

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

## Sumário

### EDITORIAL

87

**Classificação dos periódicos no Sistema QUALIS da CAPES – a mudança dos critérios é URGENTE!**  
*Classification of journals in the QUALIS System of CAPES – URGENT need of changing the criteria!*

### ARTIGOS ORIGINAIS

90

**Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio: da prevenção à morbimortalidade. Registro de mundo real**

*Atrial fibrillation in the postoperative period of coronary artery bypass grafting: from prevention to morbidity and mortality. Real world registry*  
Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Diego Jantsk Marques da Silva, Rogério Ferreira Silva, Enilton S. T. Egito, Luis Carlos Bento Souza, Adib Domingos Jatene, Leopoldo Soares Piegas

94

**Abortamento provocado e o uso de contraceptivos em adolescentes**

*Provoked abortion and the use of contraceptives by adolescents*  
José Humberto Belmino Chaves, Leo Pessini, Antônio Fernando de Sousa Bezerra, Rui Nunes

101

**Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência**

*Osteoarthritis: clinical and epidemiological assessment of elderly patients in institution of long-stay*  
Roberta Garcia De Rosis, Paulo Sérgio Massabki, Maisa Kairalla

109

**Análise do risco de acidente vascular encefálico em pacientes portadores de fibrilação atrial**

*Analysis of the stroke risk in patients with atrial fibrillation*  
Cláudio Pinho, Henrique Pott Júnior

114

**Prevalência e estudo neuropsicológico de transtornos cognitivos decorrentes de neuroinfecções em hospital de referência**

*Prevalence and neuropsychology study of cognition diseases in neuroinfections in a reference hospital*  
Cláudio Henrique Ribeiro Reimer, Leonardo Ferreira Caixeta, Liza Batista Siqueira, Paula Jardim Jácomo, Ingrid Dahas Ribeiro

119

**Adesão ao tratamento farmacológico de uso diário de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise**

*Adhesion of chronic renal hemodialysis patients to daily pharmacologic treatment*  
Fábio de Souza Terra, Ana Maria Duarte Dias Costa, Estevão Tavares de Figueiredo, Alline Moterani de Moraes, Marina Dias Costa, Rosane Dias Costa

125

**Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva**

*Prevalence of nosocomial infection in intensive care unit*  
Manuella da Cruz Padrão, Marina Laterça Monteiro, Natália Raye Maciel, Flávia Freitas Cunha Fazoli Viana, Nélio Artiles Freitas

129

**Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato hidroalcoólico da semente de girassol**

*Evaluation of the gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract of sunflower seeds*  
Juslene Aparecida Oliveira, Ana Maria Duarte Dias Costa, Fábio de Souza Terra, Marcelo Fabiano Gomes Borioli, Evelise Aline Soares<sup>5</sup>

### MÉDICINA DE URGÊNCIA

135

**Novas evidências em antitrombóticos na fibrilação atrial 2010**

*New evidences in antithrombotics for atrial fibrillation 2010*  
Uri Adrian Prynck Flato, Flavia Cunacia D'Eva, Elias Marcos Silva Flato, Joseane Silveira Vomer, Daniela Mirandola Ferreira, Hélio Penna Guimarães, Renato Delascio Lopes

### ARTIGOS DE REVISÃO

143

**Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos**

*Clinical trials (phase III) - profile of scientific publications. Bioethical aspects.*

Elvira Miranda, William Saad Hossne

148

**A dimensão bioética dos conflitos de interesses na relação entre médico e indústria farmacêutica**

*The bioethics dimension of the conflicting interests in the relation between physicians and pharmaceutical industry*  
José Marques Filho

154

**Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber?**

*Spirituality in clinical practice: what should the general practitioner know?*  
Giancarlo Lucchetti, Alessandra Lamas Granero, Rodrigo Modena Bassi, Rafael Latorraca, Salete Aparecida da Ponte Nacif

159

**Hiponatremia: conduta na emergência**

*Hypонатremia: management in the emergency*  
João Kleber de Almeida Gentile, Marcella Monique Castanho Barros Haddad, Juliana Alencar Simm, Milena Perez Moreira

### RELATOS DE CASOS

165

**Lipomatose simétrica benigna: doença de Madelung. Relato de caso**

*Benign symmetric lipomatosis: Madelung's disease. Case report*  
Caroline Cruz Barbosa, Marianna Tavares Fernandes Pires, Manuela Bo-leira Siero Guimarães, Rogério Cruz Figueira, Marcelo Souto Nacif, Omar Lupi

170

**Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: série de casos com diferentes evoluções**

*Systemic lupus erythematosus and pregnancy: cases series with different evolution*  
Ernesto Antonio Figueiró-Filho, Elaine Aparecida de Araújo Silva, Isabella Maria Rondon de Oliveira, Mirna Zandonnadi Maia, Roberta Christine Frete Miranda

177

**Síndrome hipereosinofílica idiopática. Relato de caso e revisão de literatura**

*The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Case report and literature review*  
Ivo Ronchi Júnior, Cecília Neves Vasconcelos Krebs, Joelma Pietrovicz, Vanessa Baldissera Nocera, Lucas Eduardo Pedri, Marcelo Morikuni Fouani, Gabriel Lima Lopes, Wesley Mychael Loidi de Santana, Christiane Akiyoshi, Cristiane Henriques

183

**Plasmocitoma solitário ósseo. Relato de caso**

*Solitary bone plasmocitoma. Case report*  
Iane Cardoso, Priscilla Secioso, Mauro Moreira<sup>3</sup>

## Classificação dos periódicos no Sistema QUALIS da CAPES – a mudança dos critérios é URGENTE!

*Classification of journals in the QUALIS System of CAPES – URGENT need of changing the criteria!*

A Associação Médica Brasileira (AMB) preocupada com o futuro das publicações científicas brasileiras, depois da divulgação dos novos critérios QUALIS da CAPES, organizou uma série de encontros em sua sede em São Paulo. Os Editores das principais revistas médicas do país, diretores da ABEC (Associação Brasileira de Editores Científicos) e os coordenadores das áreas de Medicina II e Medicina III da CAPES trocaram informações e, acima de tudo, elaboraram propostas para aprimorar o processo de avaliação dos periódicos científicos brasileiros pelo novo sistema QUALIS da CAPES. A produção científica classificada pelo QUALIS constituirá um dos itens principais da avaliação dos programas de pós-graduação no último triênio. Considerando que a principal fonte de artigos científicos para as revistas brasileiras são provenientes dos programas de pós-graduação vinculados à CAPES, era muito importante afinar o discurso e garantir uma linguagem comum para todas as partes envolvidas. Do lado dos Editores há receio de que os novos critérios da CAPES possam criar uma subclasse de periódicos baseado exclusivamente no Fator de Impacto ISI. O critério anterior indicava, como ponto de corte, fator de impacto igual a 1. Recentemente, algumas revistas brasileiras conseguiram, com enormes esforços, atingir este patamar. Entretanto, os novos critérios além de considerarem apenas o fator de impacto, estabeleceram pontos de corte bem mais elevados. Adotando-se esta medida, as revistas brasileiras passariam a ser preteridas pelos orientadores e alunos de pós-graduação – os grandes produtores da ciência brasileira - criando-se assim um círculo vicioso ao qual seria difícil a sobrevivência dos nossos periódicos. Pelo lado da CAPES, falou o Professor João Pereira Leite, que além de coordenador da área de Medicina II, é também o atual representante da área de saúde no CTC - Conselho Técnico Científico - órgão máximo da CAPES. Este, durante uma de nossas reuniões, fez detalhada explanação sobre os critérios adotados nos triênios anteriores e o impacto dos mesmos so-

bre os Programas de pós-graduação do Brasil. Explicou ainda que, frente à evidente melhoria do nível dos programas era preciso elevar o ponto de corte ou de separação para melhor discriminá-los e estratificá-los qualitativamente. A partir dos dados provenientes dos programas - colhidos pelo sistema coleta CAPES - foi observado que muitos tinham mais de 50% - alguns mais de 80% - de sua produção científica publicada em periódicos dos estratos mais elevados. A CAPES por sua vez decidiu pela criação de um número maior de estratos para poder reclassificar os periódicos. Foi proposta uma escala decrescente segundo o valor do fator de impacto: A1, A2, B1, B2, B3, B4, B5 e C. Além disso, criou um fator de equivalência segundo o qual, a soma de publicações em revistas de estratos inferiores seria equivalente a um número menor de publicações dos estratos superiores. Assim, por exemplo, para uma determinada área, 2 artigos B1 equivaleriam a 1,2 artigo A1; 1 artigo B1 + 1 artigo A2 equivaleriam a 1,4 artigo A1; 3 artigos B2 equivalem a 1,2 A1. Segundo o professor João Leite “*Essa equivalência beneficiaria as revistas com diferentes níveis de qualificação*”. O professor Leite informou ainda que a nova classificação foi elaborada com base na mediana do fator de impacto das revistas, obtidas junto ao *Journal Citation Reports (JCR)* e calculados anualmente pelo *ISI Web of Knowledge*. Para o cálculo da mediana foi elaborada uma lista das revistas em que cada área da CAPES publica. De posse desta lista, bem como dos respectivos fatores de impacto, foi calculada a mediana para cada área e construída a nova estratificação que varia entre A1, A2, B1 até B5 e C.

Os Editores contrargumentaram o professor Leite lembrando que a característica trienal do processo de avaliação CAPES conferiria um relativo descompasso para a reclassificação dos periódicos, a saber: várias revistas brasileiras terão seu fator de impacto aumentado ou publicado pela primeira vez ao longo de 2010, em especial as que acabaram de entrar para o ISI. Além disso, teriam que esperar três anos para mudar de categoria dentro do novo QUALIS! Outro questionamento dos Editores diz respeito à escolha do fator de impacto publicado pelo *Journal Citation Reports (JCR)* como ÚNICO e universal índice para aferição da qualidade dos periódicos. É grande o desvio padrão dos valores dos fatores de impacto das revistas. Certamente por isso a CAPES utilizou a mediana destes índices para analisar o comportamento da produção dos Programas de pós-graduação. De fato, segundo este critério, algumas especialidades médicas

---

**Correspondência:** Bruno Caramelli  
Rua São Carlos do Pinhal, 324 - Bela Vista - 01333-903 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: ramb@amb.org.br

como as cirúrgicas, têm suas melhores revistas com fator de impacto mais baixo, o que poderia implicar num viés que lhes seria extremamente desfavorável.

Os dois lados concordaram que a valorização dos periódicos brasileiros é importante para o crescimento e desenvolvimento científico nacional. Para garantir e estimular este círculo virtuoso é preciso, entre outros, estimular e fomentar a citação de artigos de autores nacionais, intensificar os esforços de Editores, revisores e autores dos periódicos para aumentar a qualidade dos artigos e, por outro lado, obter maior apoio dos órgãos governamentais, principalmente da CAPES e do CNPq, no que diz respeito, respectivamente, a administração de recursos financeiros e a estratificação qualitativa.

Os resultados destas discussões foram apresentados em diversos encontros de Editores, coordenadores de Programas de pós-graduação e pesquisadores sendo complementados por novas sugestões. Que estas idéias, abaixo descritas, sirvam de conclusão para este editorial e que representem, ao mesmo tempo, uma ferramenta importante para a mudança dos critérios de classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES por parte dos organismos responsáveis. As propostas são as seguintes:

- *A análise qualitativa dos periódicos brasileiros deve ser reavaliada e não envolver somente o Fator de Impacto publicado pelo Journal Citation Reports (JCR);*
- *Devem ser consideradas e respeitadas as particularidades de cada área de interesse ou de cada especialidade;*
- *O parque editorial brasileiro, diferente do restante do mundo que é mantido basicamente pela iniciativa privada, é mantido à custa de Universidades públicas e privadas e associações científicas de classe;*
- *Os periódicos brasileiros necessitam de maior apoio e incentivo, que poderão vir na forma de: Bolsa para Editores, apoio financeiro à publicação, maior visibilidade para os periódicos*

*nacionais no exterior, critérios mais objetivos e abrangentes para classificação qualitativa, e apoio diferenciado e correspondente ao desempenho de cada revista;*

- *Apoio à internacionalização dos periódicos científicos por meio de suporte para profissionalização do processo editorial e divulgação das revistas em outros países;*
- *Atualização contínua da classificação dos periódicos junto ao novo QUALIS sem precisar esperar pelo prazo da avaliação trienal;*
- *Participação de representantes de classe (ABEC, AMB, entre outros) no processo decisório junto ao sistema QUALIS da CAPES;*
- *Estímulo vigoroso à citação diretamente na fonte que são os programas de pós-graduação (por exemplo, determinando que Programas de PG notas 6 e 7, além de deverem obrigatoriamente ter uma porcentagem de publicações em revista de alto impacto, devam ter também cotas percentuais de publicações em periódicos nacionais. Com isto estarão contemplados os dois extremos da produção científica pois os jovens e futuros pesquisadores iniciam sua carreira publicando em periódicos nacionais sob orientação de pesquisadores experientes.*

Por fim, para corroborar todas estas ações e preocupada com o desenrolar das repercussões do novo QUALIS da CAPES e outras avaliações de periódicos, a ABEC (Associação Brasileira dos Editores Científicos) dedicou em seu último Encontro Nacional de Editores Científicos, realizado em novembro de 2009, três dias ao Fórum de áreas. Neste, representantes da CAPES e Editores de todas as áreas do conhecimento científico discutiram longamente o assunto e ao final propuseram as **Diretrizes do Fórum de Áreas do XII Encontro Nacional dos Editores Científicos – 2009**, que será oportunamente enviado a todas as agências brasileiras de fomento, e que deverá ocorrer periodicamente, pois, o processo é contínuo.

Assinam este Editorial:

Adagmar Andriolo  
Aécio Flávio Meireles Souza  
Alberto Queiroz Farias  
Alfredo José Afonso Barbosa  
Antonio Spina França Netto  
Arnaldo José Hernandez  
Aroldo F. Camargos  
Benedito Barraviera  
Bogdana Victoria Kadunc  
Bruno Caramelli  
Carlos Eduardo Aguilera Campos  
Carlos Brites

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial  
Revista GED  
Revista Arquivos de Gastroenterologia  
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial  
Revista ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA  
Revista Brasileira de Medicina do Esporte  
Revista Femina  
Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases  
Surgical & Cosmetic Dermatology da Soc. Brasileira de Dermatologia  
Revista da Associação Médica Brasileira  
Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade  
Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dejair Caitano do Nascimento	Hansenologia Internationalis
Domingo M. Braile	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Dov Charles Goldenberg	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica
Edmund Chada Baracat	Revista da Associação Médica Brasileira
Edna T Kimura	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia
Edson Marchiori	Revista Radiologia Brasileira
Eduardo de Paula Vieira	Revista Brasileira de Coloproctologia
Eros Antônio de Almeida	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Geraldo Pereira Jotz	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço
Gilberto Camanho	Revista Brasileira de Ortopedia
Gilberto Friedman	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
Giovanni Guido Cerri	Radiologia Brasileira
Ivomar Gomes Duarte	Revista de Administração em Saúde
Izelda Maria Carvalho Costa	Anais Brasileiros de Dermatologia
João Ferreira de Mello Júnior	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Joel Faintuch	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
José Antônio Baddini Martinez	Jornal Brasileiro de Pneumologia
José Antonio Livramento	Revista Arquivos de Neuropsiquiatria
José Eduardo Ferreira Manso	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Luiz Gomes do Amaral	Revista da Associação Médica Brasileira
Linamara Rizzo Battistella	Revista Acta Fisiátrica
Luís dos Ramos Machado	Revista Arquivos de Neuropsiquiatria
Luiz Felipe P. Moreira	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Luiz Henrique Gebrim	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Madeira	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Riberto	Revista Acta Fisiátrica
Marcus Bastos	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Mário Cícero Falcão	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
Mario J. da Conceição	Revista da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Mauricio Rocha e Silva	Revista Clinics
Milton Artur Ruiz	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Milton K. Shibata	Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia
Mittermayer Barreto Santiago	Revista Brasileira de Reumatologia
Nelson Adami Andreollo	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Oswaldo Malafaia	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Regina Helena Garcia Martins	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Renato Soibelman Procyanoy	Jornal de Pediatria
Ricardo Baroudi	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica
Ricardo Fuller	Revista Brasileira de Reumatologia
Ricardo Guilherme Viebig	Arquivos de Gastroenterologia
Ricardo Nitrini	Dementia & Neuropsychologia
Rita Cristina Mainieri R. de Moura	Revista da Associação Brasileira de Medicina de Tráfego
Rogério Dedivitis	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço
Ronaldo Damião	Urologia Contemporânea
Sergio Lianza	Revista Medicina de Reabilitação
Sigmar de Mello Rode	Brazilian Oral Research
Winston Bonetti Yoshida	Jornal Vascular Brasileiro
Zuher Handar	Revista Brasileira de Medicina do Trabalho

# Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio: da prevenção à morbimortalidade. Registro de mundo real\*

*Atrial fibrillation in the postoperative period of coronary artery bypass grafting: from prevention to morbidity and mortality. Real world registry*

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira<sup>1,2</sup>, Diego Jantsk Marques da Silva<sup>1</sup>, Rogério Ferreira Silva<sup>1</sup>, Enilton S. T. Egito<sup>1</sup>, Luis Carlos Bento Souza<sup>1,3</sup>, Adib Domingos Jatene<sup>1,3</sup>, Leopoldo Soares Piegas<sup>1,3</sup>

\*Recebido do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio (ASS), São Paulo, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A prevalência de fibrilação atrial (FA) no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) varia de 20% a 40%. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de FA sintomática após CRM e descrever o perfil clínico e a evolução hospitalar dos pacientes com essa arritmia.

**MÉTODO:** Estudo de *coorte*, longitudinal, observacional, retrospectivo, descritivo realizado a partir de informações de um registro de mundo real de 5.330 pacientes, submetidos à CRM eletiva no período de janeiro de 1995 a abril de 2009. Avaliaram-se a prevalência de FA sintomática no pós-operatório de CRM, o perfil clínico e a evolução hospitalar dos pacientes.

**RESULTADOS:** A prevalência de FA sintomática no pós-operatório foi 6,3% (493), sendo 78% do sexo masculino, e 22% do sexo feminino. A idade média foi 68 ± 9 anos. As principais comorbidades pré-operatórias foram: hipertensão arterial sistêmica (76%), dislipidemia (51%), infarto do miocárdio prévio (40%), tabagismo (35%), diabetes *mellitus* (32%), CRM prévia (18%), intervenção coronariana percutânea prévia (12%). As principais complicações hos-

pitalares observadas foram: insuficiência cardíaca (13%), ventilação mecânica prolongada (12%), insuficiência renal aguda (11%), acidente vascular encefálico (9,3%), infarto agudo do miocárdio (5,5%), sangramento aumentado (4%). O tempo de permanência na unidade de terapia intensiva foi 16 ± 15 dias e a mortalidade hospitalar de 6%.

**CONCLUSÃO:** Na população estudada a prevalência de FA foi menor do que a referida classicamente na literatura. Os pacientes com FA eram idosos, a maioria do sexo masculino, hipertensos e dislipidêmicos. A mortalidade hospitalar foi elevada, sugerindo ser esse um subgrupo de maior risco.

**Descritores:** cirurgia de revascularização do miocárdio, fibrilação atrial.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The prevalence of atrial fibrillation (AF) in postoperative period of coronary artery bypass graft (CABG) ranges between 20% and 40%. AF increases morbidity and mortality after CABG. This objective of study to evaluate the prevalence of symptomatic AF in postoperative period of CABG, and describe the demographic data, morbidity and mortality of patients who presented this type of arrhythmia.

**METHOD:** This is observational cohort study, which was made from information of our institutional registry of AF after CABG. This registry have enrolled 5,330 patients underwent CABG between January 1995 and April 2009. We evaluate the in-hospital prevalence of symptomatic AF, demographic data, morbidity and mortality of the patients.

**RESULTS:** The in-hospital prevalence of symptomatic atrial fibrillation was 6.3% (493 patients). There were more men (78%) than women (22%) and the mean age was 68 ± 9 years. The analysis of demographic data showed: high blood pressure (76%), dyslipidemia (51%), previous myocardium infarction (40%), smoking (35%), diabetes mellitus (32%), previous CABG (18%), previous percutaneous coronary intervention (12%). The most common adverse events were: heart failure (13%), prolonged mechani-

1. Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil

2. Hospital São Paulo. SPDM. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

3. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo. SP, Brasil

Apresentado em 08 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 30 de março de 2010

Conflito de Interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dr. Dinaldo Cavalcante de Oliveira  
Rua Abílio Soares, 625/64 A – Paraíso  
04005-002 São Paulo, SP.  
E-mail: dinaldo@cardiol.br

cal ventilation (12%), acute renal failure (11%), stroke (9.3%), acute myocardial infarction (5.5%), and increased bleeding (4%). The mean time at intensive care unit was 16 ± 15 days. The inhospital mortality was 6%.

**CONCLUSION:** The prevalence of atrial fibrillation in-hospital period of CABG was low and less than the classical data of literature. Patients who presented AF were male, older, with systemic arterial hypertension and dyslipidemia.

**Keywords:** Atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting.

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada pela ativação atrial descoordenada com consequente deterioração da função atrial<sup>1</sup>.

A FA no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) tem incidência estimada em 20% a 40% e acredita-se que ocorra mais frequentemente entre o segundo e quinto dia após a cirurgia<sup>1-4</sup>.

Essa arritmia no pós-operatório não possui etiologia bem definida, sendo sugeridos mecanismos multifatoriais, incluindo estresse oxidativo, inflamação, fibrose atrial, produção excessiva de catecolaminas, mudanças no tônus autonômico e na expressão das conexinas. Essas alterações resultam em aumento da dispersão da refratariedade atrial bem como da formação de um substrato pró-arritmico<sup>5</sup>.

A presença da FA no pós-operatório está associada ao aumento de duas vezes da morbidade e da mortalidade cardiovasculares<sup>5</sup>. Acidente vascular encefálico (AVE), hipotensão arterial, edema agudo de pulmão (EAP), maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e custos adicionais estimados em 10.000 dólares, são complicações diretamente associadas à FA<sup>4</sup>. A mortalidade em curto prazo (4,7% *versus* 2,1%) e em longo prazo também foi maior nos pacientes que desenvolveram FA<sup>3,4</sup>.

São conhecidos fatores pré, intra e pós-operatórios que são preditores dessa arritmia e a sua identificação permite adoção de estratégias que visam diminuir a ocorrência de FA após CRM<sup>6</sup>. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a prevalência de FA sintomática numa população de brasileiros submetidos à CRM, enquanto os objetivos secundários foram descrever o perfil clínico e a morbimortalidade dos pacientes que desenvolveram tal arritmia após a cirurgia.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio (Processo nº 065/08), realizou-se este estudo de *coorte*, longitudinal, observacional, retrospectivo, descritivo realizado a partir da análise de informações de um registro de mundo real de 5.330 pacientes que foram submetidos à CRM eletiva no período de janeiro de 1995 a abril de 2009.

Foram identificados 493 pacientes que apresentaram FA sintomática, registradas em eletrocardiograma de 12 derivações, na fase hospitalar do período pós-operatório. Através da consulta aos dados do registro foram avaliadas as informações sobre o perfil clínico e a evolução hospitalar desses pacientes.

Avaliou-se a distribuição das seguintes variáveis: idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), tabagismo, dislipidemia, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, revascularização miocárdica prévia (cirúrgica ou percutânea), doença renal crônica (DRC), doença arterial periférica (DAP), doença arterial carotídea (DAC) (estenose > 50%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), comprometimento da contratilidade do miocárdio (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%) e uso de betabloqueadores no pré-operatório.

A mortalidade e a morbidade hospitalar foram avaliadas, sendo descritas as mais frequentes.

## RESULTADOS

A prevalência de FA sintomática foi de 6,3% (493/5.330 pacientes). A idade média foi 68 ± 9 anos e essa arritmia foi mais comum no sexo masculino (78%) do que no feminino (22%). Quanto às demais características do perfil clínico, observou-se que houve alta prevalência de HAS, dislipidemia e IAM progressivo (Tabelas 1 e 2). Medidas de profilaxia da FA foram iniciadas na fase pré-operatória.

Tabela 1 – Perfil clínico dos pacientes

Variáveis	Pacientes (n = 493)
Idade (Média ± DP)	68 ± 9
Sexo masculino (%)	78
HAS (%)	76
Dislipidemia (%)	51
Infarto do miocárdio prévio (%)	40
Tabagismo (%)	35
Diabetes mellitus (%)	32
CRM prévia (%)	18
ICP prévia (%)	12

HAS = hipertensão arterial sistêmica; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea.

Tabela 2 – Variável do perfil clínico dos pacientes

Variáveis	Pacientes (n = 493)
FEVE < 50% (%)	10
DRC (%)	6
AVE (%)	3
DAP (%)	3
EAC > 50% (%)	3
DPOC (%)	0,6

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DRC = doença renal crônica; AVE = acidente vascular encefálico; DAP = doença arterial periférica; EAC = estenose de artéria carótida; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

Mais da metade (52%) dos pacientes com essa arritmia no pós-operatório, estavam em uso de betabloqueadores.

A avaliação da evolução hospitalar revelou que o tempo de permanência na UTI foi de  $16 \pm 15$  dias e a mortalidade hospitalar de 6%.

Quanto à morbidade dos pacientes a insuficiência cardíaca ocorreu em 13%, ventilação mecânica invasiva prolongada (> 48 horas) 12%, insuficiência renal aguda (11%), acidente vascular encefálico (9,3%), infarto agudo do miocárdio (5,5%) e sangramento aumentado (4%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Complicações hospitalares

Variáveis	Pacientes (n = 493)
IC (%)	13
VMIP (%)	12
IRA (%)	11
AVE (%)	9,3
IAM pós-operatório (%)	5,5
Sangramento aumentado (%)	4
Óbitos (%)	6

IC = insuficiência cardíaca; VMIP = ventilação mecânica invasiva prolongada (> 48h); IRA = insuficiência renal aguda; AVE = acidente vascular encefálico; IAM = infarto agudo do miocárdio; Sangramento aumentado: sangramento que foi tratado com transfusão de hemoderivados

## DISCUSSÃO

A prevalência de FA no pós-operatório foi menor do que a referida pela literatura<sup>7</sup>. A evolução nas medidas pré, intra e pós-operatórias para prevenção da FA após CRM possivelmente contribuíram para a sua baixa prevalência. Saliente-se ainda que essa seja a prevalência de FA sintomática, o que não é descrita sistematicamente por estudos anteriores<sup>7</sup> e que também esse seja um fator que justifique a prevalência encontrada.

Classicamente a FA que ocorre após a CRM era considerada um evento transitório, com prognóstico benigno. Entretanto, vários estudos têm demonstrado que essa entidade está associada ao aumento significativo da morbidade e da mortalidade em curtos e longos prazos<sup>5,8,9</sup>.

O reconhecimento dos fatores de risco para a ocorrência de FA pós-operatória é de fundamental importância para a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas, com o objetivo de diminuir a prevalência e as complicações associadas à esta arritmia<sup>5,10-14</sup>.

Uma avaliação rigorosa do perfil clínico dos pacientes permite identificar fatores pré-operatórios e a estimativa de probabilidade dela ocorrer no pós-operatório. Destacam-se como fatores de risco pré-operatórios: idade, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, história prévia de FA e insuficiência cardíaca<sup>6,15</sup>.

A idade avançada, o predomínio do sexo masculino, altas taxas de HAS, presença relevante de antecedente de DAC,

DM e tabagismo caracterizaram o perfil clínico dos pacientes com FA no período pós-operatório da CRM.

Neste estudo a idade média dos pacientes foi acima de 65 anos (predomínio de idosos). A idade do paciente submetido à CRM representa um importante fator de risco para FA, pois para cada década passada o risco da arritmia dobra. Portanto especial atenção às medidas profiláticas é necessária quando se opera pacientes idosos.

Quando se observa o perfil clínico destes pacientes, a maioria era homens, com idade avançada e HAS, reconhece-se a presença de três importantes fatores de risco pré-operatórios para FA. Baseado nestes dados observacionais acredita-se que a estratégia de prevenção deva ser múltipla, ou seja, mais de uma medida preventiva deve ser adotada.

A doença isquêmica cardíaca pode determinar cicatrizes e/ou alterações eletrofisiológicas do coração, que podem contribuir para surgimento de arritmias, dentre essas a FA<sup>16,17</sup>. O tabagismo e o DM estão associados a uma série de modificações da fisiologia normal do sistema cardiovascular, tais como disfunção endotelial, alteração do tônus do sistema nervoso autônomo, estado pró-coagulante, etc. No contexto do estresse cirúrgico da CRM é possível que os fatores descritos, adicionados aos do procedimento tenham participação da gênese da FA<sup>18</sup>.

Banach e col. realizaram metanálise envolvendo 9 estudos e 28.786 pacientes e identificaram os seguintes fatores de risco como fortemente associados às maiores taxas de FA: idade avançada, história de FA prévia, DPOC, cirurgia valvar associada, descontinuação de betabloqueadores ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) no pós-operatório. Outros fatores também estiveram associados à maior prevalência: HAS, insuficiência cardíaca congestiva, estenose importante de coronária esquerda prévia à CRM, coexistência de outras comorbidades pré-operatórias como doença vascular periférica, insuficiência renal e doença neurológica<sup>3</sup>.

Reconhecidamente as seguintes medidas no período pré-operatório são capazes de reduzir a ocorrência de FA: administração de betabloqueadores, utilização de amiodarona, estimulação atrial e magnésio<sup>19</sup>.

No presente estudo a mortalidade hospitalar dos pacientes com FA após CRM foi maior do que a mortalidade esperada para tal tipo de cirurgia eletiva. Esse achado observacional é concordante com outros estudos os quais tem atribuído à FA um incremento de risco para os pacientes tanto em curto quanto em longo prazo<sup>20,21</sup>.

Acidente vascular encefálico, hipotensão, edema agudo de pulmão, maior tempo de permanência em UTI e custos adicionais são outros aspectos negativos diretamente associados à FA<sup>4</sup>.

Acredita-se que a validação de certas informações obtidas a partir de populações diferentes do presente estudo, apresenta um alvo da Cardiologia Brasileira. Nesse sentido

a proposta desse estudo observacional e descritivo foi revelar informações da prevalência, do perfil clínico e evolução hospitalar dos pacientes, e dessa forma gerar hipóteses para investigações futuras.

