma calcificação excêntrica pode, eventualmente, representar a incorporação de um granuloma calcificado ao tecido de um carcinoma<sup>7</sup>. Calcificação é detectada na TC em até um terço dos tumores carcinóides. A ausência de calcificação é de pouco valor na distinção entre NPS malignos e benignos, porque 38% a 63% dos nódulos benignos, 2/3 (67%) dos tumores carcinóides e 94% dos cânceres de pulmão não contêm calcificação<sup>3</sup>.

Aproximadamente um terço dos NPS não calcificados na radiografia de tórax, apresentam calcificação na TC de tórax<sup>3</sup>. Cerca de 7% dos nódulos que aparentam ser calcificados na radiografia de tórax, não demonstram calcificação na TC de tórax<sup>1</sup>. Com a TC considerada como padrão, a radiografia de tórax tem uma sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 50%, 87% e 93%, respectivamente, para identificação de calcificação<sup>4</sup>.

### Cavitação

Embora a cavitação possa ocorrer em NPS malignos, particularmente no carcinoma epidermóide, lesões inflamatórias como abscessos, infecções granulomatosas, granulomatose de Wegener e infartos pulmonares são mais comumente associados com cavitação<sup>3</sup>. A espessura da cavitação pode ser útil na diferenciação entre lesões benignas e malignas. Por volta de 95% dos nódulos com cavidade com espessura da parede < 5 mm são benignos, 84% das lesões cavitadas com espessura da parede > 15 mm são malignos e 73% dos nódulos com espessura da parede da cavidade entre 5 e 15 mm são benignos<sup>1</sup>.

### Gordura

A identificação de gordura dentro de um nódulo pulmonar solitário com bordas lisas ou lobuladas é indicativa de benignidade. Esse achado é bastante característico dos hamartomas, sendo que até 50% deles contêm gordura na TC de tórax<sup>3</sup>.

**Broncograma aéreo**

Broncogramas aéreos são mais observados nos carcinomas pulmonares do que nos nódulos benignos. As vias aéreas pérvias mostram-se frequentemente tortuosas e ectasiadas. Em corte transversal, apresentam-se sob a forma de coleções focais de ar, em geral com 5 mm ou menos de diâmetro. Esses achados são geralmente denominados pseudocavitações ou transparências pseudobolhosas. Essas imagens são altamente sugestivas de carcinoma bronquíolo-alveolar (em até 60% dos casos)<sup>7</sup>. Entretanto, linfoma, pneumonia organizante, infartos pulmonares e sarcoidose podem produzir aparência semelhante<sup>3</sup>.

**Realce pelo contraste**

Tumores malignos são relativamente hipervasculares comparados com lesões benignas<sup>3</sup>. Realce nodular menor que 15 unidades Hounsfield (UH), após adminis-

tração de contraste, é fortemente preditivo de lesão benigna, enquanto que um realce maior que 20 UH pode indicar malignidade (sensibilidade 98%; especificidade 73%; acurácia 85%)<sup>9</sup>. Lesões inflamatórias também podem apresentar realce após o uso de contraste. Os raros casos de falso-negativos são causados por necrose central ou neoplasia maligna, produtora de mucina, como o carcinoma bronquíolo-alveolar. Esta técnica pode ter menor acurácia nos NPS maiores de 2 cm de diâmetro, porque estas lesões são frequentemente mais necróticas<sup>3</sup>. O maior valor deste exame está em oferecer um suporte para o acompanhamento conservador das lesões não calcificadas, consideradas provavelmente benignas. Devido ao número de exames falso-positivos (lesões inflamatórias/granulomatosas), o realce pelo contraste é menos útil para o diagnóstico<sup>7</sup>.

**PROBABILIDADE CLÍNICA PRÉ-TESTE**

Em todo paciente com NPS, a probabilidade de malignidade deve ser estimada qualitativamente, através do julgamento clínico, ou quantitativamente, através de modelos validados<sup>12</sup>. Os fatores preditivos da etiologia dos nódulos pulmonares solitários incluem diâmetro do nódulo, velocidade de crescimento, padrão de calcificação e características das margens; a idade do paciente e história de tabagismo; e achados na biópsia e nos exames radiológicos<sup>8</sup> (Tabela 1). A tabela 2 mostra um modelo de avaliação de risco de câncer, considerando quatro destes fatores preditivos<sup>4</sup>.

A análise Bayesiana pode ser útil na avaliação de nódulos pulmonares solitários indeterminados, permitindo uma determinação mais precisa da probabilidade de malignidade (pCa). Ela usa razões de probabilidades (likelihood ratios, RP) para vários achados clínicos e radiológicos associados com NPS para estimar a probabilidade de câncer. A RP é calculada da seguinte maneira<sup>9,13</sup>:

$$RP = \frac{\text{número de nódulos malignos com a característica}}{\text{número de nódulos malignos sem a característica}}$$

Uma RP de 1,0 indica 50% de chance de malignidade. RP menores de 1,0 tipicamente indicam lesões benignas, enquanto RP maiores de 1,0 tipicamente indicam malignidade. RP para algumas características clínicas e radiológicas são mostradas na tabela 3<sup>9</sup>. A chance de malignidade é calculada da seguinte maneira<sup>9,13</sup>:

Tabela 1 – Fatores preditivos da etiologia dos nódulos pulmonares solitários.

Causas benignas	
Idade < 30 anos	
Diâmetro da lesão < 1,5 cm	
História negativa de tabagismo	
Tempo de duplicação > 500 dias	
Calcificações centrais	
Calcificações laminadas ( <i>bull's eye</i> )	
Calcificações difusas	
Calcificações do tipo pipoca	
Biópsia inespecífica, mas com células benignas.	
Achado radiológico prévio (inalterado por dois anos)	
Causas malignas	
Idade (> 48 anos, sobretudo > 65 anos)	
Diâmetro da lesão > 1,5 cm	
Tabagista atual (> 10-20 cigarros/dia)	
Cessaçã do tabagismo < 4 anos	
Tempo de duplicação entre 30 e 400 dias	
Nódulo espiculado em coroa radiada	
Calcificação de padrão indeterminado	
Calcificação espiculada	
Calcificação excêntrica	
Ausência de calcificação	
Doença maligna atual ou nos últimos cinco anos	
Impregnação da lesão pelo contraste	
Radiografia prévia sem alteração	

Tabela 2 – Avaliação do risco de câncer em pacientes com nódulo pulmonar solitário.

Variáveis	Riscos de Câncer		
	Baixo	Intermediário	Alto
Diâmetro do nódulo (cm)	< 1,5	1,5 - 2,2	≥ 2,3
Idade (anos)	< 45	45 - 60	> 60
Tabagismo	Nunca fumou	Tabagista atual (≤ 20 cigarros/dia)	Tabagista atual (> 20 cigarros/dia)
Cessaçã do tabagismo	Parou ≥ 7 anos ou nunca fumou	Parou < 7 anos	Nunca parou
Margens do nódulo	Lisas	Lobuladas	Coroa radiada ou espiculada

Adaptada de Ost, Fein e Feinsilver<sup>4</sup>.

$$\text{Odds}_{ca} = \text{RP}_{\text{prevalência}} \times \text{RP}_{\text{tamanho}} \times \text{RP}_{\text{idade}} \times \text{RP}_{\text{tabagismo}}$$

$\text{RP}_{\text{prevalência}}$  é a probabilidade de malignidade de todos os nódulos, baseada em dados de prevalência locais, geralmente considerada em torno de 40%. Então, a probabilidade de malignidade (pCa) é calculada assim<sup>9,13</sup>:

$$\frac{\text{Odds}_{ca}}{(1 + \text{Odds}_{ca})}$$

Tabela 3 – Razões de probabilidades (RP) para algumas características clínicas e radiológicas de nódulos pulmonares solitários.

Características	RP
Margem espiculada	5,54
> 3 cm	5,23
> 70 anos de idade	4,16
Tabagista	2,27
< 1 cm	0,52
Não tabagista	0,19
Calcificação benigna	0,01

Adaptado de Erasmus, McAdams e Connolly<sup>9</sup>.

Os modelos de análise de decisão clínica sugerem que a estratégia mais custo-efetiva na abordagem de um NPS depende do pCa deste nódulo. Vários estudos da década de 1980 sugerem que a estratégia mais custo-efetiva é observação quando o pCa é baixo (< 0,05), ressecção cirúrgica imediata quando o pCa é alto (≥ 0,60) e biópsia quando o pCa está entre 0,05 e 0,60. Infelizmente, estes estudos não incluíram na discussão alguns dos exames de imagem usados atualmente, como TC de tórax e a tomografia com emissão de pósitrons (PET) com 18-fluorodeoxyglucose (FDG) (FDG-PET)<sup>9</sup>. Em análise de custo-efetividade da inclusão do FDG-PET no diagnóstico de NPS, foi demonstrado que o FDG-PET deve ser usado seletivamente quando a probabilidade pré-teste e os achados da TC são discordantes e em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária, que têm alto risco para complicações cirúrgicas<sup>14</sup>. Outro modelo validado<sup>15,16</sup>, desenvolvido por pesquisadores da Clínica Mayo, utiliza seis fatores preditores de malignidade: idade avançada (razão de chances – RC 1,04 para cada ano), tabagismo atual ou passado (RC 2,2), história de câncer extratorácico > 5 anos antes da detecção do nódulo (RC 3,8), diâmetro do nódulo (RC 1,14 para cada milímetro), espiculação (RC 2,8) e localização em lobo superior (RC 2,2). O modelo é descrito pela seguinte equação: Probabilidade de malignidade =  $e^x / (1 + e^x)$ , Onde  $x = -6,8272 + (0,0391 \times \text{idade}) + (0,7917 \times \text{tabagismo}) + (1,3388 \times \text{câncer}) + (0,1274 \times \text{diâmetro}) + (1,0407 \times \text{espiculação}) + (0,7838 \times \text{localização})$ .