As principais limitações do estudo são: ter sido realizado em único centro, por ter sido retrospectivo é possível ter-se vieses, principalmente de seleção e informação.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitiram identificar a prevalência de FA numa população submetida à CRM em instituição Brasileira. A avaliação do perfil clínico evidenciou a presença significativa de variáveis descritas pela literatura como preditores de FA no pós-operatório.

As taxas de complicações importantes, o tempo de permanência na UTI e a mortalidade na população estudada sugerem que esses pacientes podem representar um subgrupo de risco elevado. Portanto estratégias de profilaxia e prevenção de FA no pós-operatório devem ser estimuladas na tentativa de diminuir a sua ocorrência e prevenir suas complicações.

## REFERÊNCIAS

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114(7):e257-e354.
2. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, et al. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur Cardiothorac Surg* 2006;30(6):852-72.
3. Banach M, Misztal M, Goch A, et al. Predictors of atrial fibrillation in patients following isolated surgical revascularization. A metaanalysis of 9 studies with 28786 patients. *Arch Med Sci* 2007;3(3):229-39.
4. Filardo G, Hamilton C, Hebel RF Jr, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery and long-term survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(3):164-9.
5. Oliveira DC, Ferro CR, Oliveira JB, et al. Postoperative atrial fibrillation following coronary bypass graft: clinical factors associated with in-hospital death. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(1):16-21.
6. Budeus M, Hennersdorf M, Perings S, et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* 2006;27(13):1584-91.
7. Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am J Cardiol* 1996;78(8A):27-34.
8. Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003;37(6):309-15.
9. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, et al. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7(2):136-9.
10. Shepherd J, Jones J, Frampton GK, et al. Intravenous magnesium sulfate and sotalol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(28):iii-iv, ix-95.
11. Sobczyk D, Sadowski J, Sniezek-Maciejewska M. Causes of atrial fibrillation early after coronary bypass grafting. *Przegl Lek* 2005;62(3):141-7.
12. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
13. Wu ZK, Livainen T, Pehkonen E, et al. Fibrillation in patients subjected to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(5):1477-82.
14. Magee MJ, Herbert MA, Dewey TM, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: development of a predictive risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2007;83(5):1707-12.
15. Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, et al. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur Heart J* 1991;12(10):1107-11.
16. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, et al. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res* 2006;135(1):68-75.
17. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1061-73.
18. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3):539-49.
19. Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1):59-63.
20. Kim MH, Deeb GM, Morady F, et al. Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (The Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery study [PACS(2)]). *Am J Cardiol* 2001;87(7):881-5.
21. Creswell LL, Damiano RJ Jr. Postoperative atrial fibrillation: an old problem crying for new solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):638-41.

# Abortamento provocado e o uso de contraceptivos em adolescentes\*

## *Provoked abortion and the use of contraceptives by adolescents*

José Humberto Belmino Chaves<sup>1</sup>, Leo Pessini<sup>2</sup>, Antônio Fernando de Sousa Bezerra<sup>3</sup>, Rui Nunes<sup>4</sup>

\*Recebido do Programa Doutoral em Bioética pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal e Conselho Federal de Medicina, Brasília, DF.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A adolescência favorece as vivências da sexualidade. Com o uso incorreto dos métodos anticoncepcionais, resultando em gravidez não planejada e desfecho no abortamento provocado. Esse estudo objetivou descrever aspectos do comportamento sexual e reprodutivo e analisar o tipo de abortamento.

**MÉTODO:** Aplicou-se um método descritivo por meio de questionário estruturado no atendimento a 201 adolescentes com abortamento incompleto submetidas à curetagem uterina, em hospital do Sistema Único de Saúde (SUS), em Maceió, AL, entre março de 2008 a abril de 2009.

**RESULTADOS:** O desfecho da gravidez, quanto ao tipo de abortamento 1,99% abortamento espontâneo e 98,01% abortamento provocado, dados obtido através da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Destes, 81,59% são certamente provocados, 9,95%, provavelmente provocado; 6,47% são possivelmente provocados. Entre as adolescentes que assumiram a indução do aborto, 127 (77,44%) referiram o uso do misoprostol. O perfil com risco para provocarem o aborto, idade acima de 16 anos; com

parceiro estável; multas; não usavam preservativos nas relações sexuais; média de idade de início de atividade sexual de 15 anos, não planejaram a gestação; desejavam a gravidez; primigestas; idade gestacional menor que 15 semanas.

**CONCLUSÃO:** Recomenda-se maior investimento público na assistência ao uso de métodos contraceptivos entre os adolescentes respeitando seus direitos sexuais e reprodutivos, contribuindo assim, para a diminuição da incidência do abortamento, haja vista que as adolescentes estão engravidando e buscando o aborto como solução para gravidez não planejada.

**Descritores:** Abortamento, Aborto Provocado, Adolescente, Epidemiologia, Saúde Reprodutiva.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Adolescence favours the coexistence of sexuality. The incorrect use of contraceptive methods results in unplanned pregnancy which leads towards provoked abortion. The very objective of this study is to describe sexual and reproductive behaviour aspects as well as to analyse the type of abortion in question.

**METHOD:** A descriptive method carried out through interviews by means of a questionnaire was applied and it was duly structured for the data gathering from 201 adolescents facing incomplete abortion subjected to uterine curettage in hospitals which are part of the Stately Run Health Programme, in Maceió, Alagoas, Brazil, between the months of March 2008 and April 2009.

**RESULTS:** The pregnancy data regarding the type of abortion reached the following numbers: 1.99% of spontaneous abortion and 98.01% of provoked abortion and the data was obtained through classified information from the World Health Organization. From the above cited data, 81.59% were certainly provoked; 9.95% were probably provoked; 6.47% were possibly provoked. Amongst the adolescents whom actually admitted the induction to abortion, 127 (77.44%) referred to and reported the use of misoprostol. The profiled adolescents running the risk of provoking abortion is aged above 15 years old; with a stable partner; they are nullatous; they did not use contraceptive methods during the sexual relationships; the average age

1. Doutorando em Bioética, Universidade do Porto. Porto, Portugal

2. Professor Doutor do Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

3. Professor Doutor da Universidade Federal de Alagoas e da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

4. Professor Catedrático de Bioética da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto, Portugal

Apresentado em 20 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 17 de março de 2010

Endereço para correspondência:

José Humberto Belmino Chaves

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina

Campus A.C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, s/n,

Tabuleiro do Martins

57072-970 Maceió, AL.

E-mail: jhbchaves@uol.com.br

for the beginning of their sexual activities was 15 years old; they did not plan gestation, but wished for pregnancy; they were first time pregnant females; with a gestational age below 15 weeks.

**CONCLUSION:** It is hereby recommended a higher and major public investment in assistance programmes concerning the use of contraceptive methods amongst adolescents duly respecting their sexual and reproductive rights thus contributing towards the reduction of abortion incidence, considering the fact that the said adolescents are becoming pregnant and looking for abortion as a solution for their unplanned pregnancy.

**Keywords:** Abortion, Adolescent, Epidemiology, Provoked abortion, Reproductive Health.

## INTRODUÇÃO

Definida como o período etário compreendido entre 10 e 19 anos completo, a adolescência é uma fase do desenvolvimento que marca a passagem da infância à vida adulta, desta forma a gravidez na adolescência parece está associada a uma gama heterogênea de fatores, entre esses a idade da mulher, a situação conjugal e o contexto social. Estes fatores assemelham-se quando comparados ao perfil das adolescentes que interrompem a gestação<sup>1</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo “aborto provocado” refere-se à interrupção da gravidez pelo uso de fármacos ou intervenção cirúrgica, após a implantação e antes que o conceito tenha se tornado viável<sup>2</sup>. O aborto provocado e a disponibilidade de métodos contraceptivos, particularmente nas adolescentes, ganham maior relevância nas pesquisas, aspectos como pouca informação, e a utilização de forma irregular ou incorreta favorecendo uma gravidez não desejada, resultando assim frequentemente na auto-indução do aborto ou a se submeterem a abortos clandestinos<sup>3</sup>.

Estima-se que todos os anos, 80 milhões de mulheres no mundo têm uma gravidez não desejada e 60% são abortadas<sup>4</sup>.

No Brasil calcula-se que 31% das gestações reconhecidas terminam em aborto, proporcionando nas últimas décadas, ao aborto provocado ser tratado como um problema social, levando a um conjunto de ações de políticas públicas voltadas para seu controle, desde que 20% a 50% das mulheres acabam internadas em virtude de suas complicações<sup>5</sup>.

Há que se considerar que estas consequências sobrecarregam e oneram os serviços de saúde, podendo o gasto com internações por suas complicações chegar a 50% de todo o valor consumido com internações obstétricas<sup>3</sup>.

Entretanto, há indícios de que as taxas de morbidade e internação têm diminuído nas últimas décadas<sup>4</sup>.

Autores<sup>3</sup> têm feito referência ao uso do misoprostol como substituindo métodos inseguros mais invasivos, provavelmente tem contribuído para a redução das complicações.

Por sua ilegalidade no Brasil, os dados estatísticos sobre aborto provocado são obtidos através de procedimentos hospitalares<sup>6</sup>.

A legislação em vigor sobre o aborto é a que está contida no Código Penal de 1940<sup>7</sup>, em seu art. 128, no qual está previsto que “não se pune o aborto praticado por médico” em duas situações: “se não há outro meio para salvar a vida da gestante” ou “se a gestação resultou de estupro e o aborto é precedido de consentimento da gestante ou de seu representante legal.” Por esse motivo, deduz-se que, possivelmente, as mulheres que provocaram o aborto preferam omiti-lo<sup>8</sup>.

Embora a contracepção seja uma das ações previstas nas políticas de saúde desde a década de 1980, consta como direito na Constituição Brasileira desde 1988, mas a sua implementação não assegura a efetividade de suas ações<sup>9</sup>. Entretanto para evitar uma gravidez após relações sexuais desprotegidas, o Conselho Federal de Medicina reconhece a eficácia da contracepção de emergência, a despeito da sua pequena divulgação e prescrição nos serviços de saúde<sup>5</sup>.

Sendo assim, a contracepção não representa estratégia profilática para o aborto, uma vez que a sua causa pode ser a dificuldade de acesso ou de adequação aos métodos existentes e disponíveis<sup>10</sup>. Estudos<sup>3,4</sup> chamam a atenção para o fato de que a disponibilidade de métodos contraceptivos não é fator suficiente para erradicar o aborto provocado.

O objetivo deste estudo foi descrever aspectos do comportamento sexual e reprodutivo das adolescentes grávidas, visto sob três determinantes deste processo: a iniciação sexual, o uso de métodos anticoncepcionais e a interrupção voluntária da gravidez. Sobre tudo analisar o tipo de abortamento, quanto à motivação em adolescentes que foram internadas na Casa Maternal Dr. Paulo Neto em Maceió, AL, para realização de curetagem uterina

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) (Processo nº010679/2008-51), realizou-se este estudo nos meses de março de 2008 a abril de 2009 (12 meses).

Foram convidadas a participar deste estudo todas as adolescentes grávidas internadas com diagnóstico de abortamento e que foram submetidas à curetagem uterina, em hospital conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS) em Maceió, AL.

Um questionário com roteiro pré-estabelecido foi utilizado como técnica de coleta de informações com perguntas pré-codificadas sobre características sócio-demográficas (idade, estado civil, etnia), aspectos sexuais (início da atividade sexual, anticoncepcionais, gravidez planejada, gravidez desejada), dados reprodutivos (idade gestacional, número de gestações, número de partos, número de abortos) e como

critérios para classificação de abortos induzidos adotamos o da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>11</sup>.

Todos os casos de abortamento foram classificados quanto ao tipo em quatro categorias, de acordo com a proposta da OMS<sup>11</sup>: (a) certamente provocado, quando a mulher admitiu tê-lo provocado, ou quando foram encontrados sinais clínicos de intervenção, tais como laceração cervical e/ou corpo estranho na vagina ou no útero; (b) provavelmente provocado, quando a mulher não admitiu ter provocado o aborto, mas referiu gravidez não planejada e foram encontrados sinais de sepse ou peritonite; (c) possivelmente provocado, quando somente uma das duas condições já descritas em (b) esteve presente. Todos os outros casos de abortamento foram classificados como espontâneos.

Antes do início da entrevista, cada paciente foi informada sobre o objetivo do estudo e convidada a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para sua participação, sendo assegurada às participantes a confidencialidade das informações fornecidas. As entrevistas foram realizadas de forma tão privada quanto possível, após o exame obstétrico e antes do procedimento cirúrgico. Nenhuma adolescente selecionada para a entrevista se recusou a participar do estudo.

Para a análise dos dados, aplicou-se o teste Qui-quadrado específico para cada dimensão de tabela (Qui-quadrado de Pearson para tabelas gerais e Qui-quadrado com correção de Yates ou Exato de Fisher, para tabelas 2 x 2).

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$ . O *software* Epi-Info, versão 6.04d, foi utilizado na preparação e exploração, por meio de frequência e tabelas.

Esta pesquisa foi realizada seguindo as normas para pesquisas envolvendo seres humanos, estabelecidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, seguindo os princípios éticos da Declaração de Helsinki.

## RESULTADOS

Das 223 adolescentes grávidas internadas com diagnóstico de abortamento, 22 delas, por diferentes motivos, não tiveram suas entrevistas concluídas, e identificou-se 197 (98,01%) adolescentes que certamente, provavelmente ou possivelmente provocaram o aborto: 164 (81,59%), 20 (9,95%) e 13 (6,47%), respectivamente (Gráfico 1).

A tabela 1 apresenta os métodos utilizados para indução do abortamento. Entre as 164 adolescentes consideradas como abortamento certamente provocado, 127 (77,44%) assumiram ter feito uso do misoprostol como método para a indução do aborto, 4 (2,44%) referiram outros métodos, destes apenas um caso foi declarado o uso de sonda intra-uterina. Nos demais casos 33 (20,12%) não assumiram, mas apresentou sinais de manobras abortivas ao exame do genital (lesões de vulva, vagina ou colo uterino).

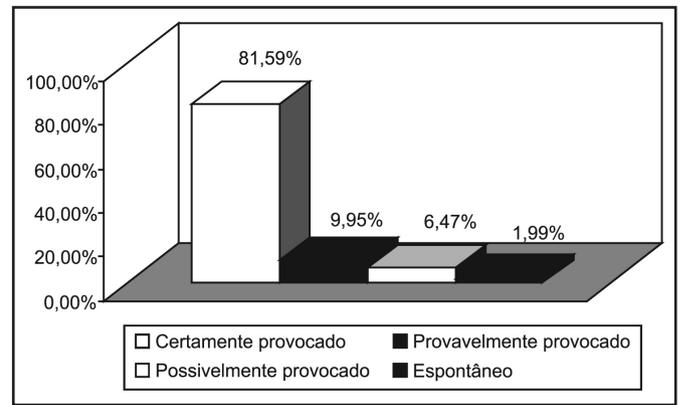


Gráfico 1 – Distribuição percentual de adolescentes segundo o tipo de abortamento, quanto à motivação, segundo classificação da OMS.

Tabela 1 – Distribuição percentual de abortamento certamente provocado, segundo método utilizado.

Métodos	Números de casos	(%)
Misoprostol	127	77,44%
Chás	1	0,61%
Sonda	1	0,61%
Permanganato de potássio	2	1,22%
Sinais de manipulação	33	20,12%
Total	164	100,00%

Considerando o grupo etário, a maioria das adolescentes grávidas 177 (88,06%) apresentou idade entre 15 e 19 anos, seguida daquelas abaixo de 15 anos, 24 (11,94%). Entre as adolescentes, menores que 15 anos, o tipo de abortamento mais encontrado foi o certamente provocado 23 (14,02%), seguido pelos possivelmente provocados 1 (7,69%). Não houve, neste grupo etário, nenhum caso de abortamento provavelmente provocado e de abortamento espontâneo. No entanto, entre as adolescentes de 15 a 19 anos, 141 (85,98%) foram abortamentos certamente provocados. A idade mais frequente em que ocorreu o aborto pela primeira vez foi aos 16 anos como também, 16 anos, foi a idade na qual o aborto foi mais realizado.

Com relação ao estado civil, as adolescentes com parceiro estável estão relacionadas em maior percentual com abortamento certamente provocado, 114 (69,51%), e abortamento possivelmente provocado, 7 (53,85%). Os abortamentos certamente provocados apresentam valores acima do dobro do percentual quanto a não estar com parceiro. Nas adolescentes sem parceiro, foi mais prevalente o tipo de abortamento provavelmente provocado 14 (70%).

Quanto à etnia, a maioria das adolescentes grávidas 121 (60,20%), tinha cor parda, 72 (35,82%) eram brancas e 8 (3,98%) negras.

Em relação ao comportamento sexual, entre as adolescentes atendidas por abortamento; 119 (59,20%) haviam iniciado a atividade sexual na faixa etária dos 15 aos 19 anos, nos

casos de abortamentos espontâneos, a coitarca, aconteceu igualmente na mesma faixa etária. A média de idade de início de atividade sexual foi de 15 anos (DP = 1,5), variando de 10 a 19 anos.

Observa-se no gráfico 2 que a comparação entre a idade da primeira relação e o uso de contraceptivo em adolescentes grávidas apresentou um Qui-Quadrado corrigido por Yates de 0,29 demonstrando que não houve significância estatística ( $p = 0,59$ ) nesta população estudada.

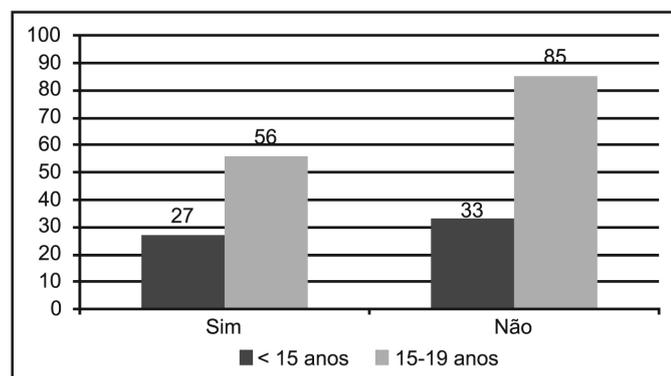


Gráfico 2 - Comparação entre a idade da primeira relação e o uso de contraceptivo em adolescentes grávidas  
 $X^2 = 0,29$   $p = 0,59$

Quanto ao número de parceiros, 115 (57,21%) das adolescentes grávidas referiram ter um parceiro sexual, enquanto que 86 (42,79%) tiveram mais de dois parceiros.

Em relação ao conhecimento sobre a contracepção revelado espontaneamente, 168 (83,6) e 183 (91,2%) informaram o anticoncepcional oral e o condômio, respectivamente, como os mais os que mais ouviram falar. O coito interrompido 123 (61,2%), a tabelinha 96 (48,1%) e o diafragma 42 (20,9%) foram os menos citados, mesmo após a indução do conhecimento.

Quanto à contracepção pelas adolescentes previamente a essa gravidez, observou-se que nenhuma das avaliadas citou uso de preservativo nas relações sexuais. Sendo 141 (70,15%) delas não usavam método contraceptivo no mês da gestação, enquanto 80 (29,85%) referiram uso de algum método anticoncepcional antes de ficarem grávidas. O mais utilizado foi o anticoncepcional injetável 31 (15,43%), coito interrompido 23 (11,44%), anticoncepcional oral 4 (1,99%) e dispositivo intra-uterino 2 (1%).

Dentre as que referiram ter provocado o abortamento ou com quadro em que a interrupção foi supostamente provocada, 128 (63,68%) não haviam planejado a gravidez e 54 (26,87%) não a haviam desejado. O gráfico 3 mostra a proporção entre as gestantes que abortaram em comparação aquelas que desejaram e planejaram a gravidez. A proporção daquelas que desejaram e planejaram 71 (97,26%) foi maior do que aquelas que desejaram, mas não planejaram 75 (59,38%), essa diferença é estatisticamente signi-

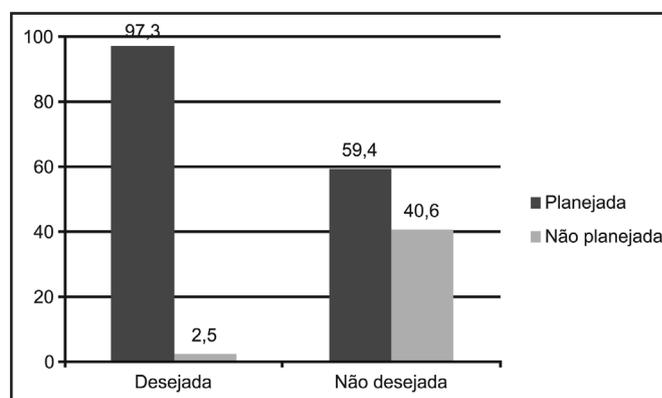


Gráfico 3 - Comparação entre adolescentes que abortaram dentre as que desejaram e planejaram a gravidez.  
 $X^2 = 32,42$   $p = 0,00000001$

ficante, Qui-quadrado corrigido por Yates de 34,42 ( $p = 0,00000001$ ).

Verificou-se que em 164 adolescentes de abortamento certamente provocado, a idade gestacional em que ocorreu a perda gestacional, 141 (85,98%) das vezes, foi antes de 15 semanas, isto é, na fase de abortamentos tardios.

Com relação ao número de gestação, entre as adolescentes com abortamento provocado, o maior percentual 103 (52,24%) era daquelas na primeira gestação.

Em relação à paridade das adolescentes com abortamento provocado, 81 (41,29%) eram primigestas, 51 (26,87%) dois partos e 35 (17,42%) já tinham três ou mais partos.

Nesta amostra, o aborto provocado foi realizado apenas uma vez em 22 (10,95%) das adolescentes. No entanto, 170 (86,57%) delas afirmaram nunca tê-lo praticado, havendo repetição de duas vezes por 5 (2,49%) das adolescentes e acima de três vezes por nenhuma. Os abortamento espontâneo, 4 (100%) referia nunca haver abortado.

## DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde<sup>11</sup>, tentando melhorar o conhecimento real do número de vezes em que o abortamento é provocado, propôs classificação, baseada na história da paciente e no quadro clínico, que divide os abortamentos em quatro categorias, duas delas em que o abortamento referido como espontâneo é reclassificado como possivelmente ou provavelmente provocado.

Através deste instrumento, observou-se que, quanto à motivação para prática do abortamento entre as adolescentes do presente estudo, 4 (1,99%) tiveram abortamento espontâneo e o restante, 197 (98,01%) abortamentos provocados. Entre estes, verifica-se que em 164 (81,59%) dos casos, havia indícios de que a interrupção da gravidez havia sido provocada. Fato que chama a atenção para o fenômeno nesta faixa etária sugere haver uma procura do aborto como meio de evitar filhos, não havendo a etapa preventiva correta do uso de méto-

dos contraceptivos o que é corroborado por outros estudos<sup>12</sup>. Adotando os mesmos critérios aplicados neste estudo, em algumas regiões brasileiras em décadas passadas, vários estudos permitiram encontrar percentuais diferentes de mulheres que declaram induzir seus abortos entre o total dos classificados como suspeitos.

Estudos realizados em Goiânia<sup>13</sup>, Florianópolis<sup>14</sup>, Rio de Janeiro<sup>15</sup>, e Fortaleza<sup>16</sup>, considerando-se as mulheres admitidas com quadro de abortamento, observou-se respectivamente que 57%, 50,5%, 50%, 31% foram classificados como abortamento provocado.

No presente estudo, o abortamento foi certamente provocado em 164 (81,59%) das adolescentes, destas 160 (89,19%), foi relacionado ao uso de misoprostol. Este medicamento é uma prostaglandina de baixo custo que tem o efeito estimulatório sobre a musculatura uterina, fazendo-a contrair<sup>17</sup>. Na última década, mostrou-se eficiente na indução do abortamento, tornando-se popularmente conhecido para este fim<sup>18</sup>. Existem evidências de que o seu uso esteja aumentando, inclusive nas camadas menos favorecidas da população<sup>19</sup>.

A frequência do uso de misoprostol, pelas adolescentes da nossa pesquisa, foi superior aos descritos em outros estudos<sup>14,16</sup>.

Nos países com diferentes níveis de desenvolvimento, há maior taxa de aborto entre mulheres jovens, o período da vida em que elas são mais sexualmente ativas, mais férteis e, portanto, mais expostas à gravidez. No entanto, tendo-se tornado grávida, mulheres com menos de 20 são as mais propensas a interromper a gravidez<sup>20</sup>.

Os resultados também mostram contingentes de adolescentes que buscam atendimento hospitalar para o tratamento do abortamento certamente provocado, 69,51% deles com parceiro estável. Os presentes resultados assemelham-se com os descritos em outras regiões do Brasil<sup>14,17</sup>.

Observou-se que a maioria das adolescentes que sofreu abortamentos era mulata 121 (60,20%), resultado que pode ser explicado por se tratar da região do nordeste, onde a população é, na sua maioria, afro-descendente. Entretanto, já foram verificados em vários estudos<sup>13,15,17</sup>, maior percentual da cor branca. Por ser o Brasil um mosaico de raças, por isto o estudo do aspecto étnico em relação ao abortamento, não pode ser conclusivo, esse fator de risco deve ser estudado em populações maiores e com diferenças raciais marcantes para que possam determinar, no futuro, se o padrão étnico influencia o risco de ocorrência de abortamento provocado.

No presente estudo a maioria das adolescentes tinham feito sua iniciação sexual entre 15 e 19 anos, com média de idade de 15 anos. Outros autores<sup>21</sup> assinalam faixa etária e idade média semelhantes aos encontrados nesta pesquisa.

Igualmente<sup>13,16</sup>, mostraram como a primeira relação sexual entre adolescentes brasileiras está ocorrendo cada vez mais cedo. De acordo com o número de parceiros, 115 (57,21%) das

adolescentes grávidas referiram ter um parceiro sexual, enquanto que 86 (42,79%) tiveram mais de dois parceiros. Resultado semelhante ao observado por outros autores<sup>22</sup>.

Quanto aos métodos contraceptivos, as adolescentes grávidas, tanto do grupo de abortamento provocado, como do espontâneo, em sua maioria não estavam utilizando método contraceptivo 141 (70,15%).

Os resultados do presente estudo indicam que o uso inadequado de contraceptivos é um fator de risco para abortamento em adolescentes. Tais achados estão de acordo com os de outras pesquisas<sup>16,20</sup>. Na Bolívia<sup>23</sup>, detectou-se taxa de utilização de anticoncepcionais maior que o dobro entre pacientes que provocaram o abortamento.

Em nossos achados os métodos mais citados espontaneamente pela maioria das adolescentes foram os anticoncepcionais injetáveis 31 (15,45%), coito interrompido 23 (11,44%), contraceptivos orais 3 (1,99%) e nenhuma referiu o uso de condon. Apesar de o conhecimento ser um elemento necessário para o uso, a literatura<sup>15,16,20</sup> mostra que não existe associação entre os níveis de conhecimento e taxas de utilização.

Estudo<sup>14</sup> observou entre os casos de pacientes com abortamentos provocados 54% das mulheres, que provocaram o abortamento não utilizavam qualquer método contraceptivo no mês que engravidaram. Em estudo realizado na Dinamarca<sup>24</sup>, encontrou-se o relato de falha do contraceptivo em 45% daquelas que optaram pelo abortamento.

A pílula hormonal é a alternativa contraceptiva reversível mais utilizada. Entretanto, continua sendo adquirida em farmácias sem prescrição médica e acompanhamento adequado; nessas condições, não são respeitadas suas contra-indicações, aumentando o risco de efeitos secundários, fatores apontados como responsáveis pela descontinuidade de seu uso<sup>25</sup>.

Há que se lamentar o fato de que no presente estudo nenhuma das adolescentes faziam uso de preservativo. Segundo autores<sup>26</sup>, a frequência do uso do condom cai na medida em que os relacionamentos se tornam estáveis, devido à rejeição pelo parceiro.

No presente estudo, o uso do coito interrompido apareceu em 23 (11,44%) das entrevistas. Esse método pode ser subestimado em pesquisas onde não se busque intencionalmente a ocorrência de seu uso<sup>27</sup>.

O método de contracepção injetável em nossa pesquisa referiu ser utilizado por 31 (15,43%) das adolescentes. São relatados na literatura que as irregularidades menstruais são os efeitos colaterais mais comuns a eles atribuídos, sendo possíveis sangramentos intermenstruais, fluxo menstrual aumentado e quadro de amenorréia no final de um ano de uso, conforme o tipo utilizado. Ressalte-se, a regularidade do ciclo menstrual é também o indicador mais seguro e visível de que uma gravidez indesejada não aconteceu<sup>28</sup>.

Dentre as adolescentes com interrupção da gravidez supos-

tamente provocada, 73 (63,68%) não haviam planejado a gravidez e 54 (26,8%) não a haviam desejado. Desta forma, as gestantes adolescentes apresentam uma forte associação entre gravidez desejada e não planejada, ou seja, nesta fase da vida a adolescente quer fortemente ser mãe, mas não tem maturidade para o devido planejamento de todos os elementos conseqüentes a uma maternidade precoce.

Autores<sup>29</sup> consideram que tal aspecto aponta para as dificuldades ou até mesmo para a inexistência de diálogos familiares que favoreceriam avanços significativos na apropriação de conhecimentos referentes à prevenção da gravidez não planejada.

No Brasil, o aborto ainda é largamente utilizado pelas mulheres como uma solução para a gravidez não planejada, especialmente em ambientes que dificultam o acesso aos contraceptivos eficazes<sup>5</sup>.

Em nosso estudo, o abortamento provocado foi mais evidente com idade gestacional abaixo de 15 semanas. Diferentemente<sup>15</sup> verificaram que a média da idade gestacional não ultrapassava 12 semanas nos casos de abortamentos espontâneos e de 10,5 semanas nos casos provocados, o que é inferior ao referido por outros estudos em países latino-americanos<sup>25</sup>.

Em nossa pesquisa a maioria das mulheres com abortamento provocado encontrava-se na primeira gestação. Outros estudos<sup>14,15,18</sup> apuraram que o abortamento era mais observado, a partir da terceira gestação. Semelhantemente na Dinamarca<sup>24</sup> registrou-se maior número de abortamentos provocados por ocasião da primeira gravidez.

Quanto à ocorrência de aborto prévio naquelas adolescentes que efetivamente provocaram o aborto, verificou-se que 144 (87,80%) negaram história de aborto anterior. Sendo que em 15 (9,15%) referiram aborto previamente. Outros estudos<sup>14,16</sup>, verificaram que 48,3% das mulheres relataram aborto.

Em todos os casos selecionados para o nosso estudo, o tratamento de escolha foi a curetagem uterina para remoção dos restos placentários. A curetagem uterina, indicada para o esvaziamento uterino por abortamento incompleto é o método mais realizado no tratamento do aborto na grande maioria dos hospitais da rede pública do Brasil<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Assim sendo, os resultados confirmam a necessidade de maior atenção à assistência e ao planejamento familiar, ou seja, melhorar o desempenho do nosso sistema de saúde no que se refere à informação das adolescentes sobre o uso correto de contraceptivos e à ênfase na continuidade da aplicação do método de escolha. Faz-se necessário à promoção de programas que, efetivamente respeitem os direitos sexuais e reprodutivos dos adolescentes, contribuindo desta forma, para assegurar a redução da incidência do abortamento, haja

vista que as adolescentes estão engravidando e buscando como solução para gravidez não planejada a prática do abortamento provocado.

## REFERÊNCIAS

1. Costa COM, Lima IC, Martins Júnior DE, et al. Gravidez na adolescência e co- responsabilidade paterna: trajetória sociodemográfica e atitudes com a gestação e a criança. *Cienc Saude Col* 2005(3);10:719-27.
2. World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56(3):247-53.
3. Grimes DA, Benson J, Singh S, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006;368(9550):1908-19.
4. Singh S. Hospital admissions resulting from unsafe abortion: estimates from 13 developing countries. *Lancet* 2006;368(9550):1887-92.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Atenção humanizada ao abortamento. Brasília (DF); 2005.
6. Ministério da Saúde (BR), DATASUS. Cadernos de informação de saúde [Internet]. Brasília (DF); 2006 [citado 2009 nov 3]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm?saude=http%3A%2F%2Ftabnet.datasus.gov.br%2Ftabdata%2Fcadernos%2Fcadernosmap.htm&botaoook=OK&obj=%24VObj>.
7. Capez F. Código de Processo Penal Anotado, 21ª ed. São Paulo: Saraiva; 2004. p. 78-84.
8. Osis MJ, Hardy E, Faúndes A, et al. Difficulties encountered in gathering information on illegal abortion in the population of women. *Rev Saude Publica* 1996;30(5):444-51.
9. Berquó E, Cavenaghi S. Reproductive rights of women and men in light of new legislation on voluntary sterilization in Brazil. *Cad Saude Publica* 2003;19(Suppl 2):S441-53.
10. Alouini S, Uzan M, Méningaud JP, et al. Knowledge about contraception in women undergoing repeat voluntary abortions, and means of prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(1):43-8.
11. World Health Organization (WHO), Protocol for hospital Based descriptive studies of mortality, morbidity related to induced abortion, WHO Project N° 86912. Task Force on Safety and Efficacy of Fertility Regulating Methods, WHO, Geneva, revised edition of Aug. 14, 1987.
12. Vieira LM, Goldberg TB, Saes Sde O, et al. Abortion and miscarriage in adolescence: an epidemiological study. *Cien Saude Colet* 2007;12(5):1201-8.
13. Viggiano MGC, Faúndes A, Borges AL, et al. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiânia. *J Bras Ginecol* 1996;106(3):55-61.
14. Fonseca W, Misago C, Correia LL, et al. Determinants of induced abortion among poor women admitted to hospitals in a locality of northeastern Brazil. *Rev Saúde Pública*

- 1996;30(1):13-8.
15. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993;341(8855):1258-61.
  16. Coelho HL, Teixeira AC, Santos AP, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993;341(8858):1261-3.
  17. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(Suppl 2):S160-7.
  18. Heilborn ML, Aquino EML, Bozon M, et al. O aprendizado da sexualidade: um estudo sobre reprodução e trajetórias sociais de jovens brasileiros. Rio de Janeiro: Editora Garamond; 2006.
  19. Ministério da Saúde. 20 Anos de Pesquisas sobre Aborto no Brasil. Brasília- DF; 2009.
  20. Sihvo S, Bajos N, Ducot B, et al. Women's life cycle and abortion decision in unintended pregnancies. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(8):601-5.
  21. Berquó E. Comportamento sexual da população brasileira e percepções do HIV/AIDS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2000.
  22. Chalem E, Mitsuhiro SS, Ferri CP, et al. Teenage pregnancy: Behavioral and socio-demographic profile of an urban Brazilian population. *Cad Saúde Pública* 2007;23(1):177-86.
  23. Bailey PE, Saavedra LL, Kushner L, et al. Estudio hospitalario del aborto ilegal en Bolivia. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1988;104(2):144-59.
  24. Rasch V, Gammeltoft T, Knudsen LB, et al. Induced abortion in Denmark: effect of socio-economic situation and country of birth. *Eur J Public Health* 2008;18(2):144-9.
  25. Leite I da C. Discontinuation of contraceptive methods in Northeast Brazil, 1986-1991. *Cad Saude Publica* 2003;19(4):1005-16.
  26. Carvalho ML, Schor N. Reasons why sterilized women refused reversible contraceptive methods. *Rev Saude Publica* 2005;39(5):788-94.
  27. Rogow D, Horowitz S. Withdrawal: a review of the literature and an agenda for research. *Stud Fam Plann* 1995;26(3):140-53.
  28. Hatcher RA, Rinehart W, Blackburn R, et al. Pontos essenciais da tecnologia de anticoncepção. Baltimore: Escola de Saúde Pública da Universidade Johns Hopkins, Programa de Informação de População; 2001.
  29. Belo MA, Silva JL. Knowledge, attitudes, and practices on previous use of contraceptive methods among pregnant teenagers. *Rev Saude Publica* 2004;38(4):479-87.

# Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência\*

## *Osteoarthritis: clinical and epidemiological assessment of elderly patients in institution of long-stay*

Roberta Garcia De Rosis<sup>1</sup>, Paulo Sérgio Massabki<sup>2</sup>, Maisa Kairalla<sup>3</sup>

\*Recebido da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Campus Vergueiro, São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A osteoartrite (OA) constitui-se na doença que mais afeta a população mundial levando à diminuição da qualidade de vida. Acomete principalmente os joelhos, quadris e mãos, além de ser responsável por inúmeras cirurgias em população cujo risco cirúrgico é muito elevado - os idosos. O objetivo desse estudo foi avaliar clinicamente e epidemiologicamente a osteoartrite nos residentes idosos de uma instituição de longa permanência localizada na cidade de São Paulo, no ano de 2009.

**MÉTODO:** Estudo clínico de corte transversal, realizado em 84 pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, residentes da instituição de longa permanência (Casa dos Velinhos Ondina Lobos). Avaliou-se à presença de osteoartrite nas principais articulações que essa doença acomete através dos critérios clínicos de classificação pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Variáveis de identificação dos participantes: sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e presença de comorbidades foram pesquisados com a finalidade de verificar sua associação com a presença de OA.

**RESULTADOS:** Verificou-se osteoartrite em 36,9% (n = 31) do total dos idosos. Destes, 70,9% (n = 31) eram do sexo feminino. A articulação do joelho foi a mais acometida ocorrendo em 29,7% (n = 25).

**CONCLUSÃO:** O aumento da idade e a presença de OA em todas as articulações observadas nesses residentes, bem como o aumento do IMC e a sua maior incidência, teve associação positiva com o aparecimento de importantes comorbidades em quase todos os residentes com o diagnóstico clínico para a doença. Portanto, pela alta ocorrência de osteoartrite na população estudada e a sua relação com idade avançada, excesso de peso e presença de comorbidades que a agravam, atividades de prevenção e a prática de atividades físicas devem ser incentivadas.

**Descritores:** Articulações, Idosos, Índice de massa corpórea, Osteoartrite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Osteoarthritis (OA) is the disease that affects more people worldwide leading to decreased quality of life. It mainly affects the knees, hips and hands, besides being responsible for numerous surgeries in a population whose surgical risk is very high - the elderly. The aim of this study was to evaluate clinically and epidemiologically the OA in elderly residents of a long-stay institution in the city of São Paulo in 2009.

**METHOD:** This was a clinic and cross-sectional study. It was performed in 84 patients aged over 60 years, residents in a long-stay institution named "Casa dos Velinhos Ondina Lobo". They were evaluated for the presence of osteoarthritis through the clinical criteria established by the American College of Rheumatology (ACR). Variables identifying the participants: gender, age, body mass index (BMI) and comorbidities were investigated in order to verify the association with OA.

**RESULTS:** The osteoarthritis was present in 36.9% (n = 31) of all patients. Of these, 70.9% (n = 31) were female. The knee joint was the most affected with an incidence of OA of 29.7% (n = 25).

**CONCLUSION:** The increased age as well as increased

1. Graduada de Medicina (5º Ano) da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

2. Médico, Doutor, Disciplina de Clínica Médica e Reumatologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Professor, Doutor, Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

3. Professora, Doutora, Disciplina de Geriatria do Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 17 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 25 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Roberta Garcia De Rosis

Rua Gerson França, 20/128

17016-000 Bauru, SP

Fones: (14) 3223-2931 - (11) 3399-2687 - (14) 9601-7575

E-mail: rderosis@terra.com.br/ rderosis@hotmail.com

BMI and higher incidence of OA showed positive association with the appearance of significant comorbidity in almost all residents. Therefore, the high occurrence of osteoarthritis in this population related with age, excess weight and comorbidities that exacerbate the disease, request prevention activities and the practice of physical activities. .

**Keywords:** Articulations, body mass index, Elderly, Osteoarthritis.

## INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é um distúrbio musculoesquelético geralmente insidioso, progressivo e lento, que afeta tipicamente as articulações das mãos, coluna, quadril e joelho. É o distúrbio articular mais comum, pode afetar de 6% a 12% da população adulta e mais de um terço das pessoas com mais de 65 anos de idade<sup>1</sup>.

Apesar da alteração patológica fundamental da OA ser a perda progressiva da cartilagem articular, esse processo não se constitui em uma doença específica de qualquer tecido, afeta todo o órgão (articulação sinovial), em que todos os tecidos são envolvidos: osso subcondral, sinóvia, disco intra-articular, ligamentos e estruturas neuromusculares de sustentação, além da própria cartilagem<sup>2,3</sup>.

A OA desenvolve-se basicamente em duas condições: 1) as propriedades dos materiais biológicos da cartilagem articular e do osso subcondral são normais, mas há aplicação de cargas excessivas na articulação, levando à desintegração dos tecidos; ou 2) a carga aplicada é razoável, mas as propriedades dos materiais da cartilagem ou do osso estão alteradas<sup>2</sup>.

A osteoartrite pode ainda ser classificada como primária ou secundária de acordo com suas causas ou fatores predisponentes. A primária é o tipo mais comum, não tem etiologia identificável ou causa predisponente. A secundária, embora tenha um fator que predisponha ao seu surgimento é patologicamente indistinguível da OA primária<sup>4</sup>.

As causas mais comuns de OA secundária são condições metabólicas (deposição de cristais de cálcio, hemocromatose, acromegalia), fatores anatômicos (luxação congênita de quadril ou pernas de comprimentos desiguais), eventos traumáticos (grande trauma articular, lesão articular crônica e cirurgia na articulação) ou seqüela de distúrbios inflamatórios (espondilite anquilosante e artrite séptica)<sup>3,5</sup>.

A incidência é semelhante em relação ao sexo, sendo que o número de articulações acometidas é, em geral, maior no sexo feminino, o que leva à forma generalizada ser mais comum em mulheres<sup>6</sup>.

Sabe-se, no entanto, que estas diferenças só se tornam relevantes após os 55 anos, quando as mulheres passam a ser mais acometidas pela doença do que os homens. Em meta-análise<sup>7</sup> de 34 estudos sobre osteoartrite, comprovou as afirmações descritas, observando que não existem diferenças

significativas entre os sexos nos indivíduos com idade menor ou igual a 55 anos. Portanto, a idade é o fator de risco mais consistente para o desenvolvimento da OA, podendo atingir 30% das pessoas acima de 60 anos<sup>1</sup>.

Também existem estudos que demonstram prevalência de osteoartrite de joelho e certos tipos de osteoartrite de mão muito maior em mulheres do que em homens, principalmente após os 50 anos<sup>3,7,8</sup>.

O principal fator contribuinte para o aumento da incidência a partir desta idade nas mulheres está relacionado à deficiência estrogênica após a menopausa que eleva os riscos para o desenvolvimento de OA. Confirmou-se este achado ao se observar a associação entre terapia de reposição hormonal e redução de até três vezes na incidência de osteoartrite na população feminina<sup>9</sup>.

A OA pode ser definida a partir de suas características clínicas, incluindo dor na articulação afetada, tipicamente agravada com atividade e aliviada pelo repouso; rigidez articular, principalmente matinal, após períodos de imobilidade; aumento articular; com formação de edema e deformidade, além de instabilidade e insegurança; limitação funcional e dos movimentos<sup>1,10</sup>.

Para facilitar e padronizar os achados em estudos epidemiológicos e radiológicos de OA, critérios para definição de OA do joelho, quadril e mãos foram desenvolvidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Eles são baseados em combinações de parâmetros clínicos, radiográficos ou laboratoriais apresentando aproximadamente 80% a 90% de sensibilidade e 70% a 90% de especificidade<sup>11</sup>.

O diagnóstico de OA também pode ser definido pelos sintomas, ou por alterações patológicas que afetam as diversas estruturas articulares e que podem modificar sua aparência radiográfica. As definições radiográficas de OA são amplamente usadas para estudos epidemiológicos. A diminuição do espaço articular é, geralmente, a principal característica radiológica para avaliar a gravidade da doença, a presença de osteófitos parece ser o principal sinal na identificação de osteoartrite na população em geral<sup>4</sup>. Outros sinais que podem ser encontrados na radiografia incluem a esclerose óssea subcondral e formação de cistos subcondrais<sup>10,12</sup>.

As áreas mais envolvidas na osteoartrite são: o quadril, joelho, coluna cervical e região lombossacra, interfalangeana distal e proximal, carpometacárpica do 1º dedo e a 1ª metatarso-falangeana<sup>4,10</sup>.

A articulação do joelho caracteriza-se como uma das principais áreas de acometimento da OA e está presente em cerca de 6% da população adulta acima de 30 anos, sua prevalência aumenta para 10% em pessoas com mais de 55 anos de idade<sup>7</sup>.

Apesar de ser considerada uma doença de caráter multifatorial, alguns aspectos como a idade avançada, sexo feminino, obesidade, deformidades anatômicas, lesão articular prévia e determinadas atividades profissionais são impor-

tantes fatores de risco para o surgimento ou agravamento da OA de joelho<sup>3</sup>.

A respeito desses fatores, a obesidade representa o mais significativo e previsível fator no surgimento da osteoartrite, seu papel na gênese e no agravamento da lesão é baseado no fato de causar importante aumento da sobrecarga de peso sobre a cartilagem articular e o osso subcondral<sup>13</sup>.

Também se demonstrou que profissões que exigem intensa subida de escadas, degraus ou ladeiras potencializam o risco para o desenvolvimento de OA de joelho<sup>14</sup>.

Como principal objetivo de tratamento deve-se proporcionar alívio, diminuir a dor e melhorar o bem-estar funcional dos pacientes<sup>1</sup>. Esse necessita também abordagem multidisciplinar, em vista da melhora funcional, mecânica e clínica da doença.

O tratamento não farmacológico baseia-se em programas educativos, buscando esclarecimento sobre a doença, motivação, envolvimento do paciente no seu tratamento e estimulação da prática de atividades esportivas, principalmente de exercícios terapêuticos com orientação (pela fisioterapia), buscando ganho de massa muscular e fortalecimento do músculo acometido. Órteses e equipamentos de auxílio na marcha também podem ser indicados quando há necessidade de melhorar, auxiliar ou substituir uma função. Como tratamento farmacológico, faz-se uso de analgésicos e anti-inflamatórios, além de fármacos sintomáticos de longa duração. Atualmente, utiliza-se a terapia intra-articular, já que essas infiltrações apresentam controle da dor e da inflamação em casos com quadro inflamatório evidente. O tratamento cirúrgico deve acontecer nos casos de acometimento progressivo da independência das atividades de vida diária e falha do tratamento conservador. As cirurgias indicadas são: desbridamento artroscópico, osteotomias, artroplastias e artrodeses<sup>15</sup>.

Dentro dos serviços de saúde pública, a OA apresenta importância significativa, tanto por seus efeitos nocivos, quanto pelo impacto que esta causa à qualidade de vida das pessoas e da sociedade em geral, sendo uma das causas mais frequentes de dor no sistema musculoesquelético, de aposentadoria precoce, além de causar incapacidade e afastamento do trabalho no Brasil e no mundo<sup>16</sup>. Assim, a elevada importância desta doença nos serviços primários de atenção à saúde a torna merecedora de intervenções por parte dos profissionais atuantes neste nível de atenção, através de abordagens individuais ou comunitárias, de forma a agir preventivamente em todos os níveis, ou seja, realizando serviços de prevenção primária, secundária e terciária.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar articulações mais e menos acometidas, padrões de idade, sexo, comorbidades e IMC e suas relações com o aparecimento e desenvolvimento de OA, em idosos residentes em instituição de longa permanência.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética local da Instituição, realizou-se estudo clínico, de corte transversal na Casa dos Velhinhos de Ondina Lobos, em São Paulo. Todos os membros dessa comunidade foram comunicados e esclarecidos sobre a participação no estudo, quanto aos seus propósitos e os procedimentos que foram submetidos. Aqueles que concordaram em participar livremente e cientes que não receberiam gratificação de qualquer espécie pela colaboração registraram sua ciência assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra foi não probabilística por adesão, sendo pesquisados 85 idosos residentes desta instituição.

Os critérios de inclusão foram os pacientes com mais de 60 anos de idade, de ambos os sexos, não acamados e lúcidos que aceitaram participar do estudo.

A coleta dos dados foi feita em dois momentos:

M0: Coletaram-se os dados referentes à idade, sexo e presença ou não de comorbidades, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), durante os meses de maio a junho de 2009;

M1: Coletaram-se os dados referentes à presença ou não de dor articular e local de acometimento dessa dor, na maioria dos dias durante as últimas semanas, além de se pesquisar os medicamentos que cada paciente com OA fazia uso para tratamento da dor ou dos sintomas. Nessa etapa foram aplicados os critérios de avaliação/classificação da OA nos membros dessa comunidade.

Os participantes foram interrogados quanto à idade, sexo, presença ou não de dor articular e local de acometimento, na maioria dos dias durante as últimas semanas. Os que responderam positivamente foram avaliados, examinados e questionados quanto à presença dos critérios clínicos de classificação de osteoartrite propostos pelo ACR<sup>11</sup>.

O diagnóstico clínico desta doença segundo o ACR é realizado na presença de: dor no joelho na maior parte dos dias durante as últimas semanas, idade maior que 50 anos e pelo menos dois dos seguintes critérios:

- Rigidez pós-reposo menor do que 30 minutos;
- Crepitação no joelho acometido;
- Aumento articular de consistência firme;
- Ausência de aumento de temperatura;
- Hipersensibilidade dolorosa à palpação.

A presença de dor no joelho em indivíduos maiores de 55 anos, associado à pelo menos dois dos cinco critérios descritos, representam 95% de sensibilidade e 69% de especificidade no diagnóstico de OA de joelho.

O peso foi aferido em balança com capacidade de 150 kg, estando o paciente descalço e com roupas leves. A estatura foi aferida utilizando-se o antropômetro da balança, estando o paciente de costas para o aparelho.

O IMC (kg/m<sup>2</sup>) – foi calculado a partir dos dados de peso

e estatura pela fórmula:  $IMC = \text{peso} \div \text{estatura em metros ao quadrado}^{17}$ . Os dados obtidos foram comparados e classificados de acordo com os padrões propostos pela Academia Americana de Médicos de Família (AAFP)<sup>18</sup> (Tabela 1).

Também se determinou que o IMC ótimo para idoso estivesse entre 24 a 26  $\text{kg/m}^2$ ,<sup>19</sup>.

Os dados quantitativos foram analisados por meio de médias e porcentagem e agrupados por semelhança, apresentados em forma descritiva, tabelas e figuras.

Tabela 1 – Classificação do estado nutricional pelo índice de massa corpórea (IMC) para idosos

Diagnóstico	IMC ( $\text{kg/m}^2$ )
Desnutrição ou magreza	< 22
Eutrofia	22 – 27
Obesidade ou sobrepeso	> 27

Fonte: AAFP (1997)

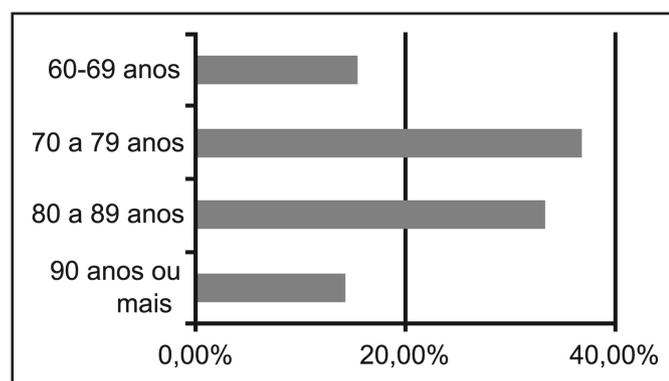


Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária.

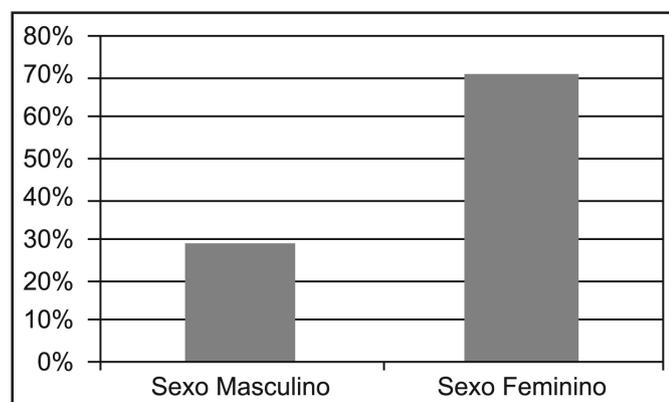


Gráfico 2 – Diagnóstico de osteoartrite (OA) em relação ao sexo.

## RESULTADOS

Ao final do período proposto para coleta de dados foram reunidos dados de 84 pacientes. Destes, 39,3% ( $n = 33$ ) eram do sexo masculino e 60,7% ( $n = 51$ ) do sexo feminino. Em relação à idade dos participantes, a variação foi de 64 a 95 anos, com média de  $77,91 \pm 7,5$  anos. Os homens apresentaram média de idade de 73,51 anos, enquanto que nas mulheres a média foi de 81,01 anos.

Para melhor compreensão dos dados, optou-se por apresentar os resultados em quatro grupos diferentes, como mostra o gráfico 1, observando-se maior número de participantes na faixa etária entre 70-79 anos, (36,9% -  $n = 31$ ).

Em relação ao sexo e a ocorrência de osteoartrite, observou-se que entre os pacientes com diagnóstico de OA, 29,1% ( $n = 9$ ) eram homens e 70,9% ( $n = 22$ ) eram mulheres (Gráfico 2).

O IMC variou entre 18,2 e 42,9, sendo o IMC médio para os idosos com diagnóstico de OA de 25,49  $\text{kg/m}^2$ . Dividindo-se o IMC nas faixas de desnutrição ou magreza, eutrofia, obesidade ou sobrepeso, conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) observou-se que a maioria dos pacientes 51,6% ( $n = 16$ ) encontrava-se no grupo com obesidade ou sobrepeso, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,04$ ). A tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com IMC em idosos e sua relação com a ocorrência de OA em cada articulação. A Análise de Variância entre os grupos mostrou um valor de  $f = 7,83$  e de  $p < 0,05$ , demonstrando ser estatisticamente significativa a associação entre o IMC e o diagnóstico de osteoartrite de joelho e quadril.

Verificou-se OA de joelho, segundo os critérios clínicos propostos pela ACR, em 29,7% ( $n = 25$ ), destes 36% ( $n = 9$ ) eram homens e 64% ( $n = 16$ ) eram mulheres. A OA de quadril ocorreu em 11,9% ( $n = 10$ ), destes 20% ( $n = 2$ ) eram homens e 80% ( $n = 8$ ) eram mulheres. A associação de osteoartrite de quadril e joelho foi de 8,3% ( $n = 7$ ), destes 28,5% ( $n = 2$ ) eram homens e 71,4% ( $n = 5$ ) eram mulheres. Constatou-se osteoartrite de coluna em 2,3% das mulheres, não havendo acometimento dessa cartilagem nos homens. Finalmente verificou-se osteoartrite generalizada apenas em uma mulher. Comparando-se o diagnóstico de osteoartrite entre os sexos, não se obteve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,11$ ).

A idade média dos residentes com diagnóstico de OA de joelho foi de  $77,04 \pm 8,9$  anos, sendo 80,55 anos a idade média entre as mulheres e 74,11 anos entre os homens. A

Tabela 2 – Índice de massa corpórea (IMC) em idosos e relação com a ocorrência de osteoartrite (OA) em cada articulação

IMC	OA de Joelho	OA de Quadril	OA de Coluna	OA de Joelhos e Quadril	OA Generalizada
Desnutrição ou magreza < 22	5	1	0	3	0
Eutrofia 22 – 27	2	2	1	1	0
Obesidade ou sobrepeso >27	8	0	1	6	1

média de idade entre os residentes com OA de quadril foi de 81,9 anos. A faixa etária com o maior número de residentes com OA situou-se entre 80 e 89 anos, com 35,4%, (n = 11), seguida pela faixa etária de 70 a 79 anos, com 29,1% (n = 9), e em penúltimo lugar a faixa etária de 90 anos ou mais com 19,3% (n = 6), e por último, aquela com menor acometimento foi a de 60 a 69 anos, com 16,1% (n = 4). Comparando-se a média das idades, observou-se um valor estatístico de  $f = 8,71$ , com  $p < 0,02$ . Esses valores demonstram uma associação positiva entre o aumento da idade e a frequência de OA. A tabela 3 apresenta a distribuição de OA segundo as faixas etárias.

Algumas comorbidades mostraram-se frequentes entre os idosos com OA. A maioria dos pacientes apresentou alguma comorbidade associada à OA, ou seja, 87,09% (n = 27) apresentavam esse tipo de associação, sendo estatisticamente significativa  $p < 0,05$ .

Algumas comorbidades foram consideradas importantes para o surgimento e desenvolvimento da osteoartrite

(OA) ou porque se apresentaram frequentes e incidentes na maioria dos pacientes com AO (Tabela 4).

Também foram analisados os principais medicamentos utilizados pelos idosos com diagnóstico, dentre esses, registrou-se maior uso de analgésicos e anti-inflamatórios tanto para os homens (37,8% ou 12), quanto para as mulheres (74,1% ou 23).

## DISCUSSÃO

A instituição de longa permanência, Casa dos Velinhos Ondina Lobos caracteriza-se por atender pessoas de baixo nível socioeconômico, com dificuldades em acesso aos serviços de saúde e transporte, baixa escolaridade e baixo nível de lazer. Em virtude destas características, tal Instituição representa uma importante via de acesso dos idosos institucionalizados ao sistema de saúde.

Inúmeras publicações preliminares demonstraram que esta doença, embora universal, apresenta consideráveis diferen-

Tabela 3 – Incidência de osteoartrite (OA) segundo as faixas etárias.

Faixa Etária (anos)	OA de Joelhos	OA de Quadril	OA de Coluna	OA de Joelhos e Quadril	OA Generalizada
60 a 69	4	0	0	1	0
70 a 79	5	0	1	3	0
80 a 89	6	2	1	1	1
90 ou mais	3	1	0	2	0

Tabela 4 – Distribuição das principais comorbidades e suas relações com o diagnóstico de osteoartrite (OA) nas principais articulações acometidas

Comorbidades	OA de Joelhos	OA de Quadril	OA de Coluna	OA de Joelhos e Quadril	OA Generalizada	Total de comorbidades
Dislipidemia	12	6	2	0	1	21 = 40,4%
Obesidade	7	2	0	2	1	12 = 23,1%
Imobilidade – uso de auxílio para se locomover	4	3	0	3	0	10 = 19,2%
Fratura de fêmur	1	0	0	0	0	1 = 1,9%
Osteoporose	4	2	0	1	1	8 = 15,4%

Tabela 5 – Distribuição dos principais medicamentos e suas relações com o diagnóstico de osteoartrite entre os idosos de ambos os sexos.

Medicamentos	Homens com OA	Mulheres com OA
Ácido acetilsalicílico (analgésico e antiagregante plaquetário)	5	8
Alendronato (tratamento de osteoporose)	2	3
Biprofenid® (anti-inflamatório e anti-reumático)	0	1
Ciclobenzaprina (relaxante muscular)	0	2
Diazepam (ansiolítico, sedativo e miorrelaxante)	0	0
Dipirona (analgésico e antitérmico)	4	4
Ezetimibe (anti-hiperlipidêmico)	0	2
Nortriptilina (antidepressivo)	1	0
Oscal D® (tratamento de osteoporose)	0	4
Paracetamol® (analgésico)	3	9
Tylenol® (analgésico)	0	1
Venlafaxina (antidepressivo)	0	3

ças no seu perfil clínico e epidemiológico de acordo com o sexo, faixa etária e o IMC dos indivíduos, o que torna a descrição destas variáveis relevantes para a avaliação do seu comportamento nesta população<sup>8,10,12</sup>.

Sendo a osteoartrite uma doença de caráter multifatorial e com diferentes características clínicas<sup>8,12,20,21</sup>, pode-se compreender que cada população apresente diferenças nas taxas de incidência e nos padrões de distribuição articular. Outro elemento relacionado à variabilidade nas frequências de ocorrência de OA diz respeito ao método empregado no seu diagnóstico. Estudos utilizando-se de critérios radiológicos<sup>22</sup>, ou clínicos e radiológicos associados<sup>23</sup> mostraram taxas mais elevadas, do que aqueles que usam critérios puramente clínicos<sup>24</sup>, como os empregados neste estudo. Tal fato se deve à reconhecida discordância entre sintomatologia e grau de envolvimento radiológico encontrado num dado paciente<sup>3,8,12,20</sup>, discordância esta que pode assumir grandes proporções<sup>25</sup>.