## Investigação

### Tomografia computadorizada de tórax

A TC de tórax com contraste endovenoso deve ser obtida em todo paciente com um NPS diagnosticado recentemente. Ela caracteriza melhor o nódulo, o parênquima e o mediastino, além de ser importante no

estadiamento. Tem 50% de sensibilidade e 89% de especificidade para detectar invasão mediastinal e 14% de sensibilidade e 99% de especificidade na detecção de invasão da parede torácica. Estudos demonstraram que a ressonância tem sensibilidade e especificidades semelhantes na avaliação do mediastino e da parede torácica. Se a TC não demonstra adenopatia mediastinal, há somente 15% de chance de encontrar doença N2 na cirurgia<sup>1</sup>.

### Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem valor limitado na avaliação de pacientes com NPS. Pode ser útil naqueles pacientes que não toleram contraste venoso. Também pode permitir melhor avaliação anatômica dos ápices pulmonares, parede torácica e diafragma devido a sua habilidade de fornecer cortes sagitais, coronais e oblíquos<sup>1</sup>.

### Tomografia computadorizada dinâmica com contraste

A TC dinâmica com contraste é altamente sensível, mas não-específica na identificação de nódulos malignos. Utilizando como ponte de corte 15 HU, a sensibilidade e especificidade são 98% e 58%, respectivamente. O valor preditivo negativo da TC dinâmica é de 96,5%. Em pacientes com função renal normal e um nódulo indeterminado na radiografia ou tomografia de tórax, a TC dinâmica com contraste está recomendada<sup>12</sup>.

### FDG-PET

A tomografia com emissão de pósitrons (PET) após administração venosa de 2-(flúor-18)-fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG) mede o metabolismo da glicose em diferentes tecidos. Tem sido demonstrado que há aumento da captação de FDG por neoplasias de pulmão em comparação com tecidos normais<sup>17</sup>. O PET tem sensibilidade de 96,8% e especificidade de 77,8% para detecção de malignidade, e 96% de sensibilidade, 88% de especificidade e 94% de acurácia no diagnóstico de nódulos benignos<sup>1</sup>. A probabilidade de malignidade é baixa (< 5%) nos casos de PET negativo; entretanto, essas lesões devem ter seguimento radiológico, porque resultados falso-negativos, embora raros, podem ocorrer nos tumores carcinóides, carcinomas bronquiolo-alveolares, adenocarcinomas mucinosos, hiperglicemia e lesões menores que 8 a 10 mm de diâmetro<sup>7,9,12</sup>. O uso do PET em NPS < 0,8 a 1 cm não é confiável com a atual geração de aparelhos, não estando, portanto, recomendado. Resultados falso-positivos podem ser vistos em lesões infecciosas ou inflamatórias, como tuberculose, histoplasmose, nódulos reumatóides e sarcoidose<sup>12</sup>.

Pacientes de alto risco com uma probabilidade pré-teste de malignidade de 80% ainda têm 14% de probabilidade de malignidade após um PET negativo. Portanto, não há indicação de PET quando a probabilidade de malignidade é superior a 60%<sup>12</sup>. Não há indicação de PET na investigação de um NPS com avaliação mediastinal negativa pela TC, se intervenção cirúrgica está definitivamente planejada ou se isto não for mudar a conduta<sup>1</sup>.

### *Biópsia transtorácica*

A biópsia transtorácica influencia a conduta a ser seguida em aproximadamente 50% dos pacientes e, se a probabilidade de malignidade está entre 5% e 60% (isto é, pCa entre 0,05 e 0,60) este é o melhor procedimento diagnóstico inicial<sup>9</sup>. Identifica lesões pulmonares periféricas como benignas ou malignas em até 95% dos casos. Para lesões malignas, a sensibilidade é de 80% a 95%, a especificidade é de 50% a 88%, o valor preditivo positivo de 98,6% e o valor preditivo negativo de 96,6%. Mesmo em lesões menores de 2 cm de diâmetro tem uma sensibilidade maior que 60% na detecção de um processo maligno. Entretanto, a taxa de falso-negativos é de 3% a 29%<sup>4,18</sup>.

A biópsia transtorácica é contra-indicada no paciente com pulmão único. Contra-indicações relativas incluem pacientes com hipertensão pulmonar, coagulopatia ou diátese hemorrágica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave ou malformações vasculares. A complicação mais frequente é pneumotórax em 25% a 30% dos pacientes, com 5% a 10% destes necessitando de colocação de dreno de tórax. Pode haver também até 10% de incidência de hemoptise ou hemorragia<sup>1</sup>.

### *Broncoscopia*

No paciente com um NPS periférico há pouco papel para a broncoscopia. Embora a acurácia diagnóstica relatada de 40% a 80% para lesões periféricas seja surpreendentemente alta, estes relatos são de centros que usam rotineiramente fluoroscopia e múltiplas amostras<sup>1</sup>. A acurácia diagnóstica é proporcional ao tamanho do nódulo, a sua proximidade com a árvore brônquica e à prevalência de câncer na população em estudo. Para nódulos < 1,5 cm de diâmetro, a sensibilidade é de 10% e para aqueles entre 2 e 3 cm de diâmetro, é de 40% a 60%<sup>4</sup>. Existem quatro possíveis tipos de relações entre o tumor e o brônquio<sup>6</sup>: (I) o lúmen do brônquio é patente até o tumor; (II) o brônquio está contido na massa tumoral; (III) o brônquio é comprimido e estreitado pelo tumor, mas a mucosa brônquica está intacta; (IV) a árvore brônquica proximal é estreitada por invasão peribrônquica ou da submucosa ou por linfonodos aumentados. A presença dos tipos I ou II, chamada de sinal do brônquio positivo, leva a uma acurácia diagnóstica da fibrobroncoscopia de 60% a 90%. Já com sinal do brônquio negativo, a acurácia diminui para 14% a 30%. Sinais e sintomas de envolvimento da via aérea (tosse, hemoptise, sibilância localizada), embora raros em NPS, aumentam a acurácia diagnóstica quando presentes<sup>6</sup>. A repetição de biópsias (seja transbrônquica ou transtorácica) em pacientes com suspeita de malignidade parece reduzir a ressecção cirúrgica desnecessária de nódulos benignos de 60% para 5%<sup>18</sup>. É um procedimento relativamente de baixo risco, com taxa global de complicações de 5%, incluindo 3,8% de incidência de pneumotórax, 1,2% de hemorragia e 0,24% de morte<sup>18</sup>.

### *Cirurgia*

A ressecção cirúrgica é o método mais definitivo para

o diagnóstico e a terapêutica do NPS, principalmente quando a probabilidade de malignidade é de moderada a alta (> 60%) e quando o nódulo é hipermetabólico no FDG-PET<sup>12</sup>. Em pacientes com nódulos malignos acarreta uma mortalidade de 3% a 7% e nos nódulos benignos, < 1%. A toracoscopia oferece como benefício menor morbidade no período perioperatório e diminuição do tempo de permanência hospitalar. É mais útil para lesões periféricas e em algumas lesões centrais nos lobos inferiores. Conversão para toracotomia aberta é necessária em até 24% dos casos<sup>18</sup>.

Se a lesão é passível de ressecção em cunha, então este é o procedimento de escolha, seguido de lobectomia, se os achados patológicos do exame de congelação forem positivos para neoplasia. Se a lesão não é passível de ressecção em cunha, uma lobectomia diagnóstica é aceitável. Para candidatos cirúrgicos limítrofes, uma ressecção em cunha ou segmentectomia são aceitáveis. A sobrevida em cinco anos após ressecção completa de neoplasias estágio IA ou IB é 65% a 80% e 50% a 60%, respectivamente. Foi demonstrado sobrevida em longo prazo semelhante após segmentectomia ou lobectomia no estágio I, mas a taxa global de recorrência foi 23% versus 5%<sup>1</sup>.

### *Observação*

Em pacientes com nódulos indeterminados, com pelo menos 8 a 10 mm de diâmetro, e que sejam candidatos a tratamento curativo, o seguimento pode ser realizado com TC seriadas (3, 6, 12 e 24 meses) nos seguintes casos: quando a probabilidade clínica de malignidade for < 5%; quando a probabilidade de malignidade for baixa (< 30% a 40%) e a lesão não for hipermetabólica no FDG-PET ou não aumentar > 15 HU na TC dinâmica; quando a biópsia não é diagnóstica e a lesão não é hipermetabólica, e quando o paciente prefere tratamento não invasivo<sup>12</sup>.

Para pacientes cirúrgicos com nódulos < 8-10 mm e sem fatores de risco para neoplasia de pulmão, o seguimento dependerá do tamanho do nódulo: até 4 mm não é recomendado o seguimento; > 4 a 6 mm, devem ser reavaliados em 12 meses, sem necessidade de reavaliação se estiverem inalterados; > 6 a 8 mm devem ser reavaliados em 6 a 12 meses e, se inalterados, novamente entre 18 e 24 meses<sup>12</sup>.

Já para os pacientes com nódulos < 8-10 mm, mas que apresentam fatores de risco para câncer de pulmão, o seguimento deve ser feito da seguinte maneira: até 4 mm devem ser reavaliados em 12 meses, sem necessidade de reavaliação se estiverem inalterados; > 4 a 6 mm, devem ser reavaliados em 6 a 12 meses e, se inalterados, novamente entre 18 e 24 meses; > 6 a 8 mm devem ser reavaliados em 3 a 6 meses, novamente entre 9 e 12 meses, e após em 24 meses se inalterados<sup>12</sup>.