A falta de padronização destes critérios, aliada às características multifatoriais da doença, impede a realização de estudos epidemiológicos em larga escala<sup>16</sup> e justificam a variabilidade dos resultados encontrados. Estes fatos são comprovados ao se comparar os achados sobre ocorrência de osteoartrite e acometimento articular entre os membros da instituição estudada com os dados de trabalhos internacionais<sup>22,24,26</sup>.

Enquanto no presente estudo, valendo-se de critérios clínicos isoladamente, detectou-se 36,9% de diagnósticos de OA, outro estudo que utilizou apenas critérios radiográficos para definição da doença<sup>22</sup> encontrou prevalência de 37,1% em americanos com mais de 60 anos.

Fazendo uso apenas de critérios clínicos para o diagnóstico de osteoartrite de joelho<sup>24</sup>, verificou-se a sua presença em 10,2% de indivíduos acima de 20 anos, sendo que 95% tinham idade superior a 50 anos<sup>23</sup>. Associando critérios clínicos e radiológicos para estudar uma população britânica, encontrou-se prevalência de 12,5% entre indivíduos a partir de 45 anos atendidos em serviços de atenção primária<sup>23</sup>. Neste estudo, verificou-se 29,7% (n = 25) de casos de OA de joelho, segundo os critérios clínicos propostos pela ACR, sendo a articulação mais acometida, seguida pela OA de quadril. Esses achados estão em consonância com a literatura analisada<sup>22-24</sup>.

Os estudos são concordantes ao demonstrarem diferenças significativas na prevalência de osteoartrite entre os sexos<sup>3,4,8,12,20,26</sup>, evidenciando frequências muito maiores entre as mulheres após os 55 anos de idade<sup>7</sup>. No presente estudo, os resultados encontrados em relação ao sexo e ocorrência de OA estão de acordo com a literatura revisada, ao se observar 70,9% (n = 22) das mulheres acometidas.

Uma explicação para o predomínio das mulheres entre os membros dessa instituição seria a maior procura do sexo feminino pelos serviços da instituição. Isto é sugerido

pela análise dos registros de atendimento individual, que demonstram que as mulheres representam a maioria dos habitantes do local com idade igual ou superior a 60 anos e isso também pode ser explicado devido ao processo de envelhecimento populacional.

O excesso de peso corporal é outro elemento que se correlacionado positivamente com a osteoartrite, principalmente nas articulações que suportam o peso<sup>4,8,10,12,16,27</sup>. Indivíduos obesos ou com sobrepeso desenvolvem OA de joelho mais frequentemente e mais cedo do que aqueles com peso adequado. No presente grupo 51,6% (n = 16) dos idosos avaliados encontravam-se na classificação de obesidade ou sobrepeso.

A obesidade trata-se, portanto, do fator mais significativo e modificável no surgimento da osteoartrite<sup>16</sup>, e a sua prevenção constitui-se em fator de grande relevância nos serviços de atenção primária, onde os diversos profissionais de saúde podem instituir medidas que visem prevenir essa condição mórbida e promover a saúde.

Tais medidas devem contemplar não apenas o tratamento dos que já apresentam obesidade ou sobrepeso, mas também o incentivo de práticas saudáveis, como atividade física regular e alimentação balanceada para os idosos institucionalizados. Em virtude do amplo espaço destinado à prática de atividade física na área de abrangência da Instituição pesquisada torna-se importante a intervenção dos profissionais da área da saúde na elaboração de estratégias que incentivem a participação em atividades físicas diárias, e, até mesmo em sessões de fisioterapia oferecidas aos residentes.

As diretrizes do ACR<sup>28</sup> recomendam que o tratamento inicial dos portadores de osteoartrite seja realizado com medidas não farmacológicas, havendo evidências crescentes que estes pacientes se beneficiam com a perda de peso, terapia física, fortalecimento muscular e exercício aeróbico.

Outro fator que está fortemente associado ao desenvolvimento de osteoartrite é a idade<sup>4,10,12,21,29</sup>, sendo a doença muito mais prevalente na população idosa, o que pode ser explicado pelas características irreversíveis apresentadas nessa doença<sup>20</sup>.

Na presente análise a idade também se apresentou como fator significativo, já que a maioria dos pacientes com OA encontrava-se na faixa etária de 70 a 89 anos, totalizando 20 idosos com OA entre os 31 diagnosticados com essa doença. Isso pode ser explicado pelo grande número de participantes nos grupos etários em torno dos 70 e 80 anos. Com relação às comorbidades, entre os pacientes com OA 87,09% (n = 27) apresentavam alguma comorbidade que, eventualmente, podia estar relacionada a essa doença, destacando-se a dislipidemia, seguida da obesidade e ocupando o terceiro lugar, a imobilidade e o uso de auxílio para a locomoção.

Constatou em estudo anterior que a obesidade está forte-

mente associada à osteoartrite de joelho e quadril, especialmente em mulheres<sup>3</sup>.

Também se verificou que a capacidade funcional varia muito entre os grupos diferentes<sup>30</sup>, sendo que os sintomas da OA de joelhos podem fazer com que os indivíduos evitem atividades que provoquem ou intensifiquem a dor, o que acarreta a piora do condicionamento físico e a maior fraqueza muscular. Diversos autores<sup>31,32</sup> relacionam a obesidade associada à OA com a piora da mobilidade principalmente quando relacionada com os membros inferiores. Verifica-se, pois, a associação entre os dados da literatura e os do presente estudo, já que nesse registrou-se a presença de imobilidade e uso de auxílio para se locomover em 32,25% (n = 10) dos idosos com osteoartrite. Também foram analisados os principais medicamentos utilizados pelos pacientes que tinham diagnósticos clínicos de OA, sendo mais frequente o uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Estudo prévio constatou a necessidade de complementação analgésica, ou seja, após uma semana de tratamento com analgésicos, a analgesia remanescente foi associada ao uso de paracetamol concomitante à administração de analgésico intra-articular<sup>33</sup>. Nesse estudo também se afirma que, na literatura, há relato de utilização de três analgésicos diferentes para complementação (ácido acetilsalicílico até 300 mg, ibuprofeno até 800 mg, e diclofenaco até 200 mg) durante 6 dias em dor crônica após injeção de morfina ou dexametasona intra-articular.

Outros autores<sup>15,34</sup> também relatam a importância da associação de um tratamento baseado em ações multidisciplinares, buscando a realização de programas educativos não farmacológicos e a associação com tratamento medicamentoso, sendo os mais utilizados o paracetamol e inibidores da COX-2. Comparando esses relatos com o presente estudo, observou-se certa correlação já que nesse último o analgésico mais utilizado pelas mulheres foi o paracetamol. Entretanto, entre os homens o mais usado foi o ácido acetilsalicílico.

O presente estudo evidencia, portanto, a importância de se diagnosticar e estudar a osteoartrite e suas associações, principalmente o estudo confirma a necessidade de se desenvolver estudos epidemiológicos em diferentes populações quanto à faixa etária, perfil clínico e condições socioeconômicas, já que a osteoartrite apresenta consideráveis diferenças na sua apresentação clínica e epidemiológica de acordo com o sexo, faixa etária e IMC dos indivíduos, o que torna a descrição dessas variáveis relevantes para a avaliação de determinada população.

## CONCLUSÃO

Na população estudada diagnosticou-se osteoartrite em 36,9% do total idosos residentes em uma instituição de longa permanência, sendo essa maior no sexo feminino -

70,9%, achado compatível com os dados da literatura.

A faixa etária com o maior número de residentes com OA foi entre 80 e 89 anos, com 35,4%, seguida pela faixa etária de 70 a 79 anos, com 29,1%.

Registrou-se OA de joelhos, em 29,7% dos casos. Destes 36% (n = 9) eram homens e 64% (n = 16) eram mulheres, sendo essa a articulação mais acometida.

Verificaram-se obesidade ou sobrepeso em 51,6% dos residentes avaliados nessa instituição, demonstrando assim uma consonância entre esse achado os dados da literatura, relativos à associação entre aumento do peso e ocorrência de OA.

Dentre os pacientes que se apresentaram com sintomatologia articular 87,09% tinham alguma comorbidade que poderia estar associada à OA, sendo a mais comum a dislipidemia em 80,64%, seguida pela obesidade em 38,7%.

## REFERÊNCIAS

1. Fellet A, Fellet AJ, Fellet L. Osteoartrose: Uma Revisão. *Rev Bras Med* 2007;64:55-61.
2. Harrison TR, Braunwald E. *Medicina interna*. 15ª ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002.
3. Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, et al. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1Suppl 1):17-23.
4. Kelley WN, Harris ED, (editors). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
5. Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10(3):269-72.
6. Giorgi RDN. A osteoartrose na prática clínica. *Temas de Reumatologia Clínica* 2005;6:17-30.
7. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(9):769-81.
8. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1343-55.
9. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, et al. Is hormone replacement protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1997;56(7):432-34.
10. Bachmeier CJM, Brooks PM. Osteoartrite: aspectos epidemiológicos, avaliação e tratamento. *Rev Bras Reumatol* 1996;36(6):279-90.
11. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology Association. *Arthritis Rheum* 1998;29(8):1039-49.
12. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133(8):635-46.
13. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, et al. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its

- cellular effects. *Med Hypotheses* 2005;65(2):312-15.
14. Ostor JKA, Conaghan PG. Is there a relationship between running and osteoarthritis. *ISMJ* 2006;7(2):75-84.
  15. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, et al. Osteoartrite (Artrrose): Tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2004;44(6):450-53.
  16. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56.
  17. Cronk CE, Roche AF. Race- and sex-specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature. *Am J Clin Nutr* 1982;35(2):347-54.
  18. American Academy of Family Physicians. The American Dietetic Association. National Council on the Aging Inc. Incorporating Nutrition Screening and Interventions into Medical Practice: A Monograph for Physicians; 1997.
  19. Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin Nutr* 1998;17(5):195-8.
  20. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000;39(Suppl2):S3-S12.
  21. Skare TL. *Reumatologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
  22. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006;33(11):2271-9.
  23. Bedson J, Jordan K, Croft P. The prevalence and history of knee osteoarthritis in general practice: a case-control study. *Fam Pract* 2005;22(1):103-8.
  24. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1040-5.
  25. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):91-7.
  26. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1995;38(10):1500-5.
  27. Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(6):595-7.
  28. Recommendations for the Medical Management of osteoarthritis of the Hip and Knee. 2000 update. American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
  29. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatol* 2002;42(6):371-4.
  30. Vasconcelos K, Dias JMD, Dias RC. Impacto do grau de obesidade nos sintomas e na capacidade funcional de mulheres com osteoartrite de joelhos. *Fisioter Pesq* 2008;15(2):125-30.
  31. Vasconcelos K, Dias JMD, Dias RC. Dificuldades funcionais em mulheres obesas com osteoartrite de joelhos: relação entre percepção subjetiva e desempenho motor. *Fisioter Pesq* 2007;14(3):55-61.
  32. Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, et al. Obesity among adults with disabling conditions. *JAMA* 2002;288(3):1265-8.
  33. Gazi MC, Issy AM, Sakata RK. Intra-articular bupivacaine and morphine for knee osteoarthritis analgesia. Comparative study. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55(5):491-9.
  34. Pereira HLA, Ribeiro SLE, Ciconelli RM. Tratamento com antiinflamatórios tópicos na osteoartrite de joelho. *Rev Bras Reumatol* 2006;46(3):188-93.

# Análise do risco de acidente vascular encefálico em pacientes portadores de fibrilação atrial\*

## *Analysis of the stroke risk in patients with atrial fibrillation*

Cláudio Pinho<sup>1</sup>, Henrique Pott Júnior<sup>2</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A fibrilação atrial (FA) é arritmia cardíaca frequente que está relacionada ao prejuízo hemodinâmico e eventos tromboembólicos, com consequente elevação de custos e morbimortalidade cardiovascular. A grande importância clínica da FA repousa no fato de que esta arritmia é a maior causa direta conhecida de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi). O objetivo deste estudo foi verificar se os fatores de risco associados ao AVE em pacientes com FA, estabelecidos na população norte-americana, podem ser aplicados em população de consultório.

**MÉTODO:** Foram estudados os prontuários de 143 pacientes na faixa etária acima de 45 anos, com diagnóstico de FA atendidos em consultório de Cardiologia. Os parâmetros analisados foram: identificação do paciente; história da FA; presença de fatores de risco referidos na diretriz de FA do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), para AVE em pacientes com FA.

**RESULTADOS:** A presença de doença aterosclerótica nas carótidas e tromboembolismo prévio mostrou significância estatística; os demais fatores não foram significativos.

**CONCLUSÃO:** Dentre os 10 fatores de risco estabelecidos para a população norte-americana, somente dois foram significativos nessa população de consultório: doença aterosclerótica nas carótidas e evento tromboembólico prévio.

Discutiram-se as possíveis causas que levaram os outros fatores a não apresentarem significância estatística.

**Descritores:** acidente vascular encefálico, aterosclerose, doenças das artérias carótidas, embolismo, fatores de risco, fibrilação atrial.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Atrial fibrillation (AF) is common cardiac arrhythmia related to hemodynamic disturbance and thromboembolic events, with a consequent increase in costs and cardiovascular morbimortality. The great importance of clinical FA rests on the fact that this arrhythmia is the largest known direct cause of ischemic stroke. This study aimed to determine whether the risk factors associated with stroke in patients with AF established in the North American population, can be applied to a population of office in our country.

**METHOD:** We studied the records of 143 patients in the age group over 45 years, diagnosed with FA treated in a cardiology clinic. The parameters were examined: identification data of the patient; data on the history of the FA; presence of risk factors listed in the guideline of the FA American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) for stroke in patients with AF.

**RESULTS:** The presence of carotid atherosclerosis and previous thromboembolism demonstrated statistical significance; whereas other factors were not significant.

**CONCLUSION:** Among the ten risk factors established for the North American population, only two were significant in this population of office: carotid artery atherosclerosis and previous thromboembolism. The authors discuss possible causes that led to the other factors not present statistical significance.

**Keywords:** Atherosclerosis, atrial fibrillation, carotid artery diseases, embolism, risk factors, stroke.

### INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por ativação atrial incoordenada com consequente deterioração da função mecânica atrial<sup>1</sup>; além de estar relacio-

1. Docente da Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

2. Graduando da Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 19 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 30 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Henrique Pott Júnior

Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida - PUCC

Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo - Jd. Ipaussurama

13059-900 Campinas, SP.

E-mail: henriquepott@gmail.com

nada ao prejuízo hemodinâmico e eventos tromboembólicos, que resultam em aumento da morbimortalidade cardiovascular e dos custos terapêuticos<sup>2</sup>. Kannel e Benjamin<sup>3</sup> avaliaram os custos diretos do tratamento da FA nos Estados Unidos da América (EUA) e concluíram que a FA é um dos principais diagnósticos de alta hospitalar, responsável por 350.000 internações e de 5 milhões de consultas ambulatoriais, em 2001. O custo total, em 2005, foi estimado em \$6,65 bilhões de dólares, incluindo \$2,93 bilhões de dólares em internações.

Atualmente cerca de 2,3 milhões de pessoas são diagnosticadas com FA nos EUA, e com base no censo realizado pelo país, espera-se um aumento para 5,6 milhões até 2050. Sua prevalência dobra a cada década de idade, atingindo quase 9% na faixa etária de 80 a 89 anos<sup>3,4</sup>.

Segundo os dados do *Framingham Study*, os homens têm risco 1,5 vezes maior de desenvolver FA do que as mulheres após o ajuste de idade e condições predisponentes. Os fatores de risco (FR) cardiovasculares clássicos como hipertensão, diabetes e obesidade são importantes preditores independentes da FA. Devido à sua elevada prevalência, a hipertensão é fator preponderante na gênese de 14% das FA<sup>3,4</sup>.

A principal preocupação da FA é o risco 4 a 5 vezes maior de desenvolver acidente vascular encefálico (AVE), assumindo grande importância na idade avançada, pois o risco atribuível do AVE aumenta fortemente com a idade chegando a 23,5% na faixa etária de 80 a 89 anos. A presença de FA está associada a duplicação da mortalidade em ambos os sexos<sup>3,4</sup>.

Não obstante, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVE ocupa os primeiros lugares nas estatísticas de mortalidade por doenças cardiovasculares, variando de acordo com o grau de desenvolvimento do país<sup>5</sup>. No Brasil, o AVE ocupa a segunda posição nessas estatísticas, sendo responsável por 11% de todas as causas de mortalidade independente da faixa etária<sup>5</sup>.

Nos estudos realizados pelos grupos: *Atrial Fibrillation Investigators* (AFI) e *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF), alguns aspectos clínicos demonstraram ser consistentes como fatores de risco independentes para AVE e tromboembolismo em pacientes com FA: AVE ou ataque isquêmico transitório prévios (AIT), idade avançada, história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), e disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca manifesta. A combinação desses fatores torna esses riscos ainda maiores<sup>6</sup>.

Os eventos isquêmicos e a oclusão arterial sistêmica na FA são geralmente atribuídos à embolia de trombos originados no átrio esquerdo, no entanto, 25% dos AVE em pacientes com FA podem ser devido a doenças cerebrovasculares (DCV) intrínsecas, outras fontes de embolia cardíaca, ou a aterosclerose da aorta ascendente e ramos cervicais<sup>6</sup>.

Sendo a FA responsável por significativa morbidade e mortalidade na população em geral, principalmente decorrente do AVE e de internações mais do que qualquer outra arritmia, esta entidade tem causado grande preocupação

em saúde pública nos Estados Unidos da América e, neste momento, aflora a necessidade de ampliar os cuidados de prevenção e tratamento também em nosso meio.

O objetivo deste estudo foi verificar se os fatores de risco associados ao AVE em pacientes com FA, estabelecidos pela literatura norte-americana, podem ser aplicados em uma população brasileira de consultório.

## MÉTODO

Realizou-se estudo observacional do tipo transversal. A população-alvo foram 143 pacientes com diagnóstico de FA provenientes de uma clínica de Cardiologia geral. Foram incluídos portadores de FA paroxística, persistente e permanente com comprovação eletrocardiográfica.

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um questionário, contendo grupos de variáveis que pretenderam caracterizar 3 aspectos: dados de identificação do paciente; dados específicos sobre a história da FA, como: tempo de duração, tipo de reversão, evolução e dados considerados como fatores de risco para AVE em pacientes com FA. Presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e seu controle; diabetes *mellitus* (DM) e seu controle; hipertrofia ventricular esquerda (HVE); insuficiência cardíaca congestiva (ICC); valvopatia; doença aterosclerótica coronariana; doença aterosclerótica nas carótidas; evento tromboembólico prévio; dislipidemia e infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico SPSS *Statistics* v.17 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Realizada a estatística descritiva das variáveis coletadas, as categorias das variáveis independentes que apresentaram mais de uma categoria de resposta foram dicotomizadas.

A análise de regressão logística simples foi realizada entre cada variável independente para verificar se havia associação entre elas. A análise de regressão logística múltipla, com a finalidade de analisar a influência das variáveis quando consideradas em conjunto, isto é, identificar fatores associados ao risco de ocorrer AVE foi realizado nas variáveis independentes que apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram analisados 143 prontuários. Todos os pacientes possuíam diagnóstico prévio de FA. Em uma análise geral dos dados de identificação, verificou-se maior densidade de pacientes na faixa etária de 65 a 75 anos (41,96%); do sexo masculino (54,55%) e com índice de massa corpórea (IMC)  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (58,96%). Nos dados relacionados à história da FA, a maioria dos pacientes possuía FA classificada como permanente. A maioria (99,3%) fazia uso de algum tipo de terapia preventiva para AVE; e ainda, 85,31% dos pacientes não apresentaram episódios de AVE prévios (Gráfico 1).

Entre os principais fatores de risco cardiovasculares investigados pelo estudo de Framingham<sup>3,4</sup>, HAS e DM foram significativos preditores independentes da FA. No presente estudo os fatores de risco mais prevalentes foram HAS (58,04%) e valvopatias (69,23%). Os demais fatores de risco analisados

não apresentaram prevalência significante: HVE (42,66%); ICC (18,88%); doença aterosclerótica coronariana (8,39%); doença aterosclerótica nas carótidas (6,29%); evento tromboembólico prévio (8,39%); DM (19,58%); dislipidemia (40,56%); e IAM prévio (6,23%) (Gráfico 2).

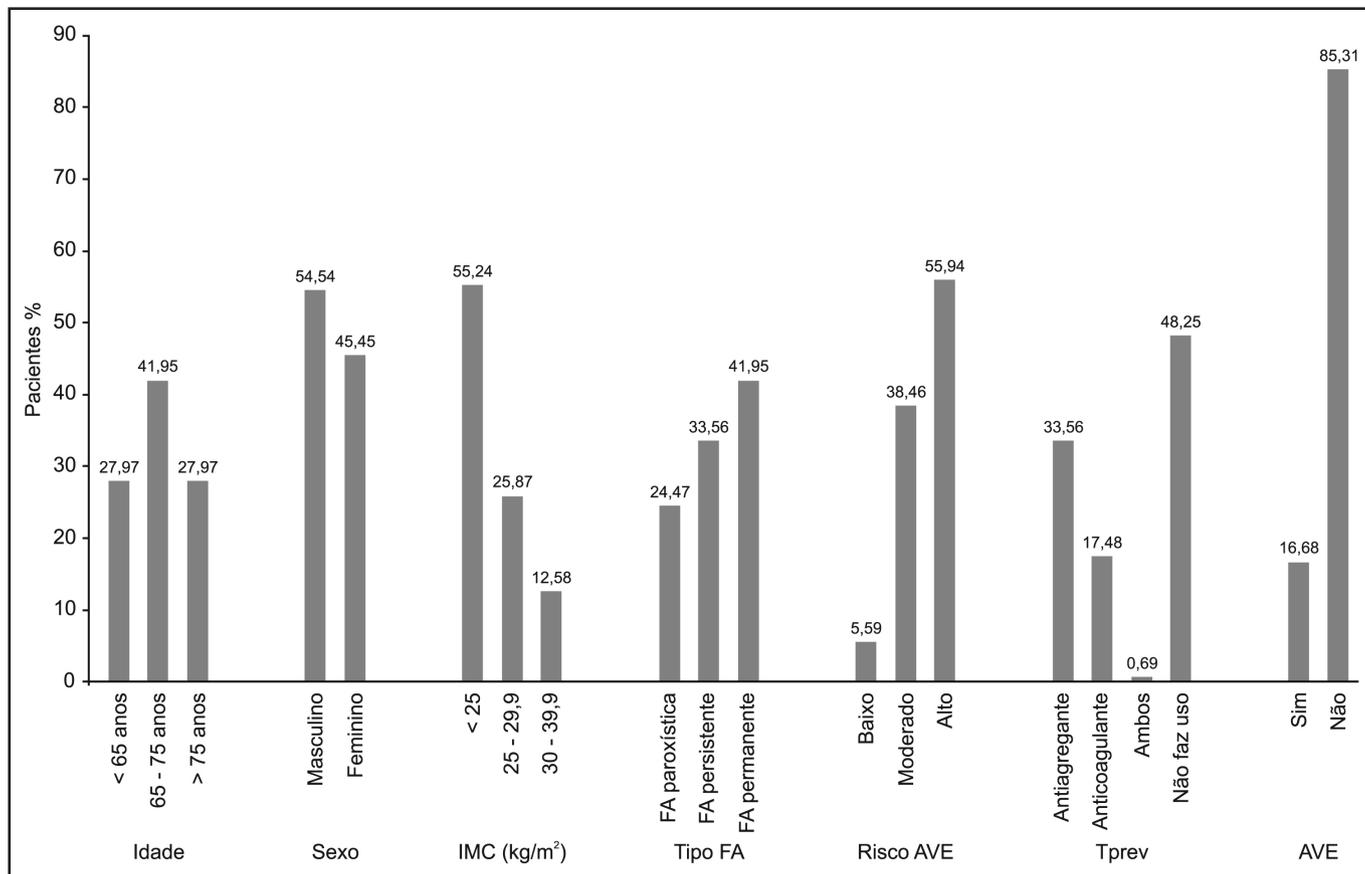


Gráfico 1 – Análise descritiva geral dos dados dos pacientes

IMC = índice de massa corpórea; Tipo FA = classificação da fibrilação atrial, FA – fibrilação atrial, Risco AVE = risco de desenvolvimento de AVE, Tprev = terapia preventiva, AVE = acidente vascular encefálico prévio.

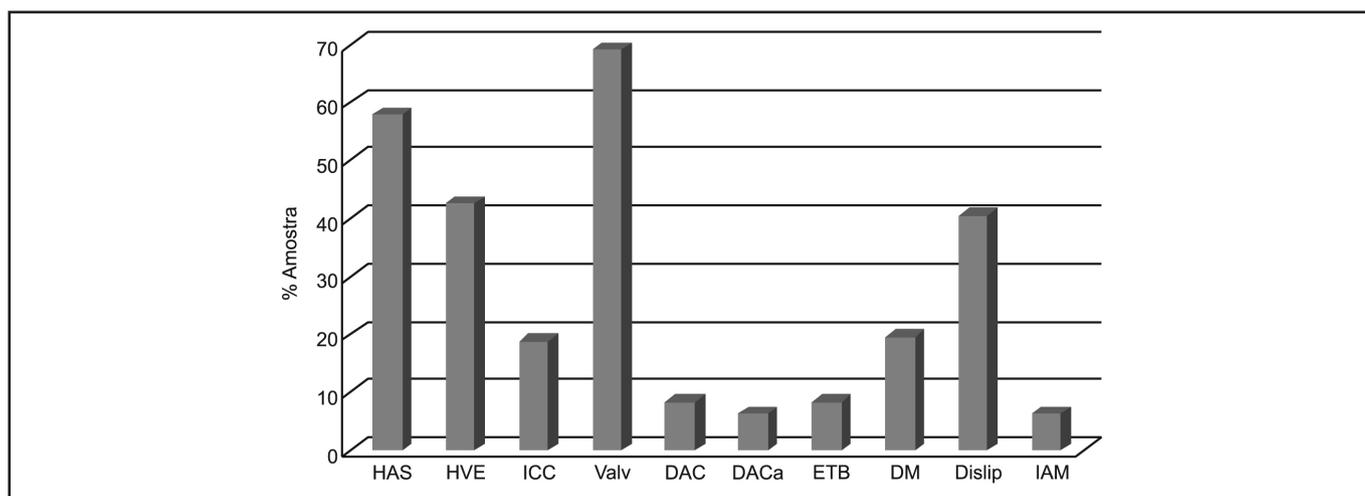


Gráfico 2 – Prevalência dos fatores de risco

HAS = hipertensão arterial sistêmica, HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo, ICC = insuficiência cardíaca congestiva, Valv = valvopatia, DAC = doença aterosclerótica coronariana, DACa = doença aterosclerótica nas carótidas, ETB = evento tromboembólico prévio, DM = diabetes *mellitus*, Dislip = dislipidemia, IAM = infarto agudo do miocárdio prévio.

Tabela 1 – Análise das regressões logísticas univariadas

Variáveis	Parâmetros Estimados	Erro Padrão	p-Valor	OR	IC95%
Terapia preventiva	0,9819	0,5159	0,0570	2,669	0,971; 7,338
HAS	-0,0433	0,4776	0,9278	0,958	0,376; 2,442
HVE	0,00957	0,4775	0,9840	1,010	0,396; 2,574
ICC	-0,3844	0,6638	0,5625	0,681	0,185; 2,501
Valvopatia	0,7291	0,5882	0,2152	2,073	0,655; 6,567
DAC	-0,6841	1,0723	0,5235	0,505	0,062; 4,127
DA carótidas	3,4011	0,8501	<,0001	29,998	5,669;158,732
TE Prévio	3,9989	0,8362	<,0001	54,536	10,591;280,817
DM	0,2966	0,5622	0,5978	1,345	0,447; 4,049
Dislipidemia	0,5627	0,4749	0,2361	1,755	0,692; 4,452
IAM Prévio	-12,3313	368,1	0,9733	-	-
Idade: 65-75 x < 65	0,1728	0,6629	0,7943	1,189	0,324; 4,359
Idade: > 75 x < 65	1,0033	0,6388	0,1163	2,727	0,780; 9,539
Sexo: masculino x feminino	0,3541	0,4846	0,4649	1,425	0,551; 3,684
IMC: 25-29,9 x < 25	0,4091	0,5695	0,4725	1,505	0,493; 4,596
IMC: 30-39,9 x < 25	0,4420	0,7248	0,5420	1,556	0,376; 6,440
FA permanente x paroxística	1,4171	0,7965	0,0752	4,125	0,866; 19,653
FA persistente x paroxística	1,0357	0,8352	0,2150	2,817	0,548; 14,478
FA persistente – reversão: Ambos x não persistente	2,4485	1,2585	0,0517	11,571	0,982;136,335
FA persistente – reversão: elétrica x não persistente	-12,2587	368,1	0,9734	-	-
FA persistente – reversão: química x não persistente	-0,0692	0,5622	0,9021	0,933	0,310; 2,809

HAS = hipertensão arterial sistêmica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; valvopatia; DAC = doença aterosclerótica coronariana; DA carótidas = doença aterosclerótica nas carótidas; TE prévio = evento tromboembólico prévio; DM = diabetes mellitus; IAM = infarto agudo do miocárdio; IMC = índice de massa corpórea; FA = fibrilação atrial.

Tabela 2 – Análise de regressão logística múltipla, modelando a probabilidade da ocorrência de AVE

Variáveis	Parâmetros Estimados	Erro Padrão	p-Valor	OR	IC95%
DAC	3,5327	0,9444	0,0002	34,217	5,375; 217,808
TP	4,0906	0,8878	<,0001	59,774	10,491; 340,584

DAC = doença aterosclerótica nas carótidas; TP = tromboembolismo prévio.

Ainda, visando identificar os fatores associados ao risco de ocorrer AVE, por meio de uma análise de regressão logística univariada observou-se que a presença de doença aterosclerótica nas carótidas (33,3%) e tromboembolismo prévio (47,6%) demonstrou significância estatística ( $p < 0,0001$ ); em contrapartida aos demais fatores não foram significativos. Os resultados encontram-se na tabela 1.

A tabela 2 mostra os dados da análise de regressão logística múltipla, que confirma o fato da doença aterosclerótica nas carótidas e do tromboembolismo prévio, aumentar a probabilidade de ocorrência de AVE.

## DISCUSSÃO

Estima-se que 2,2 milhões de adultos nos EUA possuam fibrilação atrial, marcando-a como a arritmia sustentada de alta prevalência<sup>7</sup>. Segundo o estudo de Framingham é a arritmia supraventricular sustentada de maior prevalência e

sua incidência aumenta progressivamente com a idade, e que mais se relaciona ao AVE. O Brasil ainda carece de dados estatísticos acerca da prevalência desta arritmia.

Considerando o ônus da morbidade, mortalidade e o alto custo que a FA atinge, é perfeitamente válido e recomendado a constante análise dos fatores de risco associados ao AVE em pacientes com FA. Estudo retrospectivo realizado nos EUA visando quantificar em larga escala o custo global da FA no país, demonstrou que o seu elevado custo total é devido às despesas de internação, e que estratégias de gestão para reduzir as internações relacionadas à FA se fazem necessárias<sup>8</sup>. Por conseguinte, a detecção e correção dos fatores de risco para o AVE constituem um item de extrema importância no tratamento da doença. Atualmente é comprovado que o controle dos fatores de risco reduz significativamente a incidência da doença, sendo assim, é de fundamental importância o conhecimento e a pesquisa<sup>9</sup>. Estudos multicêntricos como os realizados pelos grupos AFI, SPAF e *The Stroke Risk in Atrial*

*Fibrillation Working Group*, demonstraram alguns aspectos clínicos como fatores de risco ao AVE em pacientes com FA. Segundo estes estudos, evento tromboembólico prévio, idade avançada, hipertensão e diabetes são os principais fatores de risco para AVE em pacientes com FA.

Apesar dos fatores de risco estabelecidos pela literatura norte-americana já terem sido amplamente descritos em várias pesquisas, ainda desconhecia-se a frequência e a importância de cada um deles em população brasileira de consultório.

Em relação aos aspectos clínicos da população estudada, observaram-se resultados diferentes daqueles apontados pela literatura. A doença aterosclerótica nas artérias carótidas e evento tromboembólico prévio são os fatores de risco que apresentaram maior impacto de associação com o AVE.

HAS, DM, HVE, ICC, valvopatia, DAC, dislipidemia e IAM prévios são os fatores de risco descritos na literatura que apresentam associação com AVE. Todavia, os resultados demonstraram que destes, apenas DM, ICC e IAM prévios apresentaram tendência de associação com AVE. Ainda foi observado que o IMC e o histórico de FA persistente também apresentaram tal probabilidade. Mas após a realização da análise de probabilidade de associação destas características por meio do teste de Fisher nenhum deles apresentou significância estatística ( $p < 0,05$ ). Tal diferença pode ser decorrente do número da amostra ser diferente.

A estratificação de risco para tromboembolismo na FA é de grande importância e diversos esquemas já foram testados e descritos<sup>6,9</sup>. Não obstante, visando facilitar a estratificação do risco de AVE em pacientes com FA formulou-se um escore de risco denominado CHADS2<sup>10</sup>. As letras que compõem esta sigla são os fatores de risco: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, idade > 75 anos (**a**ge), diabetes *mellitus*, e evento tromboembólico prévio (**s**troke). Neste escore, cada um dos fatores de risco recebe um ponto, exceto história prévia de AVE, que recebe dois pontos. Quanto maior o número de pontos detectado em determinado paciente, maior a probabilidade de complicação tromboembólica, sendo que escores iguais ou maiores que 2 classificam o risco como moderado/elevado indicando a necessidade de uso de anticoagulantes<sup>11</sup>. De certa forma, os resultados do presente estudo são condizentes com a literatura, quando demonstram a importância do evento tromboembólico prévio como fator de risco, bem como as probabilidades dos fatores ICC e DM na associação ao AVE (CHADS2). Apesar dos fatores de risco HAS e DM serem classificados no escore como significativos, não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Ainda foi possível demonstrar o impacto da presença de doença aterosclerótica nas carótidas como importante fator de risco para a população estudada; bem como a tendência de associação do AVE aos fatores de risco IMC e histórico de FA persistente.

Os demais fatores de risco já bem estabelecidos na literatura não demonstraram ter significado estatístico neste estudo, porém ressalta-se a importância de considerar que talvez o nú-

mero de pacientes estudados fosse insuficiente para demonstrar resultados próximos aos da literatura, além do impacto de características epidemiológicas e genéticas distintas desta população. Em revisão epidemiológica, Ryder e Benjamin<sup>2</sup> demonstraram as diferentes prevalências da fibrilação atrial em diferentes países, o que corrobora com a hipótese de que características epidemiológicas e genéticas distintas alteram o significado dos fatores de risco em diferentes populações.

Diante do exposto, deduz-se que o conhecimento e controle dos fatores de risco possam reduzir significativamente a incidência de AVE em pacientes com FA. Os fatores de risco estabelecidos pela literatura norte-americana podem ser aplicados na população brasileira de consultório, levando-se em consideração que a importância de cada um como risco relativo varia de acordo com as características epidemiológicas e genéticas da população em questão. Nesta perspectiva, levanta-se a necessidade de discussão sobre a importância de fatores de risco epidemiológicos, relacionados ao AVE em pacientes com FA na população brasileira.

## REFERÊNCIAS

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):651-745.
2. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):131R-R138.
3. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):17-40, ix.
4. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290(8):1049-56.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death - World Health Statistics 2006. Fact Sheet N° 310, 2007.
6. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6(11):981-93.
7. Wheeldon NM, Tayler DI, Anagnostou E, et al. Screening for atrial fibrillation in primary care. *Heart* 1998;79(1):50-5.
8. Kim MH, Lin J, Hussein M, et al. Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Adv Ther* 2009;26(9):847-57.
9. Tay KH, Lip GY, Lane DA. Atrial fibrillation and stroke risk prevention in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2009;101(3):415-6.
10. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-92.
11. Hopps S, Marcy TR. Warfarin versus aspirin: using CHADS2 to guide therapy for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Consult Pharm* 2009;24(11):841-4.

# Prevalência e estudo neuropsicológico de transtornos cognitivos decorrentes de neuroinfecções em hospital de referência\*

## *Prevalence and neuropsychology study of cognition diseases in neuroinfections in a reference hospital*

Cláudio Henrique Ribeiro Reimer<sup>1</sup>, Leonardo Ferreira Caixeta<sup>2</sup>, Liza Batista Siqueira<sup>3</sup>, Paula Jardim Jácomo<sup>3</sup>, Ingrid Dahas Ribeiro<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital de Doenças Tropicais (HDT), Goiânia, GO.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Várias doenças infecciosas e parasitárias foram descritas como possíveis causadoras de prejuízos cognitivos, destacando-se as neuroinfecções que, pela localização no sistema nervoso central (SNC), podem evoluir para quadros demenciais francos (embora passíveis de reversão). As vastas possibilidades etiológicas tem como resultado grande heterogeneidade de sintomas neuropsiquiátricos, o que pode dificultar a avaliação clínica, mas se forem utilizados os recursos de testes neuropsicológicos, aumenta-se as probabilidades de detecção de sintomas cognitivos e comportamentais e conseqüentemente a precisão diagnóstica. O estudo teve como objetivo estimar a prevalência de alterações cognitivas nas neuroinfecções.

**MÉTODO:** A amostra foi composta por 60 pacientes portadores de infecção do SNC no intuito de identificar possíveis alterações do desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).

**RESULTADOS:** Através da aplicação do MEEM verificou-se que 20 pacientes (33,3%) apresentaram transtornos cognitivos sem demência e 23 pacientes foram diagnosticados com demências, sendo este o quadro neuropsicológico mais prevalente (38,3%).

**CONCLUSÃO:** Observou-se alta prevalência de transtornos cognitivos entre os quadros de neuroinfecções, demonstrando a necessidade de investigação de aspectos cognitivos nos pacientes portadores de infecções do SNC.

**Descritores:** Neuroinfecção, neuropsicologia, transtornos cognitivos.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several infectious and parasitic diseases were described as possible causes of cognition losses, mainly neuroinfections, which, due to their location in the CNS, can evolve to dementia (although possible of reversal). The wide etiologic possibilities are a result of a large number of neuropsychiatric symptoms, which may complicate clinical evaluation. However, by using neuropsychological tests, the chances of detecting cognitive and behavioral symptoms are increased as well as precision in diagnosis. The study estimates the prevalence of cognition disorders in neuroinfection.

**METHOD:** We evaluated patients with infection in CNS for identification of possible alterations in Mini Mental State (MMSE).

**RESULTS:** based on MMSE, it was observed that 20 patients (33.3%) presented cognition diseases without dementia, and 23 patients were diagnosed with dementia, which was the most common neuropsychological alteration (38.3%).

**CONCLUSION:** Through this study, high prevalence of cognition disorders was found among neuroinfections, which shows the need of cognitive aspects investigation in infection of the CNS.

**Keywords:** cognition disorders, Neuroinfection, neuropsychology.

### INTRODUÇÃO

As demências constituem síndromes caracterizadas por alterações cognitivas (hipomnesia, déficit na atenção, declínio intelectual, afasia, apraxia, agnosia, etc.), alterações do comportamento (inquietação, insônia, sintomas depressi-

1. Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, GO, Brasil

2. Professor de Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO, Brasil

3. Graduandas de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO, Brasil

Apresentado em 05 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 01 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Cláudio Henrique Ribeiro Reimer  
Rua Jules Verels, s/nº - Setor Negrão de Lima  
74650-160 Goiânia, GO.

E-mail: claudio.psiqiatra@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

vos, alucinações, delírios etc.) e prejuízo funcional (limitações nas atividades da vida diária, incluindo laborais e sociais)<sup>1-3</sup>. Se os prejuízos cognitivos ou comportamentais não são suficientes para prejudicar funcionalmente o paciente, então se utiliza o termo: comprometimento cognitivo leve, o que já pode ser indício de quadro demencial incipiente<sup>4</sup>. Os quadros reversíveis ocorrem em 10% a 20% dos casos de demência, sendo que até o início do século passado o conceito de irreversibilidade estava incluso no conceito de demência, fato esse modificado pelo sucesso no tratamento da *Neurolyues* com o advento da malarioterapia<sup>5,6</sup>.

A prevalência das demências infecciosas é maior em pacientes adultos e pré-senis, porém também há relato de casos em crianças, adolescentes e idosos. As demências degenerativas primárias (p. ex.: a doença de Alzheimer) ocorrem em idades mais avançadas, dessa forma é imperativo investigação de causas infecciosas para quadros demenciais em pacientes jovens e de meia-idade<sup>7</sup>.

Houve um acréscimo na esperança de cura dos pacientes com quadros demenciais após a descoberta de etiologias infecciosas, tanto pelo próprio tratamento específico para a infecção, como pelo fato de haver estímulo a estudos que envolvam investigações de possíveis causas virológicas para doenças como doença de Alzheimer e doença de Pick<sup>8</sup>.

Entre as doenças infecciosas e parasitárias que podem causar demência podem-se citar doenças comuns, mas que raramente causam demências (como as meningites bacterianas agudas, malária ou doença de Chagas), doenças com alta prevalência e que podem se manifestar como síndrome demencial (neurocisticercose ou síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA), além de doenças raras, mas que a apresentação geralmente é por síndrome demencial como panencefalite esclerosante subaguda (PEES), leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) ou doenças priônicas.

A diversidade de neuroinfecções, bem como a heterogeneidade de sintomas cognitivos e comportamentais dificulta a realização de correlações entre estas afecções, assim como a busca de um padrão de comprometimentos neuropsicológicos para cada uma delas. O Brasil apresenta, contudo, uma das mais altas taxas de neuroinfecções do mundo<sup>9</sup> o que conseqüentemente torna o campo de estudo bastante vasto e as pesquisas promissoras.

Verificou-se uma intersecção entre especialidades médicas no estudo das demências de etiologias infecciosas tais como: Infectologia, Neurologia e Psiquiatria. A introdução de outro método na pesquisa, no caso o neuropsicológico, demonstra a necessidade de uma abordagem interdisciplinar nesta área. Os prejuízos cognitivos não necessariamente ocorrem em todos os pacientes com alguma seqüela de neuroinfecção, mas especialmente algumas delas se destacam devido à preferência anatômica da lesão ou pelo mecanismo fisiopatológico envolvido.

Observou-se que alterações cognitivas secundárias às neu-

roinfecções foram relatadas pela literatura científica, no entanto, constatou-se que os aspectos neuropsicológicos nem sempre são valorizados durante a avaliação médica do paciente. Nesse sentido, existe uma carência de estudos que abordem as alterações neuropsiquiátricas nas doenças infecciosas e parasitárias. Esta lacuna repercute diretamente na falta de assistência neuropsiquiátrica desses pacientes portadores de seqüelas cognitivas e comportamentais, tanto no acompanhamento em regime de internação quanto ambulatorial. Não existindo o diagnóstico da condição neuropsiquiátrica, não haverá reabilitação do paciente.

O estudo teve como objetivo estimar a prevalência de alterações cognitivas nas neuroinfecções.

## MÉTODOS

Após aprovação da Comissão de Ética do Hospital de Doenças Tropicais (HDT) (Protocolo nº 005/04), realizou-se este estudo prospectivo, junto aos departamentos de Medicina Tropical e Dermatologia nas enfermarias e ambulatórios do HDT de Goiás.

Foram avaliados 60 pacientes portadores de neuroinfecções, com idades entre 18 e 63 anos; não selecionados e previamente e internados no HDT no o período de dezembro de 2007 a dezembro de 2008.

Os critérios de exclusão foram: portadores de sintomatologia neurológica não decorrente da própria neuroinfecção, histórico de alcoolismo ou uso de drogas ilícitas e portadores de condição psiquiátrica prévia. Também foram excluídos os pacientes que apresentavam quadro de ataxia ou plegia de membros superiores (devido à necessidade de escrever ou desenhar durante o exame), os portadores de amaurose e aqueles sem capacidade de comunicação verbal. Pacientes que apresentavam rebaixamento do nível de consciência ou confusão mental (*delirium*) também foram excluídos.

Os pacientes foram submetidos a avaliações de idade, escolaridade, sexo e diagnóstico; avaliação cognitiva global pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>10</sup>, realizada com pontos de corte diferenciados segundo o nível de instrução (20 para analfabetos, 25 para aqueles com escolaridade entre 1 e 4 anos, 26 para os pacientes com escolaridade entre 5 e 8 anos, 28 para escolaridade entre 9 e 11 anos e 29 para aqueles com mais de 11 anos)<sup>11</sup>.

Foram considerados portadores de demência aqueles pacientes que apresentaram pontuação no MEEM abaixo do valor referencial. Pacientes que não preencheram os critérios para demência, mas que apresentaram alterações no MEEM e classificados como portadores de transtornos cognitivos.

A análise estatística foi feita através da descrição dos dados demográficos individuais, realização de estatística descritiva do conjunto de doenças, efetuando cruzamento com os achados epidemiológicos e pontuações obtidas no MEEM e realização dos testes Kolmogorov-Smirnov e *t* de Student.

## RESULTADOS

Todos os 60 pacientes são brasileiros e residentes em Goiás, havendo predominância do sexo masculino ( $n = 41$ , 68,3%). A média de escolaridade dos pacientes se mostrou baixa:  $7,3 \pm 3,8$  anos. A média de idade foi de  $36,3 \pm 10,7$  anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Média e variações observadas (valores mínimos e máximos) das variáveis demográficas do total da amostra ( $n = 60$ )

Idade (anos)	Anos (média)	36,3	(18 – 63)
Sexo	Masculino	41	68,3%
	Feminino	19	31,7%
Escolaridade	Anos (média)	7,3	(0-16)

Quanto à distribuição da frequência das neuroinfecções, verificou-se que o diagnóstico de neurocriptococose esteve presente em 13 pacientes (21,7%), ocorrido o mesmo para o diagnóstico de neurotoxoplasmose ( $n = 13$ , 21,7%). Meningite viral ocorreu em 10 pacientes, perfazendo 16,7% do total. Encontrou-se também 10 pacientes com histórico de meningites bacterianas (16,7% da amostra), uma vez que pacientes com meningite pneumocócica ( $n = 6$ , 10%) e meningite meningocócica ( $n = 4$ , 6,7%) foram incluídos em um mesmo grupo. Os pacientes com encefalopatia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) somaram 5 pacientes, representando 8,3% da amostra. Neurotuberculose ( $n = 4$ , 6,7%), neurocisticercose ( $n = 2$ , 3,3%), abscesso cerebral estafilocócico ( $n = 1$ , 1,7%), histoplasmose cerebral ( $n = 1$ , 1,7%) e neurosífilis ( $n = 1$ , 1,7%) foram incluídos no grupo “outros diagnósticos” para análise estatística devido ao baixo  $n$  de cada diagnóstico em separado (Gráfico 1).

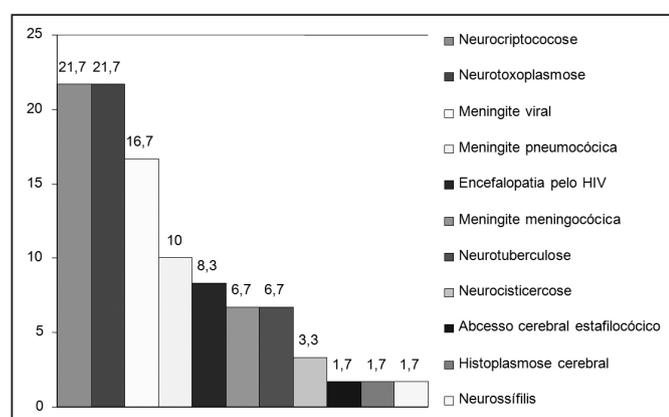


Gráfico 1 – Prevalência dos diagnósticos (%)

Observou-se que diagnósticos de neurocriptococose e neurotoxoplasmose representaram quase a metade da amostra (43,4%) e todos estes casos ocorreram no contexto de comorbidade com SIDA. Se adicionar também os casos de encefalopatia pelo HIV (5 casos) obteve-se um total de 31 pacientes, ou seja, 51,7%.

Na avaliação da amostra como um todo, o MEEM apresentou pontuações com variação de 3 a 30 pontos (média: 22 e desvio padrão: 6,1). Com relação aos valores de referência adaptados à escolaridade<sup>11</sup>, as faixas de escolaridade de um a 11 anos mostraram-se abaixo do ponto de corte, portanto sugestivo da presença de demência. No caso do grupo dos analfabetos, apesar de a média ter sido baixa, o resultado não foi estatisticamente significativo, provavelmente pelo  $n$  ter sido muito baixo ( $n = 2$ ) nesse grupo (Tabela 2).

Tabela 2 – Média e desvio padrão do MEEM de acordo com a escolaridade e valor de  $p$  no total da amostra<sup>11</sup>

Escolaridade (anos)	n	Total MEEM		Referência	t *	Valor de p
		Média	Desvio Padrão			
0	2	17,0	7,1	$\geq 20$	-0,60	0,33
1 a 4	11	20,0	5,1	$\geq 25$	-3,24	0,004
5 a 8	27	21,1	7,2	$\geq 26$	-3,56	0,001
9 a 11	14	24,3	3,4	$\geq 28$	-4,03	0,001
> 11	6	25,8	4,3	$\geq 29$	-1,82	0,06

\*teste  $t$  de Student

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

A partir dos critérios estabelecidos para diagnóstico de transtornos cognitivos e demências obteve-se a prevalência destas entidades em cada grupo de neuroinfecção (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 – Pontuações médias do MEEM de acordo com os grupos diagnósticos dos pacientes com neuroinfecções

Diagnósticos	MEEM
Meningites virais	21,5
Encefalopatia pelo HIV	16,2
Neurocriptococose	23,5
Meningite Bacteriana Aguda	24,8
Neurotoxoplasmose	21,9
Outros	20,3

MEEM = Mini-Exame do Estado Mental

Tabela 4 – Prevalência de transtornos cognitivos e demências em relação aos diagnósticos encontrados

Prevalência	Cognitivos		
	Normal	Transtornos	Demências
Meningites virais	4	3	3
Encefalopatia pelo HIV	0	2	3
Neurocriptococose	5	4	4
Neurotoxoplasmose	1	3	9
Meningite bacteriana aguda	5	5	0
Outros	2	3	4
Total	17	20	23

Através da análise dos dados encontrados, verificou-se que o total de pacientes com transtorno cognitivo foi igual a 20 (um terço do total) e de portadores de demência igual

a 23 (38,3% da amostra). Observou-se também, que se os pacientes portadores de transtorno cognitivo tivessem sido inseridos no grupo dos portadores de demência, o percentual obtido seria de quase 72% do total de pacientes.

## DISCUSSÃO

A abordagem neuropsicológica através de realização de testes é um importante aspecto no diagnóstico e condução dos casos de pacientes com declínio cognitivo. Muitas variáveis podem influenciar o desempenho nos testes neuropsicológicos, como a idade, escolaridade, sexo, doenças sistêmicas e também o próprio prejuízo cognitivo ou déficits sensoriais que o indivíduo venha a apresentar. Dessa forma a análise de variáveis demográficas é fundamental para a compreensão do processo de doença e também para comparação com valores referenciais mais condizentes com a realidade do paciente.

Houve predominância de pacientes do sexo masculino nos casos de meningites e meningoencefalites, condizente com achados da literatura<sup>12,13</sup>. No estudo de Leimann e Koifman<sup>13</sup>, a média de idade dos pacientes com meningite criptocócica foi de 35,9 anos, bastante próxima da média do presente estudo (36,3 anos), apesar da inclusão dos mais diversos diagnósticos de neuroinfecção.

As médias de pontuações do MEEM mostraram-se alteradas mesmo com uma média de idade de 36,3 anos, já que os relatos na literatura apontam que os prejuízos cognitivos em neuroinfecções ocorrem geralmente na meia-idade<sup>14</sup>. Na análise dos grupos em separado, apenas o grupo meningites bacterianas agudas não demonstrou alterações estatisticamente significantes no MEEM.

O total de pacientes portadores do HIV foi de 51,7%, provavelmente pelo fato do hospital ser referência para tratamento de SIDA, já que outros possíveis casos de neuroinfecções podem ter sido acompanhados em hospitais especializados na área de Neurologia e até mesmo em hospitais psiquiátricos. A portabilidade do vírus também pode ter influenciado os resultados para neurotoxoplasmose e neurocriptococose, considerando que o HIV-1 pode afetar o SNC nos primórdios da infecção e dessa forma influenciar também o desempenho neuropsicológico dos pacientes que não estão no grupo encefalopatia pelo HIV. Interessante notar que, apesar de realizar o estudo em um hospital de referência, não foram verificados casos de leuconcefalopatia multifocal progressiva. Além disso, o número de pacientes (5) com encefalopatia pelo HIV mostrou-se baixo. Um dos aspectos que pode ter contribuído para o baixo número de pacientes com encefalopatia pelo HIV pode ter sido o fato de avaliar pacientes internados, e a encefalopatia pelo HIV instala-se de uma forma insidiosa e mesmo silenciosa, dificultando a identificação dos casos, principalmente se o paciente apresentar a forma menor<sup>15</sup>.

Observou-se que o grupo das meningites bacterianas apresentou evidente dissonância comparada aos demais grupos, uma vez que nem o MEEM, nem o questionário de Pfeiffer mostraram-se alterados. Esses dados vão de encontro com os achados da literatura, já que vários estudos têm relatado prejuízos cognitivos decorrentes de meningites bacterianas<sup>16-18</sup>. No entanto, na presente amostra foram avaliados apenas adultos e os estudos que relatam sequelas foram feitos em menores de 18 anos. Além disso, verificou-se que o comprometimento cognitivo é inversamente proporcional à idade da infecção<sup>19</sup>, dado curioso, pois contraria as noções de plasticidade cerebral.

## CONCLUSÃO

Através deste estudo verificou-se alta prevalência de transtornos cognitivos entre os quadros de neuroinfecções, sendo que 38,3% da amostra apresentaram critérios para o diagnóstico de demência.

Os resultados demonstram uma necessidade de abordagem preventiva e diagnóstica no intuito de minimizar os prejuízos cognitivos em pacientes com neuroinfecções. Políticas públicas deveriam ser direcionadas para investimento e acompanhamento de pacientes com sequelas cognitivas, no entanto, esta parece ser uma distante realidade, considerando que o treinamento de profissionais direcionado à identificação de prejuízos cognitivos ainda é escasso, principalmente se for considerado o campo das neuroinfecções, que ainda carece de maior volume de estudos com esse direcionamento.

## REFERÊNCIAS

1. Neary D. Classification of the dementias. *Rev Clin Gerontol* 1994;4(2):131-40.
2. Mutarelli EG. Demências. *Rev Bras Medicina* 1999;56(1):1-2.
3. Caixeta L. Demências. São Paulo: Lemos Editorial; 2004.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58(12):1985-92.
5. Senties-Madrid H, Estanol-Vidal B. Reversible dementias and treatable dementias. *Rev Neurol* 2006;43(2):101-12.
6. Steel J. Malarial therapy in general paralysis of the insane [MD thesis]. University of Edinburgh, 1926.
7. Asada T. Young-onset dementia: an unresolved challenge. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2008;110(1):13-21.
8. Urosevic N, Martins RN. Infection and Alzheimer's disease: the APOE epsilon4 connection and lipid metabolism. *J Alzheimers Dis* 2008;13(4):421-35.
9. Escosteguy CC, Medronho Rde A, Madruga R, et al. Epidemiologic surveillance and evaluation of meningitis hospital care. *Rev Saude Publica* 2004;38(5):657-63.
10. 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(3):189-98.
11. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, et al. Suggestions for uti-

- lization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):777-81.
12. Cota GF, Campos JPR, Gouveia Junior GJ. Epidemiologia da meningite aguda entre adultos em um centro de referência em doenças infecciosas em Minas. *Rev Bras Medicina* 2006;63(6):274-7.
  13. Leimann BC, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saude Publica* 2008;24(11):2582-92.
  14. Zachhuber C, Leblhuber F, Jellinger K, et al. Necrotizing herpes simplex encephalitis as the cause of a progressive dementia syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(38):1278-82.
  15. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19(6):517-24.
  16. Weisfelt M, van de Beek D, Hoogman M, et al. Cognitive outcome in adults with moderate disability after pneumococcal meningitis. *J Infect* 2006;52(6):433-9.
  17. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 2006;129(Pt 2):333-45.
  18. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, et al. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(10):1092-6.
  19. Anderson V, Bond L, Catroppa C, et al. Childhood bacterial meningitis: impact of age at illness and acute medical complications on long term outcome. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3(3):147-58.

# Adesão ao tratamento farmacológico de uso diário de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise\*

## *Adhesion of chronic renal hemodialysis patients to daily pharmacologic treatment*

Fábio de Souza Terra<sup>1</sup>, Ana Maria Duarte Dias Costa<sup>2</sup>, Estevão Tavares de Figueiredo<sup>3</sup>, Alline Moterani de Moraes<sup>4</sup>, Marina Dias Costa<sup>5</sup>, Rosane Dias Costa<sup>5</sup>

\*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano (FCM-UNIFENAS), Alfenas, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi verificar se o portador de nefropatia crônica em tratamento hemodialítico possui adesão ao tratamento farmacológico de uso diário.

**MÉTODO:** Trata-se de um estudo, epidemiológico, descritivo, transversal e quantitativo, realizado nos 30 pacientes que se encontravam em tratamento hemodialítico em clínica do município de Alfenas, MG, no período de janeiro e fevereiro de 2006. Após a coleta, os dados foram inseridos no *software* SPSS versão 10.0, para sua tabulação e aplicação de teste estatístico (Qui-quadrado).

**RESULTADOS:** Todos os pacientes estudados fazem uso de medicamentos, sendo que 40% consomem de 4 a 6 fármacos e 73,33% não necessitam de ajuda para tomar os remédios. Os principais fármacos utilizados pelos renais crônicos são os anti-hipertensivos. Quanto à adesão ao tratamento, todos os pacientes informaram que usam diariamente esses fármacos; mas 16,66% já interromperam por

conta própria o seu uso, alegando principalmente presença de reações adversas.

**CONCLUSÃO:** Cabe aos profissionais que atendem os renais crônicos submetidos à hemodiálise identificar as barreiras que dificultam essa adesão, e oferecer informações necessárias para a manutenção do tratamento farmacológico.

**Descritores:** Adesão ao Tratamento, Hemodiálise, Insuficiência Renal Crônica, Uso de Medicamentos.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To examine whether the holder of chronic kidney disease on hemodialysis has pharmacological treatment of daily use.

**METHOD:** This is a study, epidemiological, descriptive, cross-sectional quantitative study conducted with all 30 patients who were on hemodialysis at a clinic hemodialysis Alfenas, MG, between January and February 2006. After collection, the data were entered into SPSS version 10.0, for the same tab and application of statistical analysis (Chi-square).

**RESULTS:** All patients are using drugs, and 40% consume 4 to 6 drugs, and 73.33% do not need help to take the drugs. The main drugs used by chronic renal failure are antihypertensives. Regarding adherence to treatment, all patients reported taking these drugs every day, but 16.66% had interrupted their own use of drugs, mainly citing the presence of adverse reactions.

**CONCLUSION:** It is the professionals who treat chronic renal patients undergoing hemodialysis identify the barriers to their adherence, and provide information necessary for the maintenance of drug therapy.

**Keywords:** Adhesion to the Treatment, Chronic Kidney Failure, Hemodialysis, Use of Medicines.

### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica pode ser definida como uma síndrome provocada por uma variedade de nefropatias que, devido a sua evolução progressiva, determinam de modo gradativo e quase sempre inexorável uma redução global das múltiplas funções renais, isto é, glomerulares, tubulares e endócrinas.