Para pacientes com nódulos < 8 a 10 mm, que não sejam candidatos a tratamento curativo, é recomendado seguimento limitado (em 12 meses), ou somente quando houver sintomas<sup>12</sup> (Figura 1).

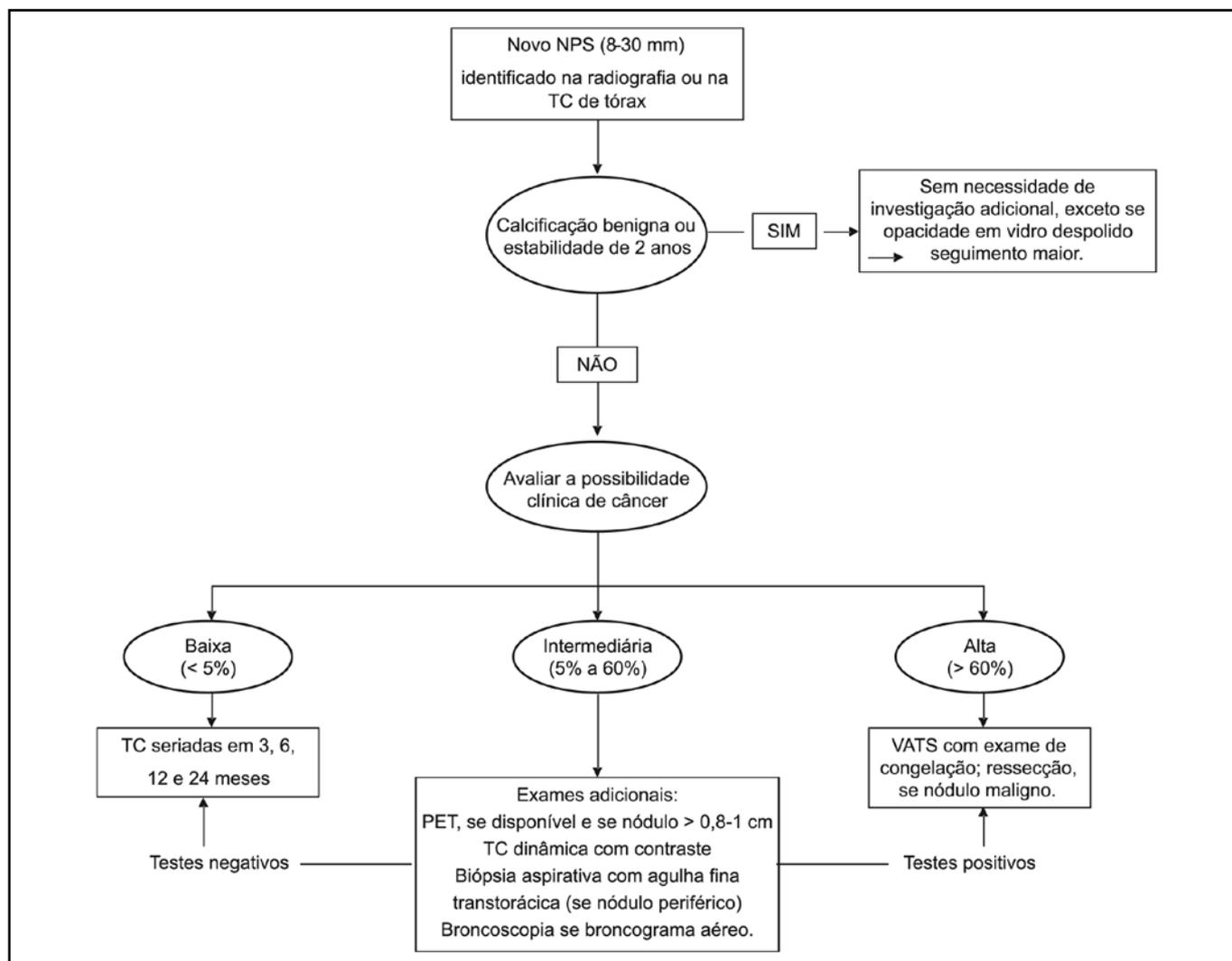


Figura 1 – Algoritmo de avaliação do nódulo pulmonar solitário

## REFERÊNCIAS

1. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest*, 2003;123:(Suppl1):89S-96S.
2. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*, 2000;20:43-58.
3. Leef JL 3<sup>rd</sup>, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am*, 2002;40:123-143.
4. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Eng J Med*, 2003;348:2535-2542.
5. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*, 2004;125:1522-1529.
6. Fein AM, Feinsilver SH, Ares CA. The Solitary Pulmonary Nodule: a Systemic Approach. *Fischman Textbook*. 3<sup>rd</sup> Ed, San Francisco McGraw-Hill, 1998;1727-1737.
7. Muller NL, Fraser RS, Colman NC, et al. Neoplasias Pulmonares. In: Muller NL, Fraser RS, Colman NC, et al. *Diagnóstico Radiológico das Doenças do Tórax*. 1<sup>a</sup> Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003;212-216.
8. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgrad Med*, 1997;101:145-150.
9. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics*, 2000;20:59-66.
10. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*, 2000;73:1252-1259.
11. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR m J Roentgenol*, 2002;178:1053-1057.
12. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2007;132:(Suppl3):108S-130S.
13. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary

- nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis*, 1986;134:449-452.
14. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med*, 2003;138:724-735.
  15. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*, 1997;157:849-855.
  16. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*, 2005;128:2490-2496.
  17. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:782-787.
  18. Welker JA, Alattar M, Gautam S. Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule. *Cancer*, 2005;103:599-607.

# Sinusite complicada ou algo mais? Relato de caso\*

## *Complicated sinusitis or something else? Case report.*

Ana Christina Vellozo Caluza<sup>1</sup>, Endrigo Emanuel Giordani<sup>2,4</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>2,3,4</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>2,4,5</sup>, Antônio Carlos Lopes<sup>4,6</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O linfoma periférico de células NK e T tipo nasal é de difícil diagnóstico, em se considerando vários aspectos tais como a relativa raridade da doença, diversidade dos achados clínicos, necessidade de exames complementares sofisticados, amostras adequadas para biópsia e, ainda, um confuso padrão morfológico celular. Este cenário propicia retardo de tempo para obtenção do diagnóstico final, tempo este precioso, em se considerando a agressividade e refratariedade aos tratamentos. O objetivo deste artigo foi relatar um caso deste tipo de linfoma “mascarado” por sinusite e que, ainda com tratamento instituído, motivou o óbito do paciente.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 22 anos, apresentando sinusite havia seis meses sem resposta ao tratamento com antibióticos e procedimentos cirúrgicos com biópsia. Internado na enfermaria de Clínica Médica, devido a persistência de sintomas sugestivos de sinusite crônica, apresentando edema periorbitário à direita, lesão ulcerada na hemiface direita e ausência de linfonodos. Os exames de imagem foram compatíveis com sinusite e biópsia prévia demonstrou processo inflamatório inespecífico, sem células atípicas. Foi realizado ultra-sonografia (US) de abdômen

que demonstrou hepatoesplenomegalia. O paciente apresentou pneumonia nosocomial, hemorragia digestiva alta, piora da função renal e hepática; após o resultado do exame anatomopatológico da biópsia de pele compatível com linfoma, foi iniciado tratamento com imunossupressor, porém sem resposta adequada e consequente evolução ao óbito.

**CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce do linfoma periférico de células NK e T tipo nasal a despeito de sua raridade é de extrema relevância pela necessidade de tratamento precoce.

**Descritores:** linfoma, sinusite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The diagnosis of peripheral NK/T cell lymphoma nasal type is a difficult procedure if considering many aspects such as the relative rarity of the illness, diversity of the clinical findings, necessity of sophisticated complementary exams, samples adjusted for biopsy and, still, a confused cellular morphologic standard. This scene propitiates retardation of time for attainment of the final diagnosis time is precious one, if considering the aggressiveness and refractory of the treatments. The purpose of this paper is to report a case of this type of lymphoma “masked” by a sinusitis and, despite treatment, led a young patient to die.

**CASE REPORT:** A male patient, 22 year-old, presents sinusitis six months without response to antibiotics treatment and surgery with biopsy. Admitted to the internal Medicine ward due the persistent symptoms suggesting chronic sinusitis, presenting with right periorbital swelling, ulcer in right face and absence of lymphonods. Exams were compatible with sinusitis and biopsy showed an unspecific inflammatory process without atypical cells. Ultrasound was performed and it shows enlargement of liver and spleen. The patient presents nosocomial pneumonia, upper digestive bleeding and worsening of the renal and liver function; after getting the result of biopsy compatible with lymphoma, was initiated treatment with immunosuppressive drug treatment, however without adequate reply and consequent death.

**CONCLUSION:** The precocious diagnosis of the peripheral lymphoma of cells NK and T nasal type the spite of its rarity is of extreme relevance for the necessity of precocious treatment.

**Keywords:** lymphoma, sinusitis.

1. Médica Especializanda da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
3. Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica-SBCM.
4. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.
5. *Cardiology Research fellow and Chief Fellow do Duke Clinical Research Institute, Duke University, and Durham-USA*
6. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Apresentado em 01 de dezembro de 2008

Aceito para publicação em 10 de março de 2009.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana Christina Vellozo Caluza

UTI da Disciplina de Clínica de Médica - UNIFESP-EPM.