1. Professor da Faculdade de Enfermagem e da FCM-UNIFENAS; Doutorando em Ciências pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – EERP/USP. Alfenas, MG, Brasil

2. Professora Titular de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Faculdade de Odontologia da UNIFENAS. Doutora em Farmacologia pela UNICAMP. Coordenadora do Mestrado em Saúde da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

3. Graduando (6º Ano) da FCM-UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

4. Graduanda (5º Ano) da Faculdade de Farmácia da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

5. Médica pela UNIFENAS e Mestre em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG, Brasil

Apresentado em 22 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 01 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Estevão Tavares de Figueiredo

Rua Nepomuceno, 10 – Residencial Oliveira

37130-000 Alfenas, MG

E-mail: estevao.tavares@yahoo.com.br

Em consequência, os rins tornam-se incapazes de desempenhar suas múltiplas e essenciais atividades homeostáticas<sup>1</sup>.

Os meios de tratamentos utilizados no paciente nefropata crônico são: terapia renal substitutiva, por meio da hemodiálise (HD), diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), diálise peritoneal cíclica, diálise peritoneal intermitente e transplante<sup>2</sup>. Ressalta-se também a importância de realizar o tratamento dietético, restrição hídrica e tratamento farmacológico<sup>3</sup>.

A hemodiálise é definida como um processo terapêutico capaz de remover catabólitos do organismo e corrigir as modificações do meio interno por meio da circulação do sangue em máquina idealizada para este fim. O método consiste, essencialmente, na circulação extracorpórea do sangue em tubos ou compartimentos feitos de uma membrana semipermeável e constantemente banhados por uma solução eletrolítica apropriada – solução de diálise ou banho<sup>1</sup>.

Há também o tratamento farmacológico, em que a medicação vem sendo utilizada principalmente como forma de alívio ou de cura de uma determinada doença ou síndrome<sup>4</sup>.

Os principais medicamentos de uso diário, comumente prescritos aos portadores de nefropatia crônica incluem: captopril, lonitem, furosemida, nifedipina, atensina, propranolol, metildopa (hipotensores), monocordil (vasodilatador coronariano), omeprazol (protetor gástrico – reduz a secreção do ácido gástrico), ácido fólico (antianêmico), carbonato de cálcio (para evitar a hipocalcemia), sulfato ferroso (para repor a perda de ferro no sangue residual), complexo B, vitamina C, bicarbonato de sódio (antiácido gástrico – alcalinizante) e eritropoietina humana recombinante (para evitar ou tratar a anemia)<sup>2,5,6</sup>.

Fatores como a quantidade de medicamentos, as reações adversas, a incompatibilidade entre os fármacos, a dificuldade na compreensão das metas da terapia e da implicação do seu uso inadequado contribuem para dificultar a adesão ao tratamento farmacológico de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise<sup>7</sup>.

A aderência refere-se à conduta do paciente ao seguir as prescrições médicas, no que diz respeito à posologia, à quantidade de medicamentos por horário, o tempo de tratamento e às recomendações especiais para determinados medicamentos<sup>8</sup>. A adesão é definida como o grau de coincidência entre a prescrição e o comportamento do paciente durante um tratamento<sup>9</sup>.

Uma boa adesão implica na habilidade do paciente em cumprir com as recomendações clínicas conforme o recomendado, utilizar o medicamento como prescrito, adotar as mudanças aconselhadas no estilo de vida e realizar os procedimentos diagnósticos e de monitoramento recomendados<sup>10</sup>. Vale destacar que no mundo 50% dos pacientes com doenças crônicas não seguem o tratamento corretamente, principalmente o farmacológico<sup>11</sup>. Estudos mostram que os pacientes têm uma reconhecida dificuldade de adesão ao tratamento<sup>12,13</sup>.

Geralmente, a não adesão acarreta consequências negativas ao processo de cuidado do cliente por desorganizar ou negatizar os potenciais benefícios do tratamento; exacerbar ou prolongar a doença; comprometer a avaliação médica no que tange à resposta do paciente a um tratamento; acarretar angústia e lesão ao paciente; resultar em sobras de medicamentos, situação que pode ocasionar automedicação irracional e envenenamento, e favorecer a elevação dos custos e do desperdício de recursos<sup>10</sup>.

Observar a adesão ao tratamento farmacológico é importante, uma vez que estimativas de 1996 indicaram que a não adesão ao tratamento medicamentoso resultou em gasto anual de \$8,5 bilhões em atendimentos hospitalares e um adicional de \$17 a \$25 bilhões em custos indiretos (como perda da produtividade, mortalidade e morbidade) nos Estados Unidos. Cerca de 3% a 10% das admissões hospitalares em adultos são atribuídos a não adesão ao tratamento medicamentoso<sup>14,15</sup>.

Devido ao aumento de pessoas com IRC, necessitando, portanto, tratamento farmacológico e também devido à escassez de estudos sobre a adesão desses pacientes, realizou-se este estudo com o objetivo de verificar se o portador de nefropatia crônica em tratamento hemodialítico possui adesão ao tratamento farmacológico de uso diário.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), protocolo nº 116/2005, e autorização da diretoria clínica do hospital e da clínica de hemodiálise, realizou-se este estudo epidemiológico, descritivo, transversal e quantitativo, em uma clínica de hemodiálise de um hospital universitário do município de Alfenas, MG, com todos os 30 pacientes que se encontravam em tratamento hemodialítico no período de janeiro e fevereiro de 2006.

Solicitou-se aos participantes a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme a Resolução 196/96, que trata de pesquisa envolvendo os seres humanos, sendo garantido o anonimato e o direito de desistência em qualquer fase da pesquisa<sup>16</sup>.

Para a coleta foi utilizado um questionário com questões estruturadas e semi-estruturadas, abordando os aspectos sócio-econômicos e caracterização dos participantes do estudo, além do levantamento sobre a adesão ao tratamento farmacológico de uso diário. Esse instrumento foi submetido a um teste piloto em uma clínica de hemodiálise do município de Varginha, MG, com o objetivo de verificar a melhor maneira de entrevistar as pessoas, identificar possíveis falhas na formulação das questões e no registro dos dados, assim como buscar clareza e verificar a necessidade de adequação do vocabulário.

Após o levantamento dos dados, estes foram inseridos no

software SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 10.0, para tabulação dos dados e elaboração das tabelas, que apresentam valores absolutos e percentuais. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado, com o nível de significância de 5%, para verificar se existe correlação entre as variáveis “conhecimento da utilização dos medicamentos (indicação)” e “lembrança dos nomes dos medicamentos utilizados”, e “necessidade de auxílio de familiares/amigos para tomar os medicamentos” e “lembrança dos nomes dos medicamentos utilizados”.

## RESULTADOS

Com relação à caracterização da população em estudo, 73,33% eram do sexo masculino; 36,67% tinham mais de 35 anos e menos de 50; 60% moram em cidades circunvizinhas do município de Alfenas; 70% eram casados; 46,67% possuem o 1º grau incompleto; 73,33% são católicos; 36,66% têm IRC há mais de 5 anos; 26,67% são submetidos à hemodiálise há mais de 2 e menos de 3 anos; 86,66% encontravam-se aposentados ou em licença saúde; 50% tinham renda familiar de 1 a 2 salários mínimos; 83,33% tinham casa própria; 26,66% residiam com mais duas pessoas; 96,67% realizavam três sessões semanais; 90% dos pacientes estudados apresentavam outras doenças além da IRC (comorbidades), sendo a hipertensão arterial com incidência de 96,30%.

Com relação ao uso de medicamentos diários no domicílio pelo paciente renal crônico submetido à hemodiálise, verificou-se que todos os 30 entrevistados faziam uso de fármacos. Constatou-se que 12 (40%) fazem uso de 4 a 6 medicamentos por dia, seguido pelos que tomam de 1 a 3 medicamentos, 9 (30%) e 5 (16,66%) que consomem de 7 a 9. Cabe ressaltar que 4 (13,34%) pacientes consomem 10 ou mais fármacos ao dia.

De acordo com a tabela 1, os principais medicamentos utilizados pelos pacientes estudados são: captopril (46,67%), nifedipina e carbonato de cálcio (33,33% para cada um), furosemida (30%), propranolol e ácido acetilsalicílico (23,33% para cada um), dentre outros fármacos com menor frequência de uso.

Os demais medicamentos utilizados pelos pacientes renais crônicos e que tiveram apenas uma ocorrência (3,33% dos pacientes o consomem) são: calcinatidol, acetato de cálcio, levoxin, hidralazina, puran T4, amitriptilina, sustrate, carnitina, haloperidol, polaramine, enalapril, dormonid, prednisona, diazepam, hidantal, sinvastatina, loniten, metformina, glibenclamida, iguassina, cebralat, carvedilol, monocordil, buscopan e carbamazepina.

Como observado no presente estudo, os principais medicamentos e mais utilizados pelos renais crônicos são os anti-hipertensivos (Tabela 1). No total foram citados pelos pacientes 13 fármacos anti-hipertensivos, divididos em suas classes (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensi-

Tabela 1 - Distribuição dos principais medicamentos utilizados pelos pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise

Medicamentos	n	%
Captopril	14	46,67
Nifedipina	10	33,33
Carbonato de cálcio	10	33,33
Furosemida	09	30,0
Propranolol	07	23,33
Ácido acetilsalicílico (AAS)	07	23,33
Omeprazol	04	13,33
Atensina	04	13,33
Ácido fólico	04	13,33
Insulina	03	10,0
Complexo B	03	10,0
Metildopa	02	6,67
Ranitidina	02	6,67
Minoxidil	02	6,67
Bactrim	02	6,67

NOTA: Houve mais de uma resposta por entrevistado.

na (IECA) e vasodilatadores). São eles: nifedipina, furosemida, metildopa, captopril, hidralazina, atensina, propranolol, minoxidil, enalapril, loniten, iguassina, carvedilol e monocordil. Cabe inferir que o uso de vários medicamentos anti-hipertensivos pelos pacientes pode ser justificado pelo fato de 96,30% dos 27 renais crônicos, que têm outras comorbidades, terem hipertensão arterial, lembrando que essa doença pode ser causa ou consequência da IRC.

Os dados referentes ao método de aquisição dos medicamentos mostram que 13 (43,33%) adquirem os medicamentos gratuitamente nos serviços de saúde, e a mesma proporção (43,33%) compra alguns medicamentos que não são encontrados na rede pública. Observou-se também que 4 (13,34%) pacientes compram esses fármacos com os próprios recursos na farmácia.

Com relação à lembrança dos nomes dos medicamentos utilizados, a maioria dos pacientes 13 (43,33%) lembrou; enquanto 12 (40%) recordaram os nomes de apenas alguns fármacos e 5 (16,67%) não lembraram os nomes de todos os medicamentos utilizados.

Referente ao conhecimento da utilização dos medicamentos (indicação) observou-se que 12 (40%) conhecem todos os fármacos utilizados e a mesma proporção, 12 (40%), conhecem apenas alguns, enquanto 6 (20%) pacientes desconhecem a razão principal do uso de todos os medicamentos utilizados.

Ao aplicar o teste Qui-quadrado entre as variáveis “conhecimento da utilização dos medicamentos” e “lembrança dos nomes dos medicamentos utilizados”, com o nível de significância de 5%, pôde-se observar que não existe correlação entre essas variáveis ( $p = 0,816$ ).

Um dado surpreendente encontrado no presente estudo com relação ao uso diário dos medicamentos prescritos

pelo médico é que todos os 30 (100%) pacientes submetidos à hemodiálise informaram tomá-los diariamente.

Quanto à necessidade de auxílio de familiares/amigos para tomar os medicamentos, verificou-se que 22 (73,33%) pacientes não necessitam de ajuda, enquanto 8 (26,67%) necessitam de ajuda. Desses 8 pacientes, que precisam de auxílio, 4 (50%) recebem ajuda do esposo(a), 3 (37,50%) do filho(a) e apenas 1 (12,50%) recebe auxílio do irmão (irmã). Ao aplicar o teste do Qui-quadrado entre as variáveis “necessidade de auxílio de familiares/amigos para tomar os medicamentos” e “lembração dos nomes dos medicamentos utilizados”, com o nível de significância de 5%, pôde-se observar que não existe correlação entre essas variáveis ( $p = 0,804$ ).

Referente à interrupção do uso dos medicamentos por conta própria observou-se que 25 (83,34%) nunca interromperam o uso dos fármacos que utilizavam e 5 (16,66%) já interromperam por conta própria o seu uso.

É importante ressaltar que todos os pacientes estudados responderam que tomam todos os dias os medicamentos prescritos pelo médico, mas quando eles foram abordados sobre a interrupção do uso desses medicamentos por conta própria, uma pequena parte, 16,66%, já realizou essa interrupção, justificando que, devido a alguns fatores relevantes e decorrentes do uso dos fármacos, eles foram direcionados a realizar essa prática.

Com relação aos motivos que levaram os 5 pacientes a interromper por conta própria o uso dos medicamentos, 3 (60%) apresentaram reações adversas ao medicamento e 2 (40,0%) não achavam necessário tomá-los todos os dias.

## DISCUSSÃO

Ao buscar o embasamento na literatura brasileira e internacional, não foram encontrados estudos que abordam o assunto sobre adesão ao tratamento farmacológico de uso diário do paciente renal crônico submetido à hemodiálise. Por esse motivo, optou-se em comparar os dados dessa pesquisa com estudos referentes à adesão do tratamento farmacológico do paciente hipertenso, por ser esse tipo de tratamento também adotado para o renal crônico e estudos sobre adesão ao tratamento farmacológico de pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivos, por ser essa população semelhante aos renais crônicos (é uma doença crônica, os pacientes necessitam fazer uso diário de medicamentos para não agravar a doença e fazem uso de muitos medicamentos).

Os medicamentos são prescritos com a expectativa de que possam causar benefícios e fatores positivos à saúde dos pacientes<sup>15</sup>. A média do número de medicamentos prescritos para cada paciente em hemodiálise é de 7 a 11 fármacos, considerando que o elevado consumo de medicamentos influencia na adesão ao tratamento farmacológico<sup>17</sup>.

Estudiosos, ao verificarem a quantidade de comprimidos

consumidos pelos indivíduos portadores de HIV e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), constataram que, dos entrevistados, 35% ingeriam por dia de 6 a 10 comprimidos, enquanto 29% de 11 a 15, 24% de 1 a 5, 11,5% de 16 a 20 e 0,5% de 21 a 25<sup>8</sup>.

É importante destacar que a presença de comorbidades nos pacientes em tratamento hemodialítico está associada com elevado número de medicamentos prescritos para esses pacientes<sup>17</sup>. Pôde-se observar que a maioria dos pacientes, 27 (90%), possui outras doenças (comorbidades) além da IRC, fazendo com que tenham que consumir outros medicamentos na tentativa de diminuir as complicações e agravos na saúde.

As medicações comumente prescritas para os pacientes em diálise crônica incluem: a pressão arterial é controlada com os medicamentos anti-hipertensivos como captopril, propranolol, nifedipina, furosemida, dentre outros; suplementos multivitamínicos como ácido fólico, complexo B ente outros (para repor a perda dialítica estimada de vitaminas hidrossolúveis, complexo B, ácido fólico, vitamina C); suplemento de ferro como sulfato ferroso (para repor a perda de ferro no sangue residual que permanece na membrana de hemodiálise e evitar a anemia); bicarbonato de sódio (antiácido gástrico - alcalinizante); carbonato de cálcio (para evitar hipocalcemia)<sup>5,18</sup>.

Outros medicamentos são utilizados para tratar a doença de base como o diabetes *mellitus*, tais como insulina, metformina e glibenclamida; doenças oportunistas como infecções, fazendo uso de antibióticos como bactrim e levoxin e uso de medicamentos para tratar outras doenças como hipotireoidismo (puran T4), osteomielite (prednisona), epilepsia (diazepam e hidantal), lúpus eritematoso (prednisona) e insuficiência cardíaca (propranolol). Também fazem uso de protetores gástricos como omeprazol e ranitidina, devido ao uso concomitante de vários medicamentos<sup>19</sup>.

Estudo realizado pelo Hospital Universitário de Cleveland mostrou que 76% dos entrevistados utilizavam fármacos anti-hipertensivos prescritos<sup>17</sup>.

Com relação à forma de aquisição dos medicamentos pelos pacientes, em pesquisa realizada com a população atendida pelo Programa de Saúde da Família (PSF) no município de São Paulo, os dados preliminares do distrito de Pirituba constataram que 58% da população compram medicamentos com recursos próprios e gastam R\$ 60,00 por mês, quando a renda média dessas pessoas é de R\$ 240,00. Exatamente um quarto do salário é gasto em remédio<sup>20</sup>.

Vale ressaltar que essa dificuldade da população em adquirir os medicamentos prescritos pelos médicos e muitas vezes ter que dispor parte de seu salário para a compra dos fármacos leva a uma não adesão ao tratamento farmacológico, sendo que, dentro do espírito da Constituição Brasileira do Sistema Único de Saúde, os medicamentos essenciais deveriam ser garantidos para todos<sup>21</sup>. Estudo

realizado junto ao Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis/SIDA e à Unidade Leito-Dia em SIDA do HC-UNICAMP mostrou que 34,42% da população estudada faziam uso inadequado da medicação<sup>7</sup>. Enquanto outro estudo realizado com portadores de hipertensão arterial relatou boa adesão ao tratamento farmacológico<sup>17</sup>.

Um Serviço de Assistência Especializada para HIV/SIDA de um hospital do interior paulista apontou como os principais facilitadores a terapêutica medicamentosa, segundo o relato dos entrevistados, os horários iguais da ingestão dos comprimidos (26,2%), hábitos ou rotinas diárias (16%), diminuição ou ausência dos sinais da doença (14%), número reduzido de comprimidos (12,2%), auxílio psicológico de familiares ou cuidadores (6,5%), redução ou ausência de efeitos colaterais (4,5%), características dos comprimidos (4,2%)<sup>8</sup>.

Outros facilitadores foram citados por pacientes hipertensos estudados<sup>22</sup>, em que 70,6% eram do ambulatório e 88,2% da unidade de internação consideraram importante o apoio familiar para o seguimento do tratamento. Evidenciaram também que receber os medicamentos do serviço de saúde é um fator facilitante para seguir o tratamento. Pierin, Gusmão e Carvalho<sup>23</sup> acrescentam ainda que o acesso ao medicamento seja premissa básica para a contribuição no sucesso do tratamento farmacológico, assim como fármacos sem ou com menos efeitos indesejáveis.

Com relação aos principais dificultadores para a ingestão dos medicamentos, estudo realizado com pacientes HIV positivo atendidos no Hospital das Clínicas-UNICAMP, apontou que as principais dificuldades relatadas pelos entrevistados são: efeitos colaterais (47,5%), volume de comprimidos (26,2%), horários (22,9%) e sabor (9,8%)<sup>7</sup>.

Enquanto outra pesquisa mostrou os seguintes dificultadores para a adesão ao tratamento: características dos comprimidos (sabor, tamanho, quantidade) (40,0%), efeitos colaterais intensos (14,4%), fatores psicológicos relacionados à terapêutica (13,7%), nenhum dificultador (11,7%), diferentes horários de medicamentos (10,8%), necessidade de jejum (4,8%) e abstinência alcoólica (3,8%)<sup>8</sup>.

Vale mencionar que a condição financeira para comprar os medicamentos prescritos, juntamente com o desabastecimento e a falta de medicações nos ambulatórios, hospitais e serviço de atenção básica, foi referida pelos pacientes como um dificultador no seguimento do tratamento<sup>22,24</sup>.

A grande quantidade de comprimidos ingerida por dia pelo paciente constitui um dos principais fatores responsáveis pela má adesão à terapêutica medicamentosa. Uma boa alternativa para amenizar esse importante fator da adesão consiste na associação de duas ou mais medicações em um único comprimido, quando for possível, uma vez que a associação de mais fármacos pode aumentar os efeitos colaterais ou causar supressão de uma ou ambas as medicações por competição hepática ou celular<sup>8</sup>.

Os dados do presente estudo, referente à necessidade de auxílio de familiares/amigos para tomar os medicamentos, vão ao encontro com pesquisa realizada em 2001, em que, dos 61 pacientes com SIDA atendidos junto ao Hospital de Clínicas da UNICAMP, 32,8% da amostra precisavam de ajuda para tomar seus remédios<sup>7</sup>. Dessa forma, observa-se que os pacientes encontram-se independentes, sem necessitar de auxílio para consumir os medicamentos. A ajuda que estes recebem da família para tomar os medicamentos favorece uma melhor adesão ao tratamento farmacológico<sup>24</sup>. Gir, Vaichulonis e de Oliveira<sup>8</sup> relatam que a presença de efeitos colaterais intensos ou indesejáveis constitui uma problemática da terapêutica medicamentosa. Assim, faz-se necessária a intervenção efetiva junto a esses indivíduos, por parte dos profissionais. Essa intervenção pode ser realizada por meio do fornecimento de informações sobre os efeitos colaterais de cada medicação prescrita e implementação de manobras para diminuir a incidência de efeitos indesejáveis, tais como orientações alimentares sobre cada fármaco, orientações sobre os horários mais apropriados para a ingestão dos remédios e orientações sobre o uso concomitante de outras medicações que possam potencializar os efeitos adversos.

É possível inferir que a sensação de melhora inicial, a partir da redução dos sintomas clínicos com o uso da medicação, possa ter uma consequência negativa, se servir de estímulo para interromper o tratamento medicamentoso, uma vez que, sentindo-se bem e com a melhoria dos sintomas, os pacientes podem acreditar estar melhores ou curados e interromper a medicação<sup>25</sup>. Dessa forma, cabem aos profissionais de saúde as orientações necessárias para a manutenção do tratamento farmacológico.

Educar o paciente sobre a sua doença e a forma de tratamento pode aumentar a aderência à terapia<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Não se podem negar os enormes avanços que os recursos farmacológicos têm ocasionado, minimizando o sofrimento daqueles que padecem de enfermidades físicas. Mas a adesão ao tratamento farmacológico tem sido um desafio no controle da IRC, e conhecer como este assunto está sendo focado na literatura pode contribuir para aumentar essa adesão, uma vez que os dados sobre a adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes submetidos à hemodiálise ainda são bastante restritos na literatura brasileira e internacional.

A adesão ao tratamento é um processo complexo que envolve não somente o esforço do profissional, mas principalmente o engajamento do paciente, a forma de apreender a doença, o tratamento e o cotidiano, sua rede de apoio social e principalmente o apoio e qualidade de atendimento dos serviços de saúde.

Essa adesão inclui fatores terapêuticos e educativos relacionados aos pacientes, envolvendo aspectos ligados ao reconhecimento e à aceitação de suas condições de saúde, a uma adaptação ativa a essas condições, à identificação de fatores de risco no estilo de vida e ao cultivo de hábitos e atitudes promotores de qualidade de vida. Há também fatores ligados à instituição de saúde, cuja finalidade é promover e estimular ações que contribuam para que os indivíduos envolvidos possam caminhar em direção à eficácia e à qualidade do tratamento.

Vale lembrar que todos os participantes desse estudo referiram tomar diariamente os medicamentos prescritos pelo médico, mas pequena parte desses pacientes já interrompeu o uso por conta própria, alegando, principalmente, a presença de reações adversas ao fármaco.

Por esse motivo, para aumentar a adesão às condutas preconizadas pelo tratamento, o paciente e seus familiares devem receber orientações sobre a doença. Outras medidas que também podem aumentar a adesão ao tratamento são: simplificação dos regimes terapêuticos; informações escritas sobre dose, efeitos colaterais; envolvimento de equipe multidisciplinar; registros da ingestão de drogas; envolvimento familiar no auxílio da administração da medicação e das medidas dietéticas.

Faz-se necessário também identificar os limites individuais, os enfrentamentos sociais, as barreiras que dificultam a adesão e, por meio da escuta ativa, de vínculos estabelecidos entre o paciente e o profissional da saúde permeado por bom senso, criatividade e competência, o profissional pode sensibilizar o indivíduo para minimizar componentes negativos que interferem na adesão.

## REFERÊNCIAS

1. Marcondes E. *Pediatria básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1999.
2. Tomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, et al. Insuficiência renal crônica. In: Barros E, Manfro RC, Tomé FS, et al. (editores) *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. p. 423-440.
3. Smeltzer SC, Bare BG. *Brunner e Suddart: Tratamento de enfermagem médico-cirúrgica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
4. Rodrigues JT. A medicação como única resposta: uma miragem do contemporâneo. *Psicol Estud*, 2003;8(1):13-22.
5. Berkow R, Fletcher AJ. *Manual Merck de Medicina*. 16ª ed. São Paulo: Roca; 1995. p. 1657-1658.
6. Black JM, Matassarín-Jacobs E, Hogan R, et al. *Enfermagem médico-cirúrgica: uma abordagem psicofisiológica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
7. de Figueiredo RM, Sinkoc VM, Tomazim CC, et al. AIDS patients' compliance with antiretroviral treatment: notified difficulties and measures for improvement at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2001;9(4):50-5.
8. Gir E, Vaichulonis CG, de Oliveira MD. Adesão to anti-retroviral therapy by individuals with HIV/AIDS seen at an institution in the interior of São Paulo. *Rev Lat Am Enfermagem* 2005;13(5):634-41.
9. Nobre F, Pierin AMG, Mion J, et al. Adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão. São Paulo: Lemos Editorial; 2001.
10. Marin N, Luíza VL, Serpa CG, et al. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003. p. 251-3.
11. Funchal D. Um conceito para mudar o perfil do profissional farmacêutico. *Rev Racine*, 2000;3(1):8-11.
12. Moreira TMM, Maciel LCF, Araújo TL, et al. Trabalhando a auto-ajuda em grupo no controle da hipertensão. *Nursing* 1999;2(1):20-4.
13. Wilks R, Sargeant LA, Gulliford M, et al. Quality of care of hypertension in three clinical settings in Jamaica. *West Indian Med J* 2000;49(3):220-5.
14. Reginster JY. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006;38(Suppl 2):S18-21.
15. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, et al. Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging* 2006;23(4):345-56.
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética: Brasília*; 1996;4:15-25.
17. Rahman M, Griffin V. Patterns of antihypertensive medication use in hemodialysis patients. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(4):1473-8.
18. Barros E, Manfro RC, Tomé FS, et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1999.
19. Souza LCA. *Dicionário de administração de medicamentos na enfermagem 2005/2006*. 4ª ed. Rio de Janeiro: EPUB; 2004.
20. Elias PEM, Rech N. Sistema Único de Saúde. In: Kalil J, (editor). *Buscando uma política de medicamentos para o Brasil*. São Paulo: FSB Comunicações; 2006;52-5.
21. Guerra R. Política de acesso aos medicamentos. In: Kalil J, (editor). *Buscando uma política de medicamentos para o Brasil*. São Paulo: FSB Comunicações; 2006;51-2.
22. de Castro VD, Car MR. Problems and solutions for patients with hypertension. *Rev Esc Enferm USP* 1999;33(3):294-304.
23. Pierin AMGP, Gusmão JL, Carvalho LVB. A falta de adesão ao tratamento como fator de risco para hipertensão arterial. *Rev Hipertens* 2004;7(3):100-3.
24. Teixeira ACA. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial e seus determinantes em pacientes de ambulatório [dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina; 1998.
25. Faé AB, Oliveira ERA, Silva LT, et al. Facilitadores e dificultadores da adesão ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev Enferm UERJ* 2006;14(1):32-6.
26. Nomura PI, Prudêncio LAR, Kohlmann Júnior O. Características do indivíduo hipertenso. *J Bras Nefrol*, 1995;17(1):13-20.

# Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva\*

## Prevalence of nosocomial infection in intensive care unit

Manuella da Cruz Padrão<sup>1</sup>, Marina Laterça Monteiro<sup>1</sup>, Natália Raye Maciel<sup>1</sup>, Flávia Freitas Cunha Fazoli Viana<sup>1</sup>, Nélío Artilles Freitas<sup>2</sup>

\*Recebido do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Pró-Clínicas, Campos dos Goytacazes, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A infecção hospitalar (IH) representa uma condição grave que influencia na morbimortalidade dos pacientes que permanecem internados. Em unidade de terapia intensiva (UTI), os pacientes encontram-se acamados por tempo prolongado, imunodeprimidos, com doenças graves que necessitam de monitoramento invasivo e uso de antibióticos de largo espectro, tornando-os mais suscetíveis às IH. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e o perfil microbiológico das IH na UTI, bem como a evolução dos pacientes notificados.

**MÉTODO:** O estudo foi realizado no Hospital Pró-Clínicas no período de fevereiro a dezembro de 2008. Os casos de IH ocorridos foram notificados através da Ficha de Notificação de Infecção Hospitalar e os respectivos dados foram analisados no programa *Doctor Clean* versão 3.0.3.

**RESULTADOS:** No período do estudo foram notificados 26 casos de IH. Sua prevalência foi no sexo masculino (57,69%), entre a 7ª e 8ª décadas, sendo o trato respiratório o local mais acometido (44,19%) e o micro-organismo mais isolado foi o *Proteus mirabilis* (22,22%).

**CONCLUSÃO:** A partir dos resultados obtidos pode-se traçar um perfil microbiológico próprio da UTI, sendo possível programar uma terapêutica empírica mais eficaz e

direcionada, reduzindo os custos hospitalares, o tempo de internação dos pacientes e o surgimento de micro-organismos multirresistentes.

**Descritores:** Infecção Hospitalar, Microbiologia, Prevalência, Unidade de Terapia Intensiva.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The nosocomial infection (NI) is a serious condition that affects the mortality of patients who remain hospitalized. In an Intensive Care Unit (ICU) patients are bedridden for long periods, compromised, with serious illnesses that require invasive monitoring and use of broad spectrum antibiotics, making them more susceptible to NI's. The study aims to assess the prevalence and microbiological profile of NI's in the ICU and the evolution of the patients reported.

**METHOD:** The study was performed at Hospital Pró-Clínicas from February to December of 2008. The cases of IH occurred were reported through the Notification Form Hospital Infection and the data were analyzed with the Doctor Clean program version 3.0.3.

**RESULTS:** Throughout the study period were reported 26 cases of IH. Its prevalence was among males (57.69%), between the 7th and 8th decades, the respiratory tract was the most commonly affected (44.19%) and the most isolated microorganism was *Proteus mirabilis* (22.22%).

**CONCLUSION:** From the results obtained one can draw a microbiological profile of the ICU itself, it is possible to implement an empirical therapy more accurately and efficiently, reducing hospital costs, length of hospital patients and the emergence of resistant microorganisms.

**Keywords:** Cross Infection, Intensive Care Unit, Microbiology, Prevalence.

### INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, infecção hospitalar (IH) é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação, ou após a alta, quando se relacionar com a internação ou procedimentos

1. Graduandas (6º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

2. Professor Titular da Disciplina de Infectologia da Faculdade de Medicina de Campos, Diretor da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Apresentado em 06 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 15 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Manuella da Cruz Padrão

Rua Aluizio Palmeira Escobar, nº 29 – Parque Santo Amaro  
28030-085 Campos dos Goytacazes, RJ

Fone: (22) 8111-9202

E-mail: manupadrao@gmail.com

hospitalares<sup>1</sup>. O diagnóstico de IH é realizado quando na mesma topografia em que foi diagnosticada infecção comunitária, for isolado um germe diferente, seguido do agravamento das condições clínicas do paciente; ou se desconhecer o período de incubação do micro-organismo, não houver evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção no momento da internação e se manifestar a partir de 72h após a admissão; associadas a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, realizados 72h antes da internação<sup>1-2</sup>.

Os pacientes provenientes de outro hospital que se internam com infecção são considerados portadores de IH do hospital de origem e devem ser notificados<sup>1</sup>.

Em unidade de terapia intensiva (UTI), as infecções comumente encontradas são a infecção urinária ou bacteriúria associada ao cateter vesical, pneumonia associada à ventilação mecânica e bacteremia associada a cateter venoso central, todas com morbimortalidade muito elevada<sup>3-6</sup>.

O risco de IH está diretamente relacionado à gravidade da doença, as condições nutricionais dos pacientes, a natureza dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, ao tempo de internação, dentre outros aspectos<sup>7-10</sup>. Dessa forma, um número elevado de casos de IH tem relação direta com o aumento de morbidade e mortalidade, maiores custos relacionados à internação e crescimento de organismos multirresistentes<sup>11-14</sup>.

Os pacientes internados na UTI do Hospital Pró-Clínicas são geralmente idosos, com doenças crônicas associadas às doenças que motivaram a internação, sendo, portanto uma unidade predominantemente clínica e com perfil de gravidade elevado. Os objetivos do presente estudo foram: primário - avaliar a prevalência e o perfil microbiológico das infecções hospitalares na UTI, bem como a evolução dos pacientes notificados. Secundário - reduzir o índice de infecção hospitalar na UTI, apontando através dos resultados obtidos os principais fatores relacionados à presença de IH na instituição estudada.

## MÉTODO

Estudo do tipo observacional transversal, realizado na UTI do Hospital Pró-Clínicas no período de fevereiro a dezembro de 2008, cuja população foi composta por pacientes maiores de 12 anos com diagnóstico de IH. Os critérios de exclusão foram pacientes que permaneceram internados por tempo menor que três dias; pacientes que vieram de outro hospital com algum procedimento invasivo; pacientes cujo diagnóstico da internação na UTI era infecção comunitária sem o isolamento de um novo micro-organismo no local da infecção.

Os dados foram coletados a partir dos prontuários de 237 pacientes, onde se realizou uma busca ativa de casos de IH através da avaliação da evolução clínica do paciente, do uso de antibióticos ou fármacos vasoativos, da presença de procedimentos invasivos e de exames complementares. Também se obteve acesso a todas as culturas microbiológicas

realizadas no setor durante o período estudado.

A partir dos parâmetros avaliados, os casos de IH ocorridos foram notificados através da Ficha de Notificação de Infecção Hospitalar. Em seguida, foi alimentada uma base de dados no programa *Doctor Clean* versão 3.0.3 para a análise dos resultados. As variáveis utilizadas pelo programa foram sexo, idade, diagnóstico, local de infecção, ocorrência de infecção secundária da corrente sanguínea, óbito e perfil microbiológico encontrado.

## RESULTADOS

No período estudado foram notificados 26 casos de IH e através desses foi possível traçar um perfil das infecções ocorridas na UTI. Observou-se que 57,69% das infecções hospitalares ocorreram no sexo masculino e as décadas mais acometidas foram a 7<sup>a</sup> e a 8<sup>a</sup> (Gráfico 1).

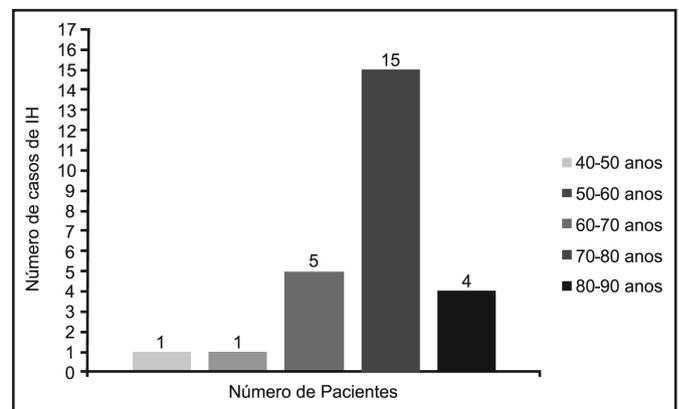


Gráfico 1 – Ocorrência de infecção hospitalar de acordo com a idade

No que diz respeito à localização topográfica das infecções hospitalares, o trato respiratório foi o local mais acometido. O segundo lugar foi ocupado pelas bacteremias, seguido da infecção do trato urinário, como apresentado no gráfico 2.

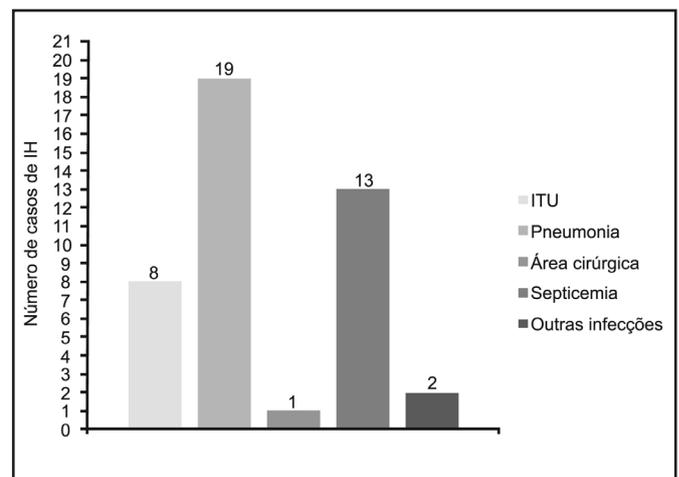


Gráfico 2 – Ocorrência de infecção hospitalar de acordo com a localização

ITU = infecção do trato urinário

Além dos locais conhecidos, registrou-se no setor um caso de colite por *Pseudomonas spp* e uma escara infectada por *Proteus mirabilis*, identificadas no gráfico 2 como outras infecções. Já na área cirúrgica, observou-se apenas um caso de infecção em incisão laparotômica.

O principal diagnóstico encontrado na admissão dos pacientes foi insuficiência respiratória aguda, representando 53,85% dos casos. Na evolução dos pacientes com IH observou-se que 14 desenvolveram infecção secundária da corrente sanguínea e 10 foram ao óbito. Dentre os pacientes que morreram, 5 tiveram a IH correlacionada ao óbito, 4 como causa principal e em apenas um o óbito não foi

relacionado à IH (Gráficos 3 e 4).

O perfil microbiano das infecções hospitalares notificadas está ilustrado no gráfico 5, onde se observa que o agente etiológico mais encontrado foi *Proteus mirabilis*, seguido por *Citrobacter koseri* e *Enterobacter aerogenes*.

**Indicadores epidemiológicos globais:**

- A taxa de IH por 100 pacientes expostos na UTI é de 8,97;
- A taxa de IH associada a cateter vesical por 1000 é 8,68;
- A taxa de bacteremias associadas ao cateter venoso central por 1000 é 13,12;
- A taxa de pneumonia associada a respirador por 1000 é 27,03;

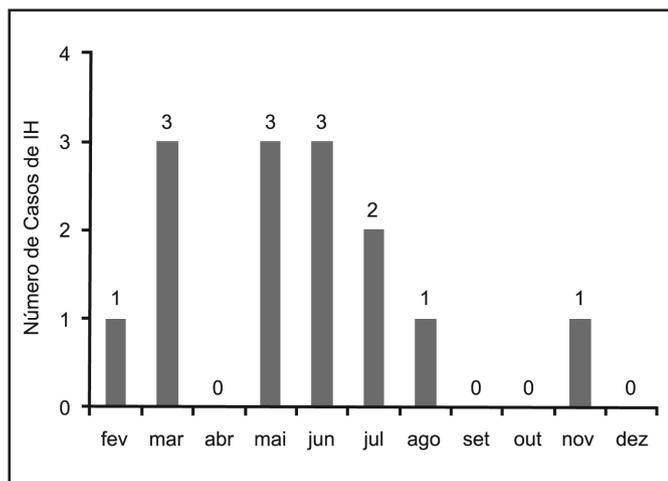


Gráfico 3 – Ocorrência de infecção secundária da corrente sanguínea de acordo com as infecções hospitalares notificadas

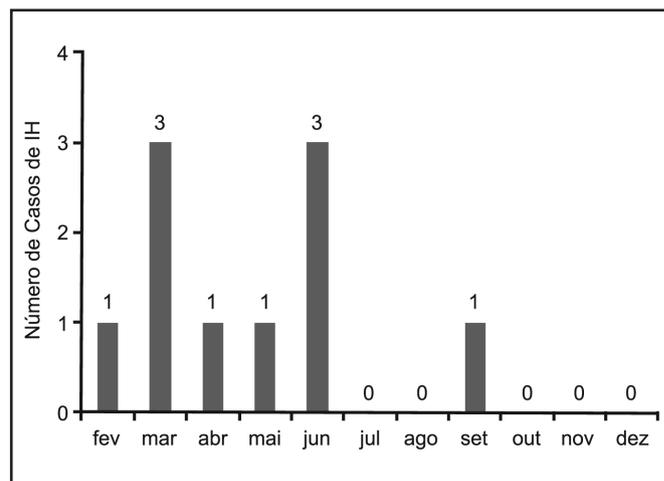


Gráfico 4 – Ocorrência de óbitos nos pacientes notificados

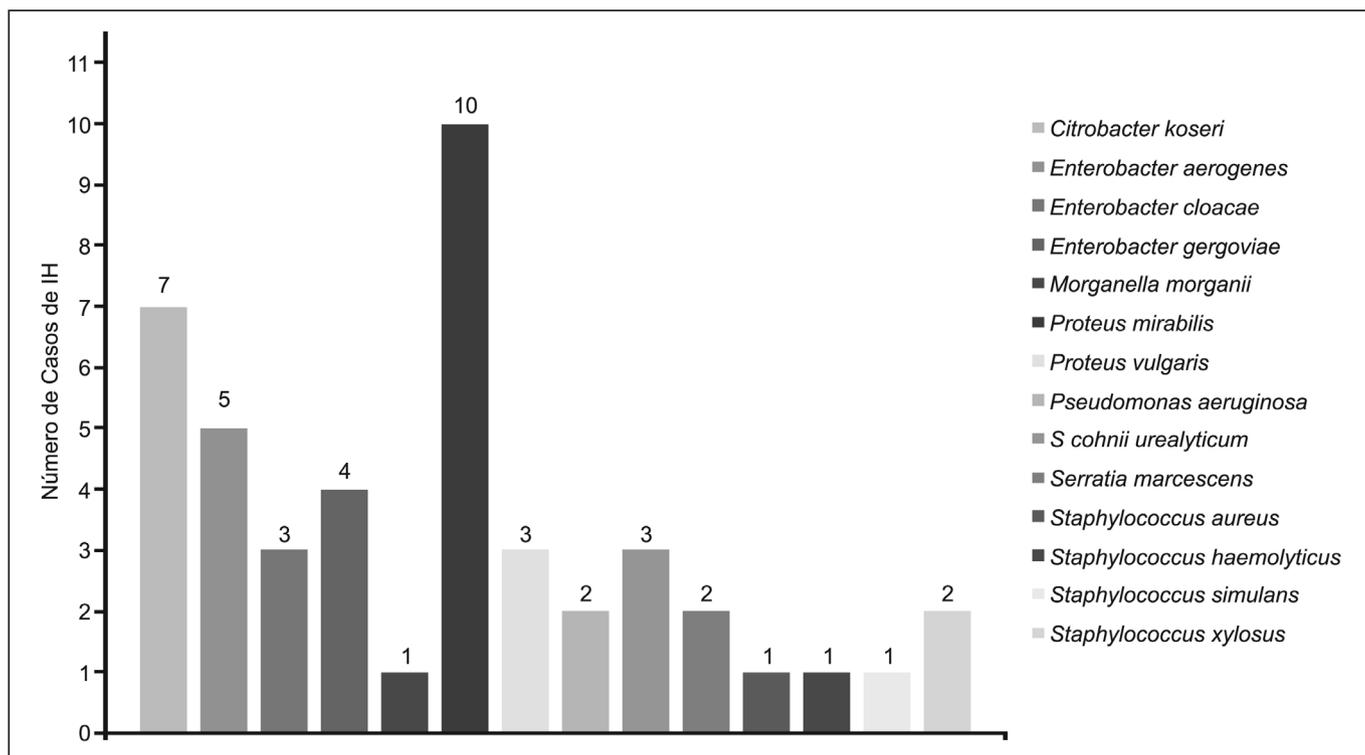


Gráfico 5 – Ocorrências de infecção hospitalar de acordo com as bactérias encontradas

- A taxa de utilização de procedimentos invasivos foi de 164,85%.
- A taxa de utilização de: cateter vesical = 59,79%, cateter central = 64,27%, respirador = 40,79%

## DISCUSSÃO

No presente estudo a diferença de acometimento entre os sexos feminino e masculino foi tênue. Por outro lado, em relação à idade, as 7ª e 8ª décadas de vida tiveram um destaque significativo. Esta condição é compatível com a menor atuação do sistema imunológico, o que propicia o surgimento de processos infecciosos<sup>5</sup>.

O trato respiratório como o principal local de infecção corrobora com o principal diagnóstico encontrado na admissão dos pacientes, a insuficiência respiratória aguda, cuja evolução muitas vezes necessita de um aporte ventilatório invasivo. Além disso, os pacientes em uso de ventilação mecânica ficam acamados por tempo prolongado favorecendo o acúmulo de secreções nas vias aéreas. Observa-se então a situação ideal para desenvolvimento de IH: idade avançada com insuficiência respiratória aguda em uso de ventilação mecânica invasiva<sup>3,5,6</sup>.

Em função dos inúmeros procedimentos invasivos na UTI e, conseqüentemente quebra de barreiras, o segundo lugar foi ocupado pelas bacteremias. Estas são de grande gravidade, podendo ser secundárias à infecção conhecida em outro local, ou primárias, quando não são atribuídas a uma infecção evidente em outra localização anatômica<sup>3,6,10</sup>.

Os principais agentes etiológicos encontrados (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* e *Enterobacter aerogenes*) são bactérias Gram-negativas pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Tais micro-organismos são responsáveis por grande parte das infecções hospitalares que acometem os tratos respiratórios e urinários, corroborando com os dados encontrados no estudo.

## CONCLUSÃO

O trato respiratório é o principal alvo de infecções da UTI assim como o *Proteus mirabilis* permanece entre as bactérias mais prevalentes. Vale ressaltar que o perfil traçado das infecções é particular do hospital Pró-Clínicas, variando de acordo com as características do próprio estabelecimento. Desse modo, a partir dos resultados obtidos pode-se traçar um perfil microbiológico próprio da UTI, sendo possível orientar quais os antimicrobianos devem ser instituídos empiricamente. Conseqüentemente, pode-se obter uma

maior eficácia no tratamento e menor tendência ao aparecimento de micro-organismos multirresistentes, bem como redução do tempo de internação dos pacientes e de gastos do hospital.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.616, 12 de maio de 1998. Diário Oficial, Brasília, 1998.
2. Starling CEF, Pinheiro, SMC, Couto BRGM, editores. Vigilância epidemiológica das infecções hospitalares na prática diária. Belo Horizonte: Cutiara; 1993.
3. David CMN. Infecção em UTI. Medicina, Ribeirão Preto; 1998;31:337-348.
4. Hinrichsen SL. Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar. Rio de Janeiro: MEDSI; 2004.
5. Lima ME, Andrade D, Hass VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva, 2007;19(3):342-347.
6. Coser EM. Prevenção de Infecção Hospitalar em Procedimentos Invasivos. Disponível em: <[http://www.google.com/search?q=cache:ITQIQDjt5jkJwww.hinsg.org.br/files/ccih/INFECCAO\\_EM\\_PROCEDIMENTOS\\_INVASIVOS.ppt+preven%C3%A7%C3%A3o+de+infec%C3%A7%C3%A3o+hospitalar+em+procedimentos+invasivos&chl=ptBR&ct=clnk&cd=1&gl=br&client=firefox-a](http://www.google.com/search?q=cache:ITQIQDjt5jkJwww.hinsg.org.br/files/ccih/INFECCAO_EM_PROCEDIMENTOS_INVASIVOS.ppt+preven%C3%A7%C3%A3o+de+infec%C3%A7%C3%A3o+hospitalar+em+procedimentos+invasivos&chl=ptBR&ct=clnk&cd=1&gl=br&client=firefox-a)> Acesso em: 02 Maio 2008.
7. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296(20):2460-6.
8. Turrini RN, Santo AH. Nosocomial infection and multiple causes of death. J Pediatr 2002;78(6):485-90.
9. Shaffer JG, Goldin M. Epidemiologia hospitalaria. In: Davidson I, Henry JB, editors. Diagnóstico clínico por el laboratorio. 5ª ed. Salvat Editores; 1974. p. 1041-59.
10. Sogayar ACB, Othero J, Eliézer S. Consenso Brasileiro de Sepsis. 2003. Disponível em: <<http://www.laadti.unifesp.br/2.pdf>> Acesso em: 02/05/2008.
11. Martins MA, editor. Manual de infecção hospitalar. Epidemiologia, prevenção e controle. 2ª ed. Belo Horizonte: MEDSI; 2001. p. 1116.
12. Rodrigues EAC, Mendonça JS, Amarante JMB, et al. Infecções Hospitalares: prevenção e controle. São Paulo: Sarvier; 1997.
13. Couto RM, Pedrosa TMG, Nogueira JM, editores. Infecção hospitalar: epidemiologia e controle. Rio de Janeiro: MEDSI; 1997. p. 530.
14. Fernandes AT, editor. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 2.

# Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato hidroalcoólico da semente de girassol\*

## Evaluation of the gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract of sunflower seeds

Juslene Aparecida Oliveira<sup>1</sup>, Ana Maria Duarte Dias Costa<sup>2</sup>, Fábio de Souza Terra<sup>3</sup>, Marcelo Fabiano Gomes Boriollo<sup>4</sup>, Evelise Aline Soares<sup>5</sup>

\*Recebido da Universidade José do Rosário Vellano de Alfenas (UNIFENAS), Alfenas, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Avaliar quantitativa e qualitativamente a provável proteção gástrica do extrato hidroalcoólico da semente de girassol (EHSG) em relação ao estresse, ao uso de indometacina e etanol; bem como verificar a acidez (pH) gástrica por meio da ligadura pilórica (resíduo gástrico puro e com adição de água) e comparar as diferenças dos valores do pH em ambos os modelos.

**MÉTODO:** Foram estudados 120 ratos (5 em cada grupo) da espécie *Rattus norvegicus albinus*, com peso de 150-230g, divididos em 24 grupos distintos, os quais receberam os seguintes tratamentos: EHSG: 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg e 2000 mg/kg; etanol 0,5 mL; cimetidina 60 mg/kg; indometacina 20 mg/kg; água 1 mL; ligadura de pilo-

ro (água; cimetidina e EHSG). Os dados foram analisados utilizando o programa *Grand Pad Prism 5* com aplicação de testes estatísticos considerando o nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** O EHSG nas doses 250 e 1000 mg/kg sugeriu proteção contra as lesões gástricas no estresse. No modelo de indução de úlcera gástrica por etanol, as doses de 250 e 1000 mg/kg apresentaram provável proteção gástrica. No grupo utilizando EHSG 250 mg/kg e indometacina a dose de 250 mg/kg também sugere proteção gástrica. Em relação ao valor de pH, o resíduo gástrico, quando verificado puro, é mais ácido que pelo modelo da adição da água, significando que este último modelo está aumentando o pH, comprovando assim que o modelo do resíduo gástrico puro é mais indicado e prático.

**CONCLUSÃO:** Os dados obtidos no presente estudo mostram que o EHSG apresenta provável proteção gástrica em determinadas doses.

**Descritores:** Cimetidina, Estresse, *Helianthus annuus*, Indometacina, Proteção Gástrica, Úlcera Gástrica.

1. Especialista em Educação pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em CTI pela UNIVAS, Professora no Curso de Enfermagem da UNIFENAS. Mestre em Saúde pela UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

2. Doutora em Farmacologia pela UNICAMP, Professora Titular do Curso de Medicina e Odontologia da UNIFENAS. Coordenadora do Mestrado em Saúde da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

3. Mestre em Saúde pela UNIFENAS, Doutorando em Enfermagem Fundamental pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP. Professor no Curso de Enfermagem e Medicina da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

4. Doutor em Biologia Patologia Bucodental, pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Docente em Medicina, Farmácia, Biomedicina e Nutrição na UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

5. Doutoranda e Mestre em Biologia Celular e Estrutural, Área Anatomia, pela UNICAMP e Docente de Anatomia e Neuroanatomia da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

Apresentado em 08 de fevereiro de 2010.

Aceito para publicação em 31 de março de 2010.

Endereço para correspondência

Juslene Aparecida Oliveira da Costa

Rua Manoel Jacinto Pereira, 62 – Vila Betânia

37130-000 Alfenas, MG.

Email: jul.costa@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To evaluate quantitatively and qualitatively the probable gastric protection of hydroalcoholic extract from sunflower seed (EHSG) in relation to stress, the use of indomethacin and ethanol; check the acidity (pH) through the gastric pylorus ligation (gastric residue pure and with added water), and compare differences in pH values in both models.

**METHOD:** A total of 120 rats (5 in each group) of the type Wistar rats weighing 150-230g were divided into 24 distinct groups, which received the following treatments: EHSG: 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg and 2000 mg/kg, 0.5 mL ethanol, cimetidine 60 mg/kg, indomethacin 20 mg/kg, 1 mL water, ligation of pylorus (water, cimetidine and EHSG). The data were analyzed using the Grand Pad Prism 5 with application of statistical tests considering the significance level of 5%.

**RESULTS:** The EHSG at doses 250 and 1000 mg/kg sug-

gested protection against gastric lesions in stress. In the model of gastric ulcer induced by ethanol, the doses of 250 and 1000 mg/kg showed probable gastric protection. Group using EHSG 250 mg/kg and indomethacin dose of 250 mg/kg also suggests gastric protection. Regarding the pH, the gastric residue, occurred when pure, is more acidic than the model of the addition of water, meaning that the latter model is increasing the pH, thus proving that the model of pure gastric residue is more appropriate and more practical.

**CONCLUSION:** The data obtained in this study show that has likely EHSG gastric protection in certain doses.

**Keywords:** Cimetidine, Gastric protection, Gastric ulcer, *Helianthus annuus*, Indomethacin, Stress.

## INTRODUÇÃO

A história da cicatrização das feridas e o emprego da fitoterapia na sua reparação são tão antigos quanto a história da humanidade. As utilizações de plantas medicinais na prática datam desde 2.500 anos. Na natureza existem milhares de plantas com ação farmacológica. O Brasil, nesse aspecto, caracteriza-se por possuir grande riqueza de plantas, apesar de a maioria delas ser utilizada sem embasamento científico. Dentre os vários fitoterápicos utilizados pela população encontra-se o *Helianthus annuus* Linné (girassol)<sup>1</sup>.

O *Helianthus annuus* é uma planta originária do México, cresce bem na Europa Central e na Rússia Meridional, necessitando de muito sol e umidade. Possui sementes produtoras de óleo, ácido oléico e grande abundância de ácidos graxos não saturados, especialmente o ácido linoléico, que melhoram a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares após lesão tecidual<sup>2</sup>.

A eficácia dos ácidos graxos essenciais em problemas relacionados com lesões de pele provocadas pela diminuição dos níveis de ácidos graxos na alimentação, como por exemplo, a cura dessas alterações mediante a sua aplicação tópica, tem sido observada desde 1929<sup>3-5</sup>.

Vale inferir que os benefícios cicatriziais e as ações do óleo de girassol, rico em triglicérides de cadeia média, confirmaram-se como a base para o desenvolvimento de compostos promotores da aceleração no processo de cicatrização de lesões de pele e mucosas<sup>6,7</sup>.

É importante destacar que os riscos de lesões gástricas em pacientes que utilizam anti-inflamatórios não esteroides (AINES) convencionais são altos, devido aos seus efeitos colaterais decorrentes da inibição da biossíntese de prostaglandinas gástricas, que funcionam como substâncias de proteção da mucosa. A indometacina é um potente anti-inflamatório inibidor não seletivo da ciclo-oxigenase constitutiva<sup>8</sup>.

Após a ingestão do etanol, a sua maior parte é absorvida pelo intestino delgado (80%) e estômago (20%) é rapida-

mente distribuído pelo organismo devido à sua alta solubilidade em água. Assim os AINES, quando combinados com álcool, podem aumentar os riscos para o sangramento gastrointestinal, por lesões na mucosa gástrica e aumento do tempo de sangramento<sup>9</sup>.

O emprego do *Helianthus annuus* na Medicina popular tem sido ancorado em sua provável propriedade citoprotetora gástrica, justificando a necessidade de estudos científicos que comprovem tal fato.

O objetivo deste estudo foi avaliar quantitativa e qualitativamente a provável proteção gástrica do extrato hidroalcolico da semente de girassol (EHSG) em relação ao estresse, ao uso de indometacina e etanol, bem como verificar a acidez (pH) gástrica por meio da ligadura pilórica (resíduo gástrico puro e com adição de água) e comparar as diferenças dos valores do pH em ambas as técnicas.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano de Alfenas (UNIFENAS) (Protocolo nº 04 A/2009), realizou-se este estudo no Laboratório de Fitofármacos da UNIFENAS, respeitando-se a Legislação Brasileira de Animais de Experimentação regulamentada pela Lei Federal 6.638 (1979). Todo o experimento obedeceu aos princípios éticos em experimentação animal, preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados 120 ratos (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, machos, com peso corporal médio de 150 – 230 g, provenientes do biotério central da UNIFENAS. Após o desmame, os animais foram encaminhados ao laboratório de fitofármacos, tratados com água e ração *ad libitum* e mantidos com controle de temperatura a 25° C e 12h no ciclo claro/escuro, em caixas de polipropileno adequadas à sua manutenção.

Os ratos foram divididos em 24 grupos distintos de cinco, os quais receberam o EHSG nas doses de 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg e 2000 mg/kg, etanol 0,5 mL; cimetidina 60 mg/kg; indometacina 20 mg/kg; e água 1 mL; grupos que foram submetidos à associação da cimetidina com etanol e indometacina; as 4 dosagens do EHSG com etanol 70% e indometacina; grupos submetidos à ligadura pilórica e administração de água, cimetidina, e as 4 dosagens de EHSG.

As lesões gástricas nos ratos foram induzidas por etanol, segundo o modelo descrito por Robert e col.<sup>10</sup>, por indometacina, conforme relatado por Djahanguiri<sup>11</sup>, e pelo estresse, descrito por Takagi e Okabe<sup>12</sup>.

Para verificar a atividade protetora gástrica do extrato da semente do girassol, foi administrado por via oral (gavagem) nas doses de 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg, após jejum de 12 horas e água *ad libitum*. Após uma hora do

pré-tratamento, foi administrado etanol a 70% (0,5 mL/animal, por via oral). Seis horas depois da administração do etanol, os animais foram sacrificados na câmara de CO<sub>2</sub> e a parede abdominal exposta, sendo o estômago localizado e removido. Após a remoção, o estômago foi mantido em placa de Petri, lavado com água destilada e aberto ao longo da curvatura menor. O conteúdo gástrico foi desprezado, a mucosa lavada delicadamente com água destilada e esticada em placa de isopor. Depois deste procedimento, as mucosas foram fotografadas e introduzidas no programa *ImageLab* onde se verificou a quantidade e a área de cada lesão e a área total de cada mucosa.

O mesmo procedimento ocorreu nos outros grupos, administrando-se a indometacina (20 mg/kg), também por gavagem.

As lesões gástricas por estresse foram induzidas seguindo-se o método onde cada animal ficou imobilizado em um compartimento individual (tubo contensor), a seguir imersos verticalmente, até o nível da região xifoide, em reservatório contendo água corrente à temperatura de 25° C onde permaneceram por 6 horas, após terem sido submetidos a um jejum de 12 horas com água *ad libitum*. Após este período, os animais foram retirados do tubo contensor e submetidos à eutanásia.

Para determinação do índice de úlceras, após fotografia dos estômagos dos animais tratados e controles, foi determinado o índice de lesões com auxílio do programa *ImageLab*®, pela contagem e obtenção das medidas da área de cada lesão e área total das respectivas mucosas gástricas.

No modelo da ligadura pilórica, o conteúdo gástrico, acumulado durante 4 horas, foi avaliado em termos de volume secretado e leitura do pH. Para fazer a ligadura no piloro, os ratos em jejum (12h) foram anestesiados com rompum® (20 mg/mL) e cetamina-S(+)\* (50 mg/mL), posicionados em decúbito dorsal em contensor específico para cirurgia de pequenos animais. Através de incisão de cerca de 2 cm no abdômen, o estômago foi localizado e o piloro amarrado com fio de sutura seda 3-0 agulhado. Em seguida, a parede abdominal e a pele foram suturadas. Após, administrouse água destilada (1 mL/animal) por sondagem orogástrica

(SOG) nos animais controle. A cimetidina (60 mg/kg) e o EHSG nas concentrações de 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg foram administrados por SOG nos animais tratados. Quatro horas após a cirurgia, os animais foram eutanasiados e seus estômagos removidos após pinçamento do esôfago para evitar perda do material secretado, lavado externamente com água destilada, secado com gaze e mantido em placa de Petri<sup>13</sup>.