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

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: acvcaluza@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

Há realmente clara dificuldade para o diagnóstico do linfoma periférico de células NK e T tipo nasal por diversos aspectos: trata-se de rara doença, sendo pouco considerada como diagnóstico diferencial. Um conjunto inespecífico de manifestações clínicas propicia conturbado raciocínio investigativo. Soma-se a necessidade de exames complementares mais sofisticados tais como análises imuno-histoquímicas e genéticas para confirmação, dada a incapacidade dos exames de imagem para o estadiamento precoce da doença; há que se considerar ainda que, amostras de fragmentos por biópsia são de difícil acesso frequentemente pelo local anatômico da neoplasia. Por fim a própria morfologia celular mista deste tumor é fator relevante de confusão. Neste cenário, parece claro e frequente o retardo no tempo de obtenção diagnóstica, tempo esse precioso para o controle e tratamento de uma doença sabidamente de elevada agressividade e refratariedade aos tratamentos<sup>1-3</sup>. O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico deste tipo de linfoma, obscurecido por uma sinusite aparentemente crônica em paciente jovem.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, negro, 22 anos, inspetor de alunos, natural e procedente de São Paulo. Desde abril de 2007, apresentava quadro clínico de obstrução nasal bilateral, rinorréia purulenta, febre e cefaléia. Em outubro de 2007, foi internado na Enfermaria da Clínica Médica para tratar suposta sinusite complicada, com persistência dos sintomas iniciais, edema periorbitário à direita e lesão ulcerativa na região infrapalpebral direita, sem evidência de outros sinais ou sintomas sistêmicos. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, ausência de linfonodos palpáveis, rinoscopia com destruição da concha nasal direita.

Aos exames complementares apresentava presença de discreto aumento das transaminases hepáticas e enzimas canaliculares, com função hepática preservada; esta variação foi, inicialmente, atribuída ao uso prévio de antibióticos. Os exames de imagem demonstraram a presença de áreas compatíveis à sinusite. O paciente relatou antecedente de rinosinusite atrófica (diagnosticada em serviço de Otorrinolaringologia) de etiologia não definida desde o início dos sintomas e relatou dois únicos episódios do uso de cocaína inalatória há 10 anos. Antes da internação atual já havia sido internado quatro outras vezes pelo mesmo motivo, quando recebeu tratamento com antibioticoterapia e passou por duas intervenções cirúrgicas, mais biópsias de resultados inconclusivos (processo inflamatório inespecífico, ausência de células atípicas ou sugestivas de malignidade).

Durante investigação na Enfermaria, foi realizada ultrassonografia (US) abdominal que demonstrava colelitíase, esteatose hepática, hepatoesplenomegalia homogênea e veia cava de calibre aumentado. O mielograma e biópsia de medula óssea foram efetuados sem alterações nos laudos e uma nova biópsia de pele foi solicitada.

Durante a internação o paciente apresentou quadro de pneumonia nosocomial e discreta deterioração da função renal;

sequencialmente, hematêmese e instabilidade hemodinâmica com consequente transferência à unidade de terapia intensiva (UTI); onde foi realizada esofagogastroduodenoscopia que evidenciou esofagite erosiva com sangramento ativo e coágulos na camada gástrica e duodeno. Foi realizada escleroterapia com adrenalina.

Durante o período de internação na UTI houve piora da função hepática e função renal. Com o resultado parcial da biópsia que evidenciou linfoma, foi prescrito imunossupressor. Posteriormente, o paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e a ressonância nuclear magnética de crânio demonstrou a imagem em lobo frontal esquerdo de aspecto inespecífico, mastoidopatia e pansinusopatia bilateral, além de alterações de rinofaringe, linha média e periorbital à direita; secundária a instabilidade hemodinâmica. Evoluiu com hemorragia digestiva alta e óbito por falência de múltiplos órgãos. O laudo final da biópsia para os marcadores imuno-histoquímicos foi positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal e CD56 (Figura 1) e Granzima B (Figura 2) e HE (Figura 3).

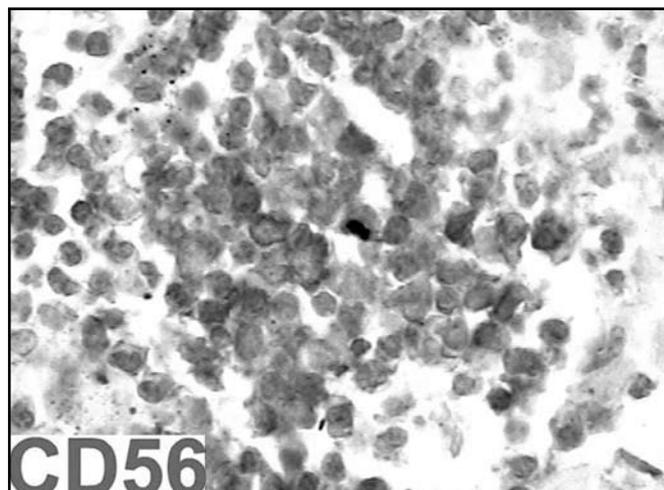


Figura 1 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal e CD56.

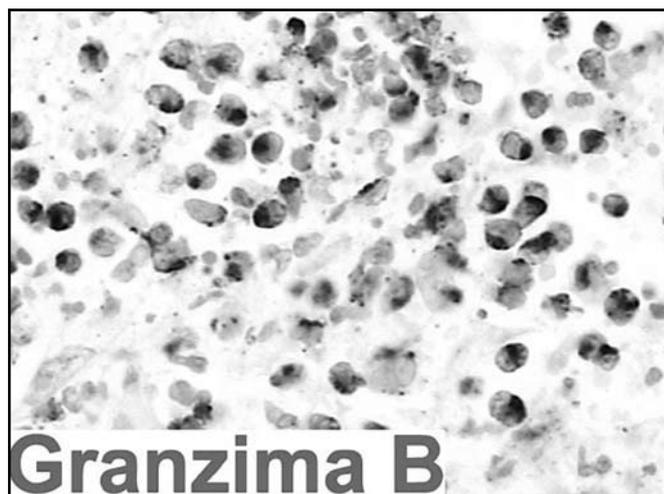


Figura 2 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos foi positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal Granzima B.

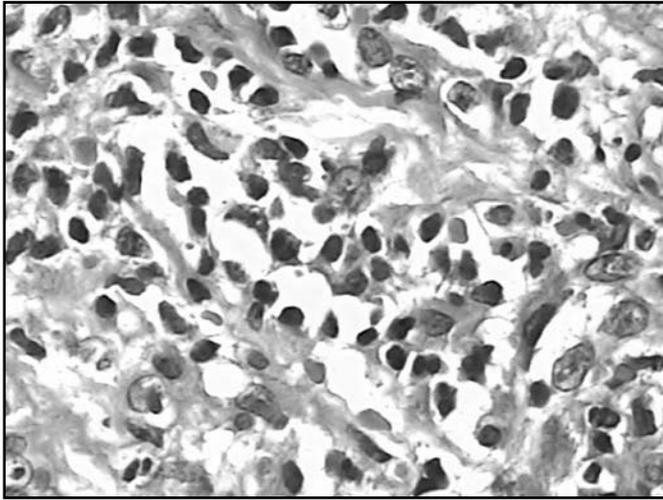


Figura 3 – Exame anatomopatológico para os marcadores imuno-histoquímicos positivo para linfoma de células NK e T tipo nasal HE.

## DISCUSSÃO

O linfoma periférico de células NK (natural killer) e T tipo nasal é comum na Ásia (Japão, Tailândia, Coreia, Hong-Kong, China), América Central (México, Guatemala), América do Sul (Peru) e raro na Europa e USA<sup>1,4-12</sup>. Representa 9% de todos os linfomas, sendo que na Coreia corresponde a 74% dos linfomas que surgem na cavidade nasal e paranasal<sup>4,13</sup>.

Habitualmente predomina em homens, numa proporção de 2 a 3,5 homens: 1 mulher. Geralmente adultos em torno de 50 anos<sup>4,8,12,13</sup>.

Não há etiologia bem definida, mas alguns fatores são aventados, tais como:

- Fator viral: o vírus Epstein Baar (EBV) induz atividade celular das células NK e T;
- Hipersensibilidade a picada de mosquitos: é rara, há intensa reação local da pele e sintomas sistêmicos como febre, linfonopatia e hepatoesplenomegalia após a picada, em pacientes que tinham o EBV ativo e crônico. Estudos sugerem que o EBV instabiliza a célula NK, através de constituintes injetados pelo mosquito, por aumento genético do vírus em células NK;
- Anormalidades genéticas: observaram-se mutações no gene Fas e gene p53 (supressores tumoral), há outras mutações em genes pouco comuns, porém vale citar a deleção do braço 6q na área 21-25, fortemente associado a este linfoma. E ainda o excesso de metilação do supressor gênico p73, associado à derregulação celular deste tumor. E supostamente a expressão da metaloproteinase 9 associa-se a este linfoma<sup>8,10</sup>.