Após, foram realizados 2 modelos para avaliação do pH gástrico. No modelo do pH com acréscimo de água, o estômago foi aberto ao longo da curvatura menor, o resíduo gástrico coletado em *becker* sendo medido o volume em seringa graduada, uma para cada resíduo, a mucosa foi então lavada com 3 mL de água bidestilada (ABD). Os tubos foram centrifugados a 1500 rpm x 30 min e o pH medido pelo pHmetro. O modelo do pH puro, o estômago foi aberto ao longo da curvatura menor, o resíduo gástrico coletado em *Becker* e foi medido o volume em seringa graduada, sendo uma para cada resíduo, e o pH medido pelo pHmetro<sup>14</sup>.

Por fim, os dados foram analisadas utilizando-se o Programa *GraphPad Prism 5*. Utilizaram-se os seguintes testes estatísticos: para análise das lesões no estômago, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) e comparação múltipla com o teste de Tukey (testes paramétricos). A análise do pH do estômago utilizou-se o Kruskal-Wallis e comparação múltipla com o teste de Dunn (testes não paramétricos). Considerou-se o nível de significância de 5%, ou seja, os dados foram estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Pode-se observar pelos dados da tabela 1, referentes ao efeito do EHSG sobre as lesões gástricas induzidas por estresse, que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ( $p = 0,0096$ ). O girassol nas doses de 500 e 2000 mg apresentaram os maiores valores de média: 22,42 e 24,42, respectivamente, tendo significância estatística com o controle (cimetidina) ( $p < 0,05$ ). Nas doses de

Tabela 1 – Efeito do extrato hidroalcoólico da semente de girassol (EHSG) sobre as lesões gástricas induzidas por estresse em ratos

Grupos	Estatística Descritiva*			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Água	20,10 ± 22,3	13,20	1,67	132,80
Cimetidina	5,54 ± 5,8	3,63	0,44	26,86
Girassol (250 mg)	13,92 ± 9,5	9,46	2,20	32,45
Girassol (500 mg)	22,42 ± 33,5 **	6,82	0,44	138,60
Girassol (1000 mg)	12,75 ± 14,2	7,82	0,22	78,10
Girassol (2000 mg)	24,42 ± 42,7 **	7,86	0,22	149,20

\*Aplicação da ANOVA: valor- $p = 0,0096$

\*\*Comparação múltipla (teste de Tukey):  $p < 0,05$  versus Controle (cimetidina)

Pela comparação múltipla (teste de Tukey) não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos com o controle (água) ( $p > 0,05$ ).

250 e 1000 mg/kg, o girassol apresentou médias de 13,92 e 12,75, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa com nenhum controle (água ou cimetidina) ( $p > 0,05$ ). Dessa forma, acredita-se que o girassol, nas doses de 250 mg/kg e 1000 mg/kg, apresentam algum efeito protetor sobre a mucosa gástrica.

Com referência ao efeito do EHSG sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em ratos, foi possível verificar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ( $p = 0,0743$ ). O girassol nas dosagens de 250 mg/kg e 1000 mg/kg apresentaram os menores valores de média: 22,05 e 24,72, respectivamente. Enquanto os maiores valores de média foram encontrados no girassol com dose de 500 mg/kg (27,12) e 2000 mg (31,16) (Tabela 2). Na comparação múltipla dos grupos estudados, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre o girassol (nas quatro doses) e os grupos controles (água, etanol e cimetidina + etanol) ( $p > 0,05$ ). Cabe salientar que, mesmo não havendo diferença estatística, o girassol nas doses de 250 e 1000 mg/kg apresentaram valores de média menores que as outras doses, assim como foi encontrado no modelo induzido por estresse (Tabela 1). Com relação ao efeito do EHSG sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos, pode-se verificar que houve diferença estatística entre os grupos avaliados ( $p < 0,0001$ ). O girassol na dose de 250 mg/kg apresentou o

menor valor de média (7,73) e nas demais doses encontradas, os maiores valores de média. Ao realizar a comparação múltipla entre os grupos, observa-se que o girassol (250 mg) apresentou diferença significativa com o controle (indometacina) ( $p < 0,05$ ) e o girassol nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg apresentou diferença estatisticamente significativa com o grupo controle (cimetidina + Indometacina) ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3). Assim, acredita-se que o girassol 250 mg/kg apresenta algum efeito protetor sobre a mucosa gástrica, como foi encontrado também no modelo induzido pelo estresse (Tabela 1).

Os dados da tabela 4 apresentam os efeitos do EHSG via SOG sobre o pH do resíduo gástrico dos ratos tratados. Pode-se observar que tanto pelo modelo da adição da água, quanto pelo modelo do resíduo gástrico puro, ao se aplicar o teste Kruskal-Wallis, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controles e grupos tratados ( $p = 0,3088$  e  $p = 0,1990$ , respectivamente), assim como não houve significância estatística entre esses grupos ao se realizar a comparação múltipla ( $p > 0,05$ ).

Vale ressaltar que, ao realizar a comparação entre os 2 modelos (adição de água e resíduo gástrico puro), houve diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p = 0,0132$ ). Dessa forma, os valores de pH são diferentes quando se realiza as duas técnicas, ou seja, no modelo de adição de água o pH de todos os grupos estudados são maiores (Tabela 4).

Tabela 2 – Efeito do extrato hidroalcoólico da semente de girassol sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em ratos.

Grupos	Estatística Descritiva*			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Água	20,10 ± 22,3	13,20	1,67	132,80
Etanol	37,67 ± 61,9	17,09	0,44	410,40
Cimetidina + Etanol	19,84 ± 15,7	16,28	3,85	78,78
Girassol 250 + Etanol	22,05 ± 18,1	15,84	0,66	87,47
Girassol 500 + Etanol	27,12 ± 31,1	14,80	0,44	152,00
Girassol 1000 + Etanol	24,72 ± 25,3	15,75	2,86	108,30
Girassol 2000 + Etanol	31,16 ± 36,2	15,85	1,21	200,00

\*Aplicação da ANOVA: valor- $p = 0,0743$

Pela comparação múltipla (teste de Tukey) não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos com os controles (água, etanol e cimetidina) ( $p > 0,05$ ).

Tabela 3 – Efeito do extrato hidroalcoólico da semente de girassol sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.

Grupos	Estatística Descritiva*			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Água	20,10 ± 22,3	13,20	1,67	132,80
Indometacina	26,33 ± 16,9	10,18	0,66	139,40
Cimetidina+Indometacina	8,54 ± 2,4	5,50	0,44	80,30
Girassol 250 + Indometacina	7,73 ± 9,3 **	5,11	0,22	69,85
Girassol 500 + Indometacina	23,65 ± 42,6 ***	11,22	0,44	215,70
Girassol 1000 + Indometacina	19,54 ± 20,1 ***	12,21	0,26	97,57
Girassol 2000 + Indometacina	25,47 ± 41,8 ***	9,13	0,66	202,60

\*Aplicação da ANOVA: valor- $p < 0,0001$

\*\*Comparação múltipla (teste de Tukey):  $p < 0,05$  versus Controle (indometacina)

\*\*\*Comparação múltipla (teste de Tukey):  $p < 0,05$  versus Controle (cimetidina + indometacina)

Pela comparação múltipla (teste de Tukey) não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos com o controle (água) ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4 – Efeitos do extrato hidroalcoólico da semente de girassol sobre o pH gástrico de ratos, utilizando os modelos de adição de água e resíduo gástrico puro e a correlação entre esses modelos.

Grupos	Modelos***							
	Adição de Água*			Resíduo Gástrico Puro**				
	Estatística Descritiva			Estatística Descritiva				
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Água	0,82 ± 0,13	0,82	0,64	1,02	0,63 ± 0,09	0,68	0,47	0,70
Cimetidina	1,15 ± 0,55	1,01	0,67	2,08	0,94 ± 0,43	0,83	0,58	1,68
Girassol 250	0,95 ± 0,38	0,83	0,66	1,60	0,66 ± 0,19	0,61	0,55	1,01
Girassol 500	0,74 ± 0,19	0,63	0,57	1,01	0,56 ± 0,09	0,53	0,46	0,70
Girassol 1000	0,75 ± 0,20	0,69	0,57	1,10	0,62 ± 0,20	0,55	0,45	0,97
Girassol 2000	0,69 ± 0,12	0,70	0,52	0,86	0,56 ± 0,10	0,60	0,41	0,68

\*Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,3088

\*\* Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,1990

\*\*\*Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,0132

Pela comparação múltipla (teste de Dunn) não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Outro dado que merece ser destacado é que, dos 4 grupos tratados com girassol, a dose de 250 mg/kg apresentou maior valor de pH, tanto pelo modelo de adição de água quanto pelo resíduo gástrico puro (Tabela 4). Acredita-se, assim que nessa dose ocorreu maior proteção gástrica, como observado nas tabelas 1, 2 e 3.

## DISCUSSÃO

O estresse induz a peroxidação lipídica a partir do aumento dos níveis de peroxidase lipídica<sup>15,16</sup>. Úlceras provocada por estresse são devidas a fatores psicológicos e fisiológicos<sup>17</sup>. Cabe ressaltar que, no estudo de Goel e col.<sup>17</sup>, com úlcera induzida pelo modelo de estresse, a administração oral duas vezes ao dia de óleo lapachol (5 mg/kg), durante 3 dias, promoveu redução de 56% do índice de úlceras. Neste mesmo estudo, foi descrito que o lapachol não afetou nenhum parâmetro secretório, exceto o conteúdo de proteínas do suco gástrico, que foi reduzido significativamente. É notório salientar que existem evidências sólidas que indicam que o estresse fisiológico gera úlcera gástrica e prejudica a resposta ao tratamento; assim, o estresse fisiológico funciona como um co-fator com o *H. pylori* para a formação da úlcera gástrica<sup>18</sup>.

As lesões gástricas induzidas por etanol são resultantes de lesões diretas às células da mucosa, decorrentes da hiperoxidação de lipídeos e da formação de radicais livres que atacam moléculas como enzimas, proteínas ou receptores. Desta forma, compostos antioxidantes podem ser ativos neste modelo experimental, produzindo atividade antiulcerogênica<sup>19,20</sup>.

Para Mizui e Doteuchi<sup>21</sup>, o modelo de indução por etanol avalia, entre outras, a atividade de substâncias citoprotetoras. O etanol produz lesões necróticas na mucosa gástrica e a presença de ácido clorídrico acelera e agrava esse processo. Enquanto, conforme Robert e col.<sup>10</sup>, as ulcerações

induzidas por etanol não são inibidas por substâncias que interferem na secreção de ácido, como a cimetidina, mas são inibidas por agentes que aumentam os fatores de defesa da mucosa, como, por exemplo, as prostaglandinas.

Em estudo de Farsam e col.<sup>22</sup>, os resultados do teste de atividade antiulcerogênica mostraram que, após indução das lesões ulcerativas por indometacina, a dose de 100 mg/kg do extrato etanólico reduziu o índice de lesões ulcerativas em 16,11% ( $p < 0,05$ ), enquanto 200 mg/kg produziram 27,71% ( $p < 0,01$ ) de inibição. A dose de 200 mg/kg reduziu o volume gástrico e aumentou o pH de forma significativa. A dose de 200 mg/kg reduziu as lesões ulcerativas em 32,26% ( $p < 0,001$ ) e volume gástrico em 27,07% após indução de úlceras por etanol. O pH do suco gástrico aumentou nas doses de 100 (2,12 ± 0,12) e 200 mg/kg (2,62 ± 0,19) quando comparadas ao controle (1,87 ± 0,19).

Em pesquisa realizada por Wallace<sup>23</sup>, os resultados indicam que o extrato etanólico de *E. erythropappus* previne lesões gástricas, reduz o suco gástrico e aumenta o pH gástrico após indução de úlceras por indometacina e por etanol. A ulceração gástrica induzida por indometacina é decorrente da inibição da síntese de prostaglandinas.

Souza-Formigoni e col.<sup>24</sup> e Antônio e Souza-Brito<sup>25</sup> avaliando o potencial antiulcerogênico da *M. ilicifolia* e da *M. aquifolium*, respectivamente, verificaram que elas protegem a mucosa gástrica, quando comparadas com a cimetidina. Nesses estudos foram observados também que a proteção gástrica é acompanhada pelo aumento do pH.

Os resultados do presente estudo corroboram com os obtidos por Di Stasi, Gonzalez e Di Stasi<sup>26,27</sup>, que concluíram que os flavonoides podem ser reconhecidos como compostos ativos contra lesões gástricas. Cabe mencionar que os autores utilizaram à técnica de remoção do estômago, com uma pequena incisão feita próximo ao piloro, e o pH gástrico medido, usando-se indicador de pH (Merck).

Recentemente, Tariq e Al Moutaery<sup>28</sup> descreveram a ação

protetora gástrica da menadiona, composto presente na *Tabebuia avellanedae*. Esses autores verificaram que a administração de menadiona por via oral em ratos reduziu a acidez gástrica, utilizando o modelo de ligadura do piloro e protegeu a mucosa gástrica contra lesões induzidas por etanol.

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos no presente estudo permitem concluir que o EHSG apresenta provável proteção gástrica em determinadas doses (250 e 1000 mg/kg). Em relação ao resíduo gástrico puro, verificou-se que este é mais ácido que pela técnica de adição de água, significando que esta última técnica está aumentando o pH. Dessa forma, é possível comprovar que a técnica do resíduo gástrico puro é mais indicada e mais prática.

Por fim, os resultados tornam a planta alvo interessante de estudo, visando o desenvolvimento de fitomedicamentos, ou a busca de novas entidades químicas com ação antiulcerogênica.

## REFERÊNCIAS

1. Fonte NNA. Complexidade das plantas medicinais: Enfoque farmacêutico. In: Correia JRC, Graça LR, Sceffer MC, editores. Complexo agroindustrial das plantas medicinais, aromáticas e condimentares no estado do Paraná – diagnóstico e perspectivas. Curitiba: EMATER; 2004. p. 24-45.
2. Marques SR, Peixoto CA, Messias JB, et al. Efeitos da aplicação tópica de óleo de sementes de girassol em feridas cutâneas, em carneiros. *Acta Cir Bras* 2004;19(3):196-211.
3. Burn GO, Burn MM. Nutrition classics from the Journal of Biological Chemistry 82:345-367, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fatty acid from diet. *Nutr Rev* 1973;31(8):248-9.
4. Burn GO, Burn MM. The nature of fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930;6:587-621.
5. Linn DS, Sherphed MI. Evolution of vitamin F. *Drug Cosmetic Industrial* 1986;38:329.
6. Declair V, Carmona M, editores. Ácidos graxos essenciais: protetores celulares dos mecanismos agressivos da lesão hipóxica. São Paulo: Dermatológica Atual; 1994.
7. Jezyk PF, Haskins ME, Patterson DF, et al. Mucopolysaccharidosis in a cat with arylsulfatase B deficiency: a model of Maroteaux-Lamy syndrome. *Science* 1977;198(4319):834-6.
8. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007;59(3):247-58.
9. Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele NV. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health* 2002;26(4):274-81.
10. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979;77(3):433-43.
11. Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969;4(3):265-7.
12. Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol* 1968;18(1):9-18.
13. Shay H, Komarov SA, Fels SE, et al. Simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. *Gastroenterology* 1945;5:43-61.
14. Miller TA. Mechanisms of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987;83(6A):8-14.
15. Goel RK, Bhattacharya SK. Gastroduodenal mucosal defense and mucosal protective agents. *Indian J Exp Biol* 1991;29(8):701-14.
16. Sairam K, Rao ChV, Babu MD, et al. Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Embllica officinalis*: an experimental study. *J Ethnopharmacol* 2002;82(1):1-9.
17. Goel RK, Pathak NK, Biswas M, et al. Effect of lapachol, a naphthaquinone isolated from *Tectona grandis*, on experimental peptic ulcer and gastric secretion. *J Pharm Pharmacol* 1987;39(2):138-40.
18. Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond *Helicobacter*. *BMJ* 1998;316(7130):538-41.
19. Puurunen J, Huttunen P, Hirvonen J. Is ethanol-induced damage of the gastric mucosa a hyperosmotic effect? Comparative studies on the effects of ethanol, some other hyperosmotic solutions and acetylsalicylic acid on rat gastric mucosa. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980;47(5):321-7.
20. Pihan G, Regillo C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol- or aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1987;32(12):1395-401.
21. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jpn J Pharmacol* 1983;33(5):939-45.
22. Farsam H, Amanlou M, Reza Dehpour A, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Biebersteinia multifida* DC. root extract. *J Ethnopharmacol* 2000;71(3):443-7.
23. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001;110(1A):19S-23S.
24. Souza-Formigoni ML, Oliveira MG, Monteiro MG, et al. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J Ethnopharmacol* 1991;34(1):21-7.
25. Antonio MA, Souza-Brito AR. Oral anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activities of a hydroalcoholic extract and partitioned fractions of *Turnera ulmifolia* (Turneraceae). *J Ethnopharmacol* 1998;61(3):215-28.
26. Di Stadi LC. Plantas medicinais arte e ciências. São Paulo: UNESP; 2003. p. 65-7.
27. Gonzalez FG, Di Stasi LC. Anti-ulcerogenic and analgesic activities of the leaves of *Wilbrandia ebracteata* in mice. *Phytomedicine* 2002;9(2):125-34.
28. Tariq M, Al Moutaery A. Menadione protects gastric mucosa against ethanol-induced ulcers. *Exp Toxicol Pathol* 2005;56(6):393-9.

# Novas evidências em antitrombóticos na fibrilação atrial 2010\*

## *New evidences in antithrombotics for atrial fibrillation 2010*

Uri Adrian Prync Flato<sup>1,7</sup>, Flavia Cunacia D'Eva<sup>1,7</sup>, Elias Marcos Silva Flato<sup>3</sup>, Joseane Silveira Vomero<sup>4</sup>, Daniela Mirandola Ferreira<sup>4</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>2,5,7</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>2,6,7</sup>

\*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A principal arritmia cardíaca em pacientes acima dos 60 anos de idade é a fibrilação atrial (FA). Com o aumento da expectativa de vida, estima-se que 30% da população acima de 65 anos, apresentará FA, e esta é associada a um risco de eventos cardioembólicos anuais ao redor de 6% ao ano. Devido as complicações cardioembólicas, o tratamento de eleição é o uso de fármacos antitrombóticos, os quais estão incluídos, os antiplaquetários e os anticoagulantes, baseados na estratificação de risco do paciente. Até o momento, a terapia de eleição na prevenção de eventos cardioembólicos são os antagonistas de vitamina K (AVK); entretanto, devido sua janela terapêutica estreita, controle laboratorial rigoroso, interação com outros medicamen-

tos e principalmente dificuldade de utilização em pacientes idosos, torna-se um fator limitador na prática clínica diária. Dentro deste cenário, novos antitrombóticos estão sendo desenvolvidos no intuito de melhorar o cuidado e a qualidade de vida dos portadores de FA e talvez substituir os AVK.

**CONTEÚDO** Artigos publicados entre 1969 e 2009 foram selecionados no banco de publicações Medline, através das palavras-chaves fibrilação atrial, antitrombóticos, anticoagulantes e antiplaquetários, assim como diretrizes internacionais foram buscadas no link <http://sumsearch.uthscsa.edu>.

**CONCLUSÃO:** O desenvolvimento de novos antitrombóticos, através de ensaios clínicos aleatórios, talvez em um futuro próximo possibilite a utilização e implementação de forma sistemática na prática clínica destes novos medicamentos, como, por exemplo, os inibidores diretos da trombina, inibidores diretos e indiretos do fator Xa, superando as limitações dos AVK.

**Descritores:** anticoagulantes, antiplaquetários, antitrombóticos, Fibrilação atrial.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The main cardiac arrhythmia in patients over 60 years of age is atrial fibrillation (AF). With increasing life expectancy, it is estimated that 30% of the population over 65 years, will present FA, and this is associated with a risk of cardioembolic events annually around 6% per annum. Because of cardioembolic complications, the treatment of choice is the use of antithrombotic drugs, which are included, the antiplatelet agents and anticoagulants, based on risk stratification of patients. So far, the therapy of choice in the prevention of cardioembolic events are antagonists of vitamin K (AVK), however, due to its narrow therapeutic window, under strict control, interaction with other drugs and especially difficult to use in elderly patients, it is a limiting factor in clinical practice. Within this scenario, new antithrombotic agents are being developed in order to improve care and quality of life of patients with AF and perhaps replace the AVK. The development of new antithrombotic drugs through clinical trials, perhaps in the near future allow the use and implementation in a systematic manner in the clinical practice of these new drugs, such as the direct thrombin inhibitors, indirect and direct inhibitors

1. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil
2. Médico Assistente Unidade Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil
3. Médico Residente da Disciplina de Clínica Médica da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil
4. Coordenadora de Pesquisa Clínica do Centro de Atenção a Saúde Humana Invitare. São Paulo, SP, Brasil
5. Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração-CETES-HCor e Vice-Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil
6. *Adjunct Professor, Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke Clinical Research Institute, Duke Medical Center, Duke University, Durham-USA*; Diretor Científico da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM), Durham, USA
7. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 16 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 29 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Uri Adrian Prync Flato

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 3º A

04012-180 São Paulo, SP.

Fone/Fax: (11) 5081-4531

E-mail: uriflato@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

of factor Xa, overcoming limitations of AVK.

**CONTENTS:** Articles published from 1969 to 2009 were selected in the MedLine database, using the keywords Atrial Fibrillation, antithrombotics, anticoagulants, antiplatelets in the MedLine database as well as search for international guidelines in <http://sumsearch.uthscsa.edu>.

**CONCLUSION:** The development of new antithrombotic drugs through clinical trials, perhaps in the near future allow the use and implementation in a systematic manner in the clinical practice of these new drugs, such as the direct thrombin inhibitors, indirect and direct inhibitors of factor Xa, overcoming limitations of AVK.

**Keywords:** antithrombotics, anticoagulants, antiplatelets, Atrial fibrillation.

## INTRODUÇÃO

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente no mundo, afetando aproximadamente 0,7% da população mundial<sup>1</sup>. Estima-se em 2,2 milhões de portadores de FA atualmente nos Estados Unidos<sup>2,3</sup>, acarretando aumento do risco de eventos tromboembólicos em 5 vezes e, por conseguinte aumento da morbimortalidade. Dados de registros, multicêntricos incluindo o Brasil<sup>4</sup>, sugerem que a prevalência de FA em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), gira em torno de 11% a 30%<sup>5,6</sup>, acarretando anualmente, aproximadamente 5 milhões de mortes e 5 milhões de pessoas incapacitadas, ou economicamente inativas. Considerando que a incidência de FA aumenta exponencialmente com a idade, é projetado que em 2050<sup>7</sup> existam pelo menos 10 milhões de pacientes com FA, fato que está intimamente relacionado com o aumento da expectativa de vida e desenvolvimento de novas tecnologias na área da saúde. Devido a fatores elétricos, mecânicos e genéticos, a FA participa de forma integral na formação do trombo, principalmente no átrio esquerdo e consequentemente nos eventos cardioembólicos. Inúmeras estratégias para a sua prevenção e tratamento relacionados à FA, tem sido desenvolvidas nos últimos 50 anos<sup>8</sup>. A decisão para o uso da terapia antitrombótica e o tipo de terapia utilizada para a prevenção de eventos cardiovasculares, são baseados na estratificação de risco de eventos embólicos e hemorrágicos relacionados ao paciente. Existem descritos na literatura inúmeros escores ou tabelas de estratificação de risco para individualizar a terapia antitrombótica, entretanto a mais utilizada é o Escore CHADS2 e HEMORR2HAGES<sup>9</sup>, devido a sua simplicidade e fácil implementação na prática clínica. Deve-se lembrar que algumas situações não são contempladas por estes escores, e mesmo que estiverem categorizados em baixo risco de eventos cardioembólicos, possuem alto de risco de eventos, como, por exemplo, portadores de estenose mitral reumática e doenças de hipercoagulabilidade. O escore CHADS2, assim como o HEMORR2HAGES utiliza as palavras-chaves que estão descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Estratificação CHADS2 e porcentagem de eventos cardioembólicos

Risco de AVE em pacientes com fibrilação atrial	Escore de Risco CHADS2:	Escore de risco de AVE CHADS2 (% ao ano):		
C – Insuficiência cardíaca	1 ponto	0	1,9	Baixo
H – Hipertensão arterial	1 ponto	1	2,8	Baixo
A – Idade > 75 anos	1 ponto	2	4,0	Moderado
D – Diabetes	1 ponto	3	5,9	Moderado
S – Acidente vascular encefálico (AVE)	2 pontos	4	8,5	Alto
		5	12,5	Alto
		6	18,2	Alto

Tabela 2 – Escore hemorrágico, determinação de potencial sangramento com uso de AVK.

Risco de Sangramento utilizando AVK em portadores de FA	Escore de Risco HEMORR2HAGES:
H – Doença hepática ou renal	= 1 ponto
E – Etanol uso	= 1 ponto
M – Malignidade	= 1 ponto
O – Idade > 75 anos	= 1 ponto
R – Redução qualitativa/quantitativa de plaquetas	= 1 ponto
R2 – Ressangramento	= 2 pontos
H – Hipertensão não controlada	= 1 ponto
A – Anemia	= 1 ponto
G – Fatores genéticos (polimorfismos CYP 2C9)	= 1 ponto
E – Risco elevado de quedas	= 1 ponto
S – Acidente vascular encefálico	= 1 ponto

AVK = antagonistas da vitamina K

O trombo é o produto final da cascata da coagulação formado por um aglomerado de plaquetas e fibrina. A cascata da coagulação inicia-se pelo contato do fator tecidual (FT) com o fator VII ativado (FVIIa), circulante na corrente sanguínea, resultando na formação do complexo FT-FVIIa. Simultaneamente este complexo ativa a conversão do fator IX (FIX) para fator IX ativado (IXa) e fator X (FX) para fator X ativado (FXa). A interação conjunta do fator V ativado (FVa), fosfolípidios e cálcio associado ao FXa, formam o chamado complexo protrombinase, o qual catalisa a conversão da protrombina (FII) em trombina (FIIa), que por sua vez ativa o fibrinogênio em fibrina e por conseguinte associado às plaquetas ativadas formam o trombo. A trombina uma vez acionada (FIIa) participa ativamente como amplificadora da resposta trombogênica ativando os fatores V, VIII e XI através de mecanismos de alça fechada, aumentando de forma significativa a conversão do FX em FXa. Outra ação importante da trombina seria a ativação plaquetária e liberação de outras citocinas inflamatórias relacionadas com a coagulação. Dentre os antitrombóticos, devem-se destacar os antiplaquetários<sup>10</sup> como, por exemplo, aspirina, clopidogrel<sup>11</sup> e entre os anticoagulantes<sup>12</sup> devem-se citar os antagonistas da vitamina K (AVK) como, por exem-



Tabela 3 – Estudos comparando AVK *versus* AAS na redução de eventos tromboembólicos

Estudos	Nº de Pacientes	INR	Redução Risco Relativo % (p)	Redução Risco Absoluto (%/ ano)	NNT
AFASAK	671	2,8-4,2	58 (< 0,05)	2,6	39
SPAF I	421	2,0-4,5	65 (0,01)	4,7	22
BAATAF	420	1,5-3,0	86 (0,002)	2,6	39
CAFA	378	2,0-3,0	33 (> 0,05)	2,5	40
SPINAF	571	1,5-3,0	79 (0,001)	3,4	30
EAFI	439	2,5-4,0	66 (0,001)	8,4	12

INR = *International Normalization Ratio*; NNT= número necessário para tratar.

neutralizada pelo fator plaquetário Tipo 4 (FPT4), evitando assim a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), a qual é mediada pelo FPT4. Esta classe de anticoagulante pode ser dividida em dois grupos, os que se ligam de forma bivalente à trombina (hirudina e bivalirudina) e os que se ligam de forma univalente à trombina (ximelagatran, argatroban e dabigatram). A hirudina, bivalirudina e argatroban são fármacos de uso parenteral e são aprovados para utilização em outras situações que não seja FA, como por exemplo: trombocitopenia induzida por heparina, síndromes coronarianas agudas, prevenção e tratamento de trombose venosa profunda entre outras. Ximelagatran e dabigatram são compostos de uso oral com evidências de sua utilização em pacientes com FA. Inicialmente o ximelagatran mostrou-se promissor em estudos fase III<sup>20,21</sup> na prevenção de AVE e eventos embólicos em pacientes portadores de FA não valvar, demonstrando não inferioridade *versus* AVK. Entretanto, após identificação de risco aumentado de hepatotoxicidade<sup>22</sup> (odds ratio 6,73), aumento da incidência de eventos cardiovasculares maiores, análise estatística duvidosa (poder estatístico de não inferioridade deveria ser no máximo 1,4; utilizou-se 2.0) foi retirada do mercado pelo FDA (Food and Drugs Administration) em 2006. Uma preocupação constante relacionada aos estudos envolvendo IDT orais, que é a monitorização da função hepática relacionada à segurança do produto. Após os resultados do estudo fase II<sup>23</sup>, utilizando dabigatran em pacientes com FA, sugeriu-se que a dose oral de 150 mg, duas vezes ao dia, tinha mesma eficácia e segurança que os AVK. Recentemente foi publicado o estudo RE-LY<sup>24,25</sup>, fase III, aleatório, aberto, comparando duas doses de dabigatram (110 a 150 mg) *versus* warfarina (objetivo manter INR 2,0-3,0) na avaliação de redução de AVE, eventos embólicos e segurança. Foram incluídos 18.113 pacientes com seguimento médio de 24 meses. Descrito como um estudo de não inferioridade demonstrou eficácia similar à warfarina associado à redução nos eventos relacionados a sangramento maior (3,36% *versus* 2,71%, p = 0,003). O esquema posológico de 150 mg de dabigatram resultou, inclusive em diminuição de AVE/embolismo sistêmico comparado com a warfarina, 1,11% *versus* 1,69%; (IC 0,53 a 0,82; p < 0,001, superioridade). Observou-se uma incidência maior de dispepsia no grupo dabigatram (12% *versus* 5,8%). Deve-se salientar que a função hepática foi monitorada de forma sistemática não sendo

observada diferença significativa entre o grupo dabigatram e a warfarina (2,1% *versus* 2,2%). O resultado deste estudo foi recebido pela comunidade científica com muito entusiasmo, pois pela primeira vez um medicamento de uso oral, com características de eficácia e segurança similares à warfarina e sem suas limitações como já descritas, possam talvez, em futuro breve, estar disponível para a população. Está em andamento uma continuação do estudo RE-LY, denominado RELY-ABLE