O linfoma tipo nasal afeta a região da linha média da face, pode mimetizar um quadro dermatológico ou uma doença otorrinolaringológica, por exemplo. Dentre os diagnósticos diferenciais estão: tuberculose, leishmaniose, vasculite, neoplasia, infecção fúngica podem ser primária ou sobreposta. Estende-se lentamente para os tecidos. Em relação a cada região:

- Nasal: mais comum, ocorre massa granulomatosa intranasal com sangramento, secreção purulenta, havendo destruição óssea e cartilaginosa (septo, parede);
  - Paranasal: mais característico do linfoma de célula B, há destruição óssea, primeiro os seios maxilares, depois os seios etmoidal, frontal e raramente o seio esfenoidal, pode haver comprometimento dos ramos do nervo trigêmeo, resultando em parestesia;
  - Orbital: edema, destruição óssea das paredes, há lesão visual como consequência de uveíte, vitrites, infiltração orbital e comprometimento de nervos cranianos;
  - Oral: geralmente compreende palato duro, depois palato mole até a úvula, com lesões endurecidas inicialmente vegetante que evolui para ulceração e necrose. Os músculos masseter, temporal e bucinador podem ser invadidos, e muito raramente envolve a língua;
  - Laríngea: raro, ulceração, necrose, dor, disfagia e dispnéia;
  - Sintomas B: febre, sudorese, perda ponderal maior que 10%;
  - Cutâneas: pele nasal, facial, periauricular, pode ocorrer nódulos subcutâneos com ulceração central e placas infiltrativas;
  - Trato gastrointestinal: mais frequente no intestino grosso que no delgado, placas ulcerativas, múltiplas, associam-se a dor abdominal e sangramento;
  - Medula óssea: raro, mas pode tornar-se fortemente infiltrada com células linfóides imaturas e histiócitos maduros;
  - Sistema nervoso central (SNC): ocorre por invasão ou por metástase;
  - Gânglios linfáticos: linfadenopatia submandibular bilateral com ou sem linfonodomegalia cervical;
  - Síndrome hemofagocítica: febre persistente, pancitopenia, disfunção hepática, hemofagocitose na medula óssea, nódulos linfáticos e hepatoesplenomegalia. Pode ocorrer consequentemente, derrame pleural, ascite, sangramento do SNC, coagulopatia, espessamento da vesícula biliar, nódulos cutâneos, linfadenopatia e infiltrado pulmonar<sup>1,7,8</sup>.
- O diagnóstico precoce é essencial haja vista a agressividade desta neoplasia associada a seu prognóstico e refratariedade ao tratamento<sup>3,8,9,12,13</sup>.
- Quanto à anamnese esta entidade deve ser lembrada na lista dos diagnósticos diferenciais diante de pacientes asiáticos ou latinos e do exame físico com lesão destrutiva de linha média da face e via aérea superior; não se espera encontrar linfonodopatia como regra<sup>1,2,8</sup>. Os exames de imagem, (RNM, TC) são fundamentais tanto determinar a extensão tumoral quanto para o estadiamento, contudo nem sempre se consegue diagnóstico precoce com este método e, habitualmente, encontra-se infecção sobreposta.
- A biópsia de medula óssea e mielograma costumam ser feitos, mas ajudam pouco no diagnóstico. Várias biópsias são realizadas, em geral considerando que a cavidade nasal anatomicamente não facilita obtenção de amostras adequadas; é comum a dificuldade no diagnóstico histopatológico, pois no estadio precoce há infiltrado celular polimórfico que confunde o patologista e, no estadio tardio, há necrose extensa associada à inflamação mascaram o tumor<sup>2,8,13</sup>.

A histopatologia é caracterizada por um padrão misto, de células de diversos tamanhos e núcleos, que variam de bem diferenciados a anaplásicos<sup>1,2,5,6,8</sup>. A lesão angiocêntrica invasiva pode não estar presente em alguns casos de linfoma tipo nasal. A única forma de identificar a célula tumoral é a presença de grânulos citoplasmáticos corados pela técnica de Wright-Giensa<sup>2,8</sup>.

Os marcadores obtidos por anticorpos monoclonais da técnica de imunofenotipagem que definem realmente o diagnóstico. São marcadores positivos: CD56, CD2 e CD3 citoplasmático, sendo o CD3 superficial um marcador fortemente negativo. Também a presença de grânulos citoplasmáticos como Granzyme B, TIA-1 (antígeno intracelular de célula T) e porfirina são tão importantes para o diagnóstico quanto os marcadores<sup>1,2,4-8,12,13</sup>.

Outra pesquisa que faz parte do diagnóstico é a do EBV, pela técnica de hibridização *in situ* por RNA do vírus, devido a forte associação deste vírus (mais de 95%) ao linfoma tipo nasal<sup>1,2,4-7,12,13</sup>.

A reação de polimerase em cadeia (PCR) permite determinar em linhagens de células T, o receptor gama, cuja expressão é comum neste linfoma, assim como o padrão genético p53+ e p21-. Sabe-se da associação da mutação do gene p53 e está presente em muitos cânceres humanos<sup>5,12</sup>.

Segundo os estudos atuais, para os casos de diagnóstico precoce, estadios I da doença, quando a refratariedade ao tratamento é menor, o tratamento é feito com radioterapia, contudo não é comum o diagnóstico neste estadios, sendo mais utilizada a quimioterapia combinada ou não a radioterapia. Altos níveis da expressão gênica de resistência a multi-fármacos têm sido descrita, conferindo, portanto resistência à quimioterapia. Mais recentemente tem se utilizado anticorpos monoclonais (MoAb) alemtuzumab combinado com quimioterapia ou radioterapia. Concretamente trata-se, no entanto, de neoplasia de acentuada refratariedade ao tratamento, frequentemente relacionada ao diagnóstico tardio<sup>1,4,6,7,9,12,13</sup>.

## CONCLUSÃO

A necessidade do diagnóstico precoce neste tipo de linfoma é de extrema importância para a escolha do tratamento e evolução do paciente, contrapondo-se ao tempo que pode ser mais prolongado pela dificuldade diagnóstica. A literatura globalmente corrobora das dúvidas e perspectivas que o caso relatado exibiu durante sua evolução, investigação e terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Khosravi Shahi P, Diaz Muñoz de la Espada VM. Extranodal T, NK-cell lymphoma nasal type: a case report and review of the literature. *An Med Interna*, 2005;22:597-600.
2. Jia H, Sun T. Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking cellulites. *Leuk Lymphoma*, 2004;45:1467-1470.
3. Reddy RR, Singh G, Prathima KJ, et al. CD-3 positive extranodal T-cell lymphoma of nasal type with skin involvement – Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2006;72:215-217.
4. Lee J, Suh C, Park YH. et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2006;24:612-618.
5. Ng SB, Lai RW, Murugaya S. et al. – Nasal type extranodal natural killer/T-cell lymphomas a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol*, 2004;17:1097-1107.
6. Pagano L, Gallamini A, Trape G, et al. NK/T-cell lymphomas nasal type: an Italian multicentric retrospective survey. *Ann Oncol*, 2006;17:794-800.
7. Lee J, Kim WS, Park YH, et al. Nasal type NK, T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome. *Br J Cancer*, 2005;92:1226-1230.
8. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol*, 2007;43:4-14.
9. Bahl G, Laskar S, Muckades MA. Radiotherapy alone for nasal natural-killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006;24:2684-2686.
10. Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA. *Blood vessel & Lymphatic Disorders Malignant nasopharyngeal & paranasal sinus tumor or diseases of the nose & paranasal sinus*. : Oxford: The McGraw-Hill Companies, 2008. *Cur Med Diag Treat*, 2008:201-202.
11. Sakata K, Someya M, Omatsu M, et al. The enhanced expression of the matrix metalloproteinase 9 in nasal NK/T-cell lymphoma. *BMC Cancer*, 2007;7:223-230.
12. Nava VE, Jaffe ES. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. *Adv Anat Pathol*, 2005;12:27-34.
13. Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2008;132:565-578.

# Diagnóstico de hipertireoidismo após hipotireoidismo primário. Relato de caso\*

## Diagnosis of hyperthyroidism after hypothyroidism. Case report

Pablino Duarte Paredes<sup>1</sup>, Mayara Peres Barbosa<sup>2</sup>, Larissa Pires Silveira<sup>2</sup>, Mônica Barros Costa<sup>3</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FMUFJF), Juiz de Fora, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Poucos são os casos descritos na literatura em que o hipotireoidismo precede o hipertireoidismo. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de evolução atípica de hipotireoidismo para hipertireoidismo.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 41 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo primário, que após de oito meses de tratamento com levotiroxina apresentou níveis de TSH inferiores a 0,005  $\mu$ UI/mL, mesmo após a suspensão da medicação. Nessa ocasião, as dosagens de anticorpos anti-TPO eram 337 IU/mL e TRAb = 14%. A cintilografia da tireóide mostrou bócio difuso hipercaptante e a ultra-sonografia da tireóide (US) glândula heterogênea de ecogenicidade grosseira.

**CONCLUSÃO:** Diversos fatores podem estar envolvidos na gênese do problema, mas a não padronização dos métodos diagnósticos dificulta a definição dos mecanismos etiopatogênicos.

**Descritores:** Autoimunidade, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In the literature, there are few reports of cases in which hypothyroidism precedes hyperthyroidism. The aim of this study is to present a case report of an atypical evolution of hypothyroidism to hyperthyroidism.

**CASE REPORT:** Female patient, 41-year-old, with diagnosis of primary hypothyroidism, that after eight months on L-thyroxin, presented titers of TSH less than 0.005  $\mu$ UI/mL even after cessation of treatment. At this

time, anti-TPO antibodies levels were 337 IU/mL and TRAb = 14%. The thyroid scintigraphy showed diffuse goiter and the ultrasonography (US) showed a heterogeneous thyroid gland with rough echogenicity.

**CONCLUSION:** Several factors may be involved in the genesis of the problem, but the no standardization for diagnostic methods hampers the definition of etiopathogenic mechanisms.

**Keywords:** Autoimmunity, Hyperthyroidism; Hypothyroidism.

### INTRODUÇÃO

Na maioria dos casos de tireoidopatia autoimune é descrita disfunção tireoidiana podendo uma forma evoluir para outra, sendo o mais comum o hipertireoidismo precedendo ao hipotireoidismo. São descritos raros casos em que ocorre o inverso e no estudo publicado em 2000, Al-Sharafi e Khardori mencionam 35 artigos com descrição de 69 casos semelhantes, em revisão da literatura que abrangeu um período de 32 anos<sup>1</sup>. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de evolução atípica de hipotireoidismo para hipertireoidismo.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 41 anos, branca foi encaminhada para avaliação endócrina, com queixa de cabelos ressecados. Não havia antecedentes pessoais ou história familiar de doença autoimune. Ao exame, a tireóide não era palpável e os exames complementares realizados nessa ocasião mostravam TSH = 15,3  $\mu$ UI/mL (VR: 0,4-5,0  $\mu$ UI/mL) e T<sub>4</sub> total = 7,4  $\mu$ g/dL (VR: 3,2-12,6) sendo diagnosticado hipotireoidismo primário e iniciado tratamento com levotiroxina (LTX), 25  $\mu$ g/dia. A dose foi aumentada, paulatinamente, até atingir 100  $\mu$ g/dia. Após seis semanas, a paciente retornou para avaliação, encontrava-se assintomática com exame físico normal e níveis de TSH = 2,02  $\mu$ UI/mL. A dose de LTX foi então mantida em 100  $\mu$ g/dia. Retornou no ano seguinte para consulta, apresentando-se assintomática, sem exoftalmia, com níveis de TSH de 0,005  $\mu$ UI/mL e T<sub>4</sub> livre: 2,38 ng/dL (VR: 0,7 a 1,8), sendo suspensa a LTX. Seis semanas após, apresentava TSH: 0,007  $\mu$ UI/mL, T<sub>4</sub> livre: 2,15 ng/mL, Ac anti-TPO: 173 IU/mL (VR: < 35), TRAb: 14% (VR: < 10%). A ultra-sonografia (US) mostrou glândula de volume normal, heterogênea, com ecogenicidade grosseira. A cintilografia evidenciou bócio difuso hipercaptante (captação de I131 de 24 horas = 37%) (VR: 20% a 35%). Não foi instituída

1. Especialista em Endocrinologia, Professor da FMUFJF.

2. Graduada da FMUFJF.

3. Doutora em Endocrinologia, Professora da FMUFJF.

Apresentado em 18 de outubro de 2008

Aceito para publicação em 19 de março de 2009

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Pablino Duarte Paredes

Av. Rio Branco, 2595/605

36010-011 Juiz de Fora, MG.

Fone: (32) 3215-5208 – Fax: (32) 3226-1321

E-mail: pablinoparedes@acessa.com

Tabela 1 – Exames Complementares

Exames*	Datas									
	22/09 2004	29/10 2004	22/04 2005	30/09 2005	08/03 2007†	26/04 2007	04/06 2007	25/07 2007	03/09 2007	18/01 2008
TSH ( $\mu$ UI/mL)	15,3	2,02	0,04	0,56	0,005	0,007	0,01	0,2	5,0	2,25
T <sub>4</sub> total ( $\mu$ g/dL)	7,4									
T <sub>4</sub> livre (ng/dL)					2,38	2,15	1,13	1,12		0,79
T <sub>3</sub> livre (ng/dL)			5,0			5,0	3,58	2,61		2,84
TRAb (%inibição)						14	19	12	5	5
Ac anti TPO (UI/mL)						173	196		2371	396

\*Valores de referência: TSH: 0,40-5,00  $\mu$ UI/mL; T<sub>4</sub> total: 3,2-12,6  $\mu$ g/dL; T<sub>4</sub> livre: 0,7-1,8 ng/dL; T<sub>3</sub> livre: 2,39-6,79 ng/dL; TR Ab: < 10%; Ac anti-TPO < 35 UI/mL. † data de suspensão da LTX

qualquer terapêutica. Retornou posteriormente com os resultados dos exames: TSH: 0,2  $\mu$ UI/mL; T<sub>4</sub> livre: 1,12 ng/dL e TRAb: 12% e desde então permanece eutiróideia. Na tabela 1 podem ser vistos os resultados dos principais exames complementares realizados.

## DISCUSSÃO

No caso apresentado, dentre os fatores responsáveis pelo hipertireoidismo após hipotireoidismo, não parece ter ocorrido exposição a agentes bociogênicos, tampouco ingestão excessiva de iodo. A possibilidade de que um nódulo pudesse ter sido estimulado pelos níveis elevados de TSH e se tornado autônomo foi afastada pela ultra-sonografia e pela captação homogênea de I131, à cintilografia.

Dentre os outros possíveis mecanismos, a maioria dos estudos apresentam que após uma lesão inicial à tireóide, capaz de causar hipotireoidismo, poderia ocorrer a recuperação da glândula, possibilitando a ação de anticorpos estimuladores (TSAb) com manifestação de hipertireoidismo<sup>1-4</sup>. Com o passar do tempo, o balanço entre destruição e estimulação poderia modificar a função da glândula e, havendo predomínio dos TSAb, a manifestação clínica seria o hipertireoidismo<sup>5</sup>. Alguns estudos sugerem que os anticorpos bloqueadores seriam responsáveis pela ausência de bócio na fase de hipotireoidismo e que os anticorpos estimuladores estariam relacionados, pelo menos em parte, com o aparecimento do bócio e com o hipertireoidismo da doença de Graves<sup>1,5,6</sup>. No presente caso, em vigência do hipotireoidismo, não existia bócio ao exame clínico e, com o aparecimento da tireotoxicose surgiu o bócio, elevaram-se os níveis do TRAb e a tireoide se mostrou hipercaptante. A tireotoxicose descrita poderia ser explicada pela presença de anticorpos estimuladores face os níveis altos de TRAb e a elevada captação de I131.

## CONCLUSÃO

No presente caso, foi possível confirmar os achados de outros estudos de que mesmo depois de firmado o diagnóstico de hipotireoidismo, alguns pacientes podem desenvolver quadro de hipertireoidismo. Diversos fatores podem estar envolvidos na sua gênese, mas a não padronização dos métodos diagnósticos dificulta a definição dos mecanismos etiopatogênicos.

## REFERÊNCIAS

1. Al-Sharafi BA, Khardori R. Hyperthyroidism after hypothyroidism. *South Med J*, 2000;93:703-707.
2. Arteaga E, Campusano C, Michaud P. Basedow-Graves disease development in 2 patients with primary hypothyroidism: exceptional development of the autoimmune thyroid disease. *Rev Med Chil*, 1993;121:1300-1304.
3. Iitaka M, Kakinuma S, Yamanaka K, et al. Induction of autoimmune hypothyroidism and subsequent hyperthyroidism by TSH receptor antibodies following subacute thyroiditis: a case report. *Endocr J*, 2001;48:139-142.
4. Alzahrani AS, Aldasouqi S, Salam SA, et al. Autoimmune thyroid disease with fluctuating thyroid function. *PLoS Med*, 2005;2:e89.
5. Yamasaki H, Takeda K, Nakauchi Y, et al. Hypothyroidism preceding hyperthyroidism in a patient with continuously positive thyroid stimulating antibody. *Intern Med*, 1995;34:247-250.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*, 1996;335:99-107.

# Trombose venosa profunda dos membros superiores e adenocarcinoma brônquico. Relato de caso\*

## *Venous thrombosis of the upper limbs and adenocarcinoma bronchogenic. Case report*

Izabela Mourão de Azevedo<sup>1</sup>

\*Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Trombose venosa profunda aguda (TVP) é a oclusão de veia ocasionada por trombo, seguida de reação inflamatória na parede do vaso. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de TVP nos membros superiores associada à câncer pulmonar, uma vez que ela afeta cerca de 800.000 pacientes por ano.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 62 anos, pedreiro, admitido na Santa Casa de Belo Horizonte para avaliação da necessidade de cirurgia de hérnia inguinal bilateral. Entretanto, encontrava-se com importante aumento do volume do braço direito, além de tosse. Ao exame físico apresentava-se com edema (+++/4), calor e rubor no membro superior direito (MSD). Pulso radial palpável. Limitação parcial dos movimentos do MSD. Empastamento na região supraclavicular direita. O paciente foi internado com provável diagnóstico de trombose venosa profunda no MSD de etiologia a ser esclarecida.

**CONCLUSÃO:** O *Duplex scan* venoso no MSD evidenciou processos trombóticos oclusivos recentes. O diagnóstico concluído foi trombose venosa profunda recente no membro superior direito. A TVP de membros superiores possui morbidade considerável, uma vez que a embolia pulmonar está presente em até um terço dos pacientes. As principais complicações da TVP são: dor, edemas persistentes, síndrome da veia cava superior, complicações ao acesso venoso, tromboflebite superficial, hipertensão venosa crônica e os sintomas incapacitantes recorrentes, que ocorrem em 33% a 85% dos pacientes tratados apenas com anticoagulação e elevação do membro. O tratamento desta doença é esti-

mado a 1 – 2,5 bilhões de dólares por ano, além de estar associada à sequelas permanente. Por isso, a importância em se diagnosticá-la precocemente para que o tratamento possa ser instituído o mais breve possível.

**Descritores:** síndrome de Paget-Schroetter, trombose venosa, trombose venosa aguda.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Acute deep vein thrombosis (DVT) is the obstruction of a vein caused by thrombus, followed by inflammatory reaction in the blood vessel. The aim of this study is reporting a case of DVT in the upper limbs, associated to lung cancer, since the DVT affects about 800,000 patients per year.

**CASE REPORT:** A male patient, 62 year-old patient, a bricklayer that has been admitted at Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, for evaluating the need of a bilateral inguinal hernia surgery. Nevertheless, he showed an important enlargement of volume in the right arm, besides coughing. At the physical exam, the patient showed up: an edema (+++/4), warmth and redness in his right upper limb (RUL). Radial pulse was palpable. Partial limitation of the movements of the right upper limb. Impastation in the right supra clavicular region. The patient has been interned with probable diagnosis of deep vein thrombosis in the RUL, of etiology to be cleared up.

**CONCLUSION:** The vein Duplex scan of the RUL has made evident recent processes of obstruction of thrombosis. So, the concluded diagnosis has been a recent DVT in the right upper limb. The DVT of the RUL has a considerable morbidity, since the lung embolism is present in up to 1/3 of patients. The main complications of DVT are: pain, persistent edemas, upper cava vein syndrome, complications for vein access, superficial thrombophlebits, chronic vein hypertension and incapacitating recurring symptoms, which occur in 33% to 85% of the treated patients, only with anticoagulation and elevation of the limb. The treatment of this illness is estimated to 1 – 2.5 billion dollars per year, besides being associated to sequelae for all life long. Because of this, the importance of an early diagnosis, in order that the treatment can be set up as soon as possible.

**Keywords:** Paget-Schroetter syndrome, venous thrombosis, venous thrombosis acute.

1. Médica com Residência em Medicina de Família e Comunidade Concluída pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Apresentado em 22 de outubro de 2007  
Aceito para publicação em 10 de março de 2008.

Endereço para correspondência:  
Dra. Izabela Mourão de Azevedo  
Rua Santa Helena, 68/1100 – Serra  
30220-240 Belo Horizonte, MG.  
Fone: (31) 3221-9937 - Fax (31) 3221-9937  
E-mail: izabelaazevedo@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda aguda (TVP) é a oclusão de veia ocasionada por trombo, seguida de reação inflamatória na parede do vaso<sup>1</sup>. A TVP aguda pode ocorrer nas veias do sistema superficial (trombose venosa superficial aguda) ou do sistema profundo (trombose venosa profunda aguda)<sup>2,3</sup>. A fisiopatologia baseia-se na tríade de Virchow, que engloba lesão do vaso, estase venosa e hipercoagulabilidade sanguínea<sup>2,3,5</sup>.

Os seus fatores de risco incluem: obesidade, neoplasias, varizes, lesões venosas traumáticas ou iatrogênicas (exames invasivos), pacientes acamados ou imobilizados por doença sistêmica ou local no membro, pacientes com cardiopatia dilatada, compressões extrínsecas da veia, gravidez, puerpério, uso de anticoncepcionais orais, doenças hematológicas, fraturas, quimioterapia, tabagismo, entre outras<sup>3,6</sup>.

A abordagem diagnóstica baseia-se na realização do *Duplex scan* venoso. Já o seu tratamento, engloba a anticoagulação sistêmica o mais precoce possível<sup>2,3,6</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de TVP nos membros superiores associada à câncer pulmonar, uma vez que ela afeta cerca de 800.000 pacientes por ano, além de ser uma doença de elevada morbimortalidade, bem como destacar a importância do diagnóstico precoce para que o tratamento possa ser instituído o mais breve possível<sup>4,6</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 62 anos, pedreiro, natural de São Sebastião do Suaçuí. Há aproximadamente 35 anos reside na região metropolitana de Belo Horizonte. Admitido na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte para avaliação da necessidade de cirurgia de hérnia inguinal bilateral. Entretanto, encontrava-se com importante aumento do volume do braço direito, além de tosse. Nessa ocasião, foi encaminhado para o Hospital Odilon Behrens, permanecendo nessa instituição até o seu retorno à Santa Casa.

O paciente referiu dor e edema no membro superior direito (MSD) após ter cortado uma tora de lenha bastante grossa. Segundo ele, antes do início deste quadro, vinha apresentando tosse com secreção esbranquiçada (tipo clara de ovo), com esporádicas raías de sangue, dor no hemitórax direito, além de dispnéia havia dois meses. Referiu ainda limitação funcional dos movimentos no membro acometido, até nos movimentos mais simples, como pentear os cabelos. Por último, relatou perda de peso. Negava febre. Hábitos intestinal e urinário fisiológicos. Apetite e sono preservados. Sem internações anteriores.

Portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diagnosticada há mais ou menos cinco anos. Em uso de hidroclorotiazida (25 mg/dia); propranolol (40 mg) TID e nifedipina (20 mg). Ex-tabagista (parou há 24 anos), antes fumava três maços/dia). Etilista social leve.

Ao exame físico apresentava-se consciente, orientado, hipocorado (+++/4), hidratado, anictérico, acianótico e afebril. MF diminuída em ambos hemitórax, sem RA. Frequência respiratória de 24 irpm. RCR em 2T; frequência cardíaca

de 96 bpm, pressão arterial de 125/80 mmHg.

Abdômen plano, normotenso, apresentando contrações voluntárias à palpação profunda. RHA presentes. Edema (+++/4), calor e rubor no MSD. Pulso radial palpável. Não foi palpado o pulso braquial, pois estava prejudicado pelo intenso edema. Limitação parcial dos movimentos do MSD. Empastamento na região supraclavicular direita. Hérnia inguinal bilateral, principalmente à direita.

O paciente foi internado com provável diagnóstico de trombose venosa profunda no MSD de etiologia a esclarecer.

Os exames laboratoriais demonstravam: hemácias = 4,20 / mm<sup>3</sup>, hemoglobina = 9,69 g/dL, hematócrito = 29,8%, VCM = 70,95 fl, global de leucócitos = 15.400 / mm<sup>3</sup>, plaquetas = 351.000 / mm<sup>3</sup>, uréia = 72 mg/dL, creatinina = 1,2 mg/dL, glicose = 184 mg/dL, sódio = 131, potássio = 3,7, atividade de protrombina = 77,1%, RNI = 1,24, PTTA = 54 seg.

*Duplex scan* venoso no MSD - sistema venoso profundo: as veias subclávia, axilar e braquial apresentavam processos trombóticos oclusivos recentes. Sistema venoso superficial: as veias cefálica e basilica não foram visibilizadas. O diagnóstico concluído foi trombose venosa profunda recente no membro superior direito.

Novo hemograma: hemácias = 2,30 / mm<sup>3</sup>, hemoglobina = 6,0 g/dL, hematócrito = 18%, VCM = 78,3 fl, HCM = 33,3 pg, RDW = 16 %, microcitose e anisocitose. Global de leucócitos = 20.000 (metamielócito = 1 %, bastonete = 15 %, segmentados = 60%, eosinófilos = 1%, basófilos = 0, linfócitos = 13%, monócitos = 10%), plaquetas = 230.000 / mm<sup>3</sup>, ferro sérico = 23 (VR = 35 – 150).

A radiografia de tórax evidenciou massa pulmonar à direita, linfadenomegalia mediastinal e supraclavicular direitos (Figura 1). Aumento do índice cárdio-torácico, vasos hilares proeminentes à direita, opacidades mistas no pulmão direito, acinares, confluentes, com broncograma aéreo de permeio, em forma de cunha com ápice, voltado para a região do hilo localizado em segmento posterior do lobo superior direito. Opacidades intersticiais nodulares difusas. Seio costofrênico à direita velado.

PAAF de nódulo supraclavicular direito: presença de frequentes hemácias, raros adipócitos e histiócitos. Havia ain-



Figura 1 - Massa pulmonar à direita, linfadenomegalia mediastinal e supraclavicular direitos.

da, raríssimas células de provável origem epitelial suspeitas. Foi sugerida nova PAAF.

Mielograma – punção: esterno, celularidade: 70%; série granulocítica: 71,2%; série eritrocítica: 16%, série linfoplasmocitária e monocítica: 9,6%; série megacariocítica: presente em número aumentado. Conclusão: série plasmática: 2,6%; reticular: 0,4%; blastos: 0,2%; medula óssea normocelular, sem atipias, eosinófilos 5%.

À broncoscopia com biópsia brônquica revelou a presença de lesão vegetante, pediculada, na parede lateral direita, localizada a cerca de 5 cm das pregas vocais. (colhidas biópsias). Na árvore brônquica à direita, presença de lesões vegetantes, pediculadas, que se iniciam no brônquio principal e se estendem até o brônquio intermediário. Realizou-se biópsia. Lesões endotraqueais e endobrônquicas a esclarecer – metástase de carcinoma brônquico? Após o resultado anatomopatológico, há indicação de ressecção endoscópica das lesões traqueais.

Biópsia brônquica: histologia compatível com adenocarcinoma pouco diferenciado, invasor em fragmentos de mucosa brônquica e traqueal.

O paciente foi admitido na Santa Casa com tratamento de anticoagulação (desde o Hospital de origem). Foi mantida a heparina (12 mL/hora na bomba de infusão), quando então, trocou-se por clexane (60 mg), a cada 12 horas por 12 dias. Iniciou-se administração de prednisona, obtendo melhora significativa dos sinais flogísticos no MSD, já no dia seguinte. Fez uso do corticóide por 25 dias, após redução da sua dose gradualmente. Administrou-se ceftriaxona (2 g), durante nove dias.

O paciente apresentou importante edema, agora localizado no membro superior esquerdo (MSE), acompanhado por dor local, hiperemia e limitação funcional, altamente sugestivo de TVP (Figura 2).

O *Duplex scan* do MSE confirmou a hipótese diagnóstica de nova TVP.

O paciente foi então submetido a diversos exames para investigação de possíveis áreas de metástases. Tomografia computadorizada (TC) de crânio que sugeriu metástase cerebral; TC de tórax: massa em lobo superior direito com base pleural. Imagens nodulares no pulmão direito e sub-



Figura 2 – Edema, calor e rubor no membro superior esquerdo.

pleurais bilaterais, podendo corresponder a lesões secundárias. Linfonodomegalias mediastinais. Pequeno derrame pleural à direita e TC de abdômen evidenciou pequeno derrame pleural à direita.

## DISCUSSÃO

A trombose venosa aguda pode ocorrer em veias do sistema superficial (trombose venosa superficial aguda) ou do sistema profundo (trombose venosa profunda aguda)<sup>3</sup>.

A trombose venosa superficial aguda, também denominada de flebite superficial, é um processo inflamatório das veias superficiais, que ocorre na maioria das vezes em veias varicosadas. Ela não provoca complicações embólicas, diferente da TVP que causa embolia pulmonar<sup>1-3,6</sup>.

O paciente referia presença de cordão doloroso, avermelhado, com aumento da temperatura, no local onde havia varizes ou veia dilatada. A dor é contínua, de forte a moderada intensidade, com sinais flogísticos no local. Pode haver edema associado na extremidade<sup>1,3</sup>.

O diagnóstico diferencial é linfangite superficial que na maioria das vezes, há febre com calafrios, devido à porta de entrada para a bactéria no pé, que frequentemente, apresenta micose. Outros possíveis diagnósticos diferenciais são: linfedema e celulite<sup>3,6</sup>.

O tratamento é clínico baseia-se no uso de anti-inflamatórios, analgésicos, repouso relativo e calor local<sup>3</sup>.

A TVP, por sua vez, caracteriza-se pela oclusão total ou parcial de uma ou mais veias do sistema venoso profundo por trombos<sup>2</sup>. Ocorre principalmente nos membros inferiores (veias da perna – 80%)<sup>2,3,6</sup>. É um distúrbio comum, que afeta mais mulheres do que homens. Sua incidência aumenta com a idade<sup>1</sup>. A sequela mais importante, em longo prazo, é a insuficiência venosa<sup>2,4</sup>. O paciente pode se apresentar assintomático (até 50%), o que dificulta o diagnóstico (deixa-se de fazê-lo em até 50% dos casos, principalmente em pacientes idosos, acamados, ou com imobilização ortopédica)<sup>1,3</sup>.

Vinte por cento dos pacientes com trombose venosa possuem câncer oculto. Um quarto destes é proveniente do pulmão. Neoplasias de pâncreas, próstata, mama e ovário também são comuns<sup>6</sup>.

A primeira manifestação de TVP pode ser a embolia pulmonar<sup>1</sup>. Os sinais e sintomas da TVP incluem: dor local em repouso ou durante o exercício, edema, sinal de flogose e aumento da temperatura. Ao exame, pode-se ter dor à palpação (dor a dorso-flexão do pé - sinal de Homans positivo). Seu principal diagnóstico é o cisto de Baker<sup>1,2,6</sup>.

O diagnóstico é feito com *duplex scan* venoso (altas sensibilidade e especificidade, ambas de 95%)<sup>2,6</sup>. O tratamento é constituído por medidas gerais para melhorar o retorno venoso (repouso relativo, com elevação do membro afetado), além de anticoagulação sistêmica precoce<sup>1,3</sup>.

A ocorrência de trombose faz pensar em doença de base que exige tratamento específico, como neoplasia, doença mielo-proliferativa, hemoglobinúria paroxística noturna, dentre outras<sup>3,6</sup>.

A trombose venosa profunda de membros superiores, diz

respeito à trombose das veias axilar e/ou subclávia. É estimada em 2% a 4% de todos os casos de trombose venosa, e sua incidência é de 11 casos para cada 100.000 admissões hospitalares<sup>4</sup>. Baseado em sua patogenia, classifica-se em primária e secundária<sup>7</sup>.

A primária é uma desordem rara (2:100.000 pessoas/ano) que é formada por síndrome de Paget-Schroetter, também conhecida como trombose de esforço ou síndrome da saída torácica e TVP nos membros superiores idiopática. Tal síndrome se associa a alguma doença de base ou a câncer oculto ou a algum fator desencadeante conhecido<sup>7</sup>.

Em estudo, um quarto dos pacientes com TVP nos membros superiores idiopática receberam diagnóstico de câncer (mais comumente câncer de pulmão ou linfoma) com um ano de seguimento. A maioria destes cânceres foi descoberta na 1ª semana de internação com trombose venosa<sup>7</sup>.

Pacientes jovens, saudáveis, com síndrome de Paget-Schroetter desenvolvem TVP nos membros superiores espontaneamente, comumente em seu braço dominante, após atividade extenuante, vigorosa, como, por exemplo: remo, luta e levantamento de peso. O esforço intenso leva à microtrauma na camada íntima do vaso e ativa a cascata de coagulação<sup>7</sup>. Trombose significativa deve ocorrer em lesões repetidas à parede da veia, especialmente se houver compressão mecânica (compressão da veia subclávia ocorre em atletas jovens com hipertrofia do músculo coracobraquial e do bíceps, além dos pacientes que trabalham em setores que exigem atividade muscular repetitiva)<sup>4,7</sup>.

A TVP dos membros superiores secundárias se desenvolve em pacientes com cateter venoso central, marcapasso, ou câncer e corresponde a maior parte dos casos de TVP<sup>4,7</sup>.

Conforme exposto no presente caso, o paciente afirmou ter feito um grande esforço, para então desenvolver, logo em seguida, edema significativo em seu membro superior direito.

O carcinoma broncogênico é responsável por 90% das neoplasias malignas de pulmão. Este se divide em carcinoma broncogênico de pequenas células e carcinoma broncogênico de não pequenas células, que inclui o epidermóide, o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células anaplásico<sup>2,6</sup>.

Sabe-se que quem fuma mais de 10 cigarros por dia, durante muitos anos, têm 10 vezes mais probabilidades de contrair câncer de pulmão. Aqueles que fumam mais de 20 cigarros por dia, a probabilidade aumenta para 20 vezes<sup>2,3,6</sup>.

O adenocarcinoma representa 35% a 40% dos pacientes com carcinoma broncogênico. Geralmente é de localização periférica. O carcinoma bronquíolo-alveolar é o subtipo de adenocarcinoma que corresponde a 2% dos casos. Os adenocarcinomas usualmente se apresentam como massas e nódulos periféricos<sup>1,6</sup>.

Os sinais e sintomas incluem: anorexia, perda de peso, astenia, presença de tosse em 55% a 88% dos pacientes. Sessenta por cento apresentam tosse ou alteração do padrão da tosse crônica; 6%-31% dos pacientes podem apresentar hemoptíase e 25% a 40% queixam-se de dor, às vezes não

específica no tórax, ou nas vértebras, nas costelas ou na pelve (decorrente de metástase). Secundária à invasão local, pode resultar em obstrução endobronquial com atelectasia, pneumonia, comprometimento do nervo laríngeo recorrente, síndrome da veia cava superior e síndrome de Horner<sup>1,6</sup>. A síndrome paraneoplásica mais comum no adenocarcinoma é a osteoartropatia hipertrófica. Esta se caracteriza por: baqueteamento digital, aumento e dor de tecidos moles de extremidades (periostite – reação periosteal de ossos longos – tíbia, fíbula, rádio, ulna, metacarpos, metatarsos) e sinovites de grandes articulações periféricas (punhos, cotovelos, tornozelos, joelhos) simétrica<sup>1,6</sup>.

O tratamento depende do seu estadiamento. O paciente em questão apresentava estadiamento IV: T 2 N 3 M 1; portanto, tumor inoperável, administrando-se apenas terapia paliativa. Iniciou-se radioterapia localregional<sup>1,3,6</sup>.

## CONCLUSÃO

A TVP de membros superiores possui morbidade considerável, uma vez que a embolia pulmonar está presente em até um terço dos pacientes<sup>7</sup>.

As principais complicações da TVP são: dor, edema persistentes, síndrome da veia cava superior, problemas ao acesso venoso, tromboflebite superficial, hipertensão venosa crônica, e sintomas recorrentes incapacitantes que ocorrem em 33% a 85% dos pacientes tratados apenas com anticoagulação e elevação do membro<sup>4,7</sup>.

O tratamento desta doença é estimado a 1 – 2,5 bilhões de dólares por ano, além de estar associada a sequelas por toda a vida. Daí, a importância em se diagnosticá-la precocemente e tratá-la o mais cedo possível<sup>6</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20ª Ed, Guanabara Koogan, 1997.
2. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. Rio Grande do Sul. Artmed Editora, 2004.
3. Prado FC, Ramos J, ValleJR. Atualização Terapêutica. São Paulo. Editora Artes Médicas, 2001.
4. Sevestre MA, Kalka C, Irwin WT, et al. Trombosis del sistema venoso axilo-subclavio. Síndrome de paget-schroetter. [http://www.hemodinamiadelsur.com.ar/journals/journal\\_007.asp](http://www.hemodinamiadelsur.com.ar/journals/journal_007.asp).
5. Silva W. Trombose venosa dos membros superiores. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jub/v4n4/v4n4a13.pdf>.
6. Tierney LM, Mcphee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment. Copyright, 2003.
7. Vijaysadan V, Zimmerman AM, Pajaro RP. Paget-schroetter syndrome in the young and active. <http://www.jabfm.org/cgi/content/full/18/4/314>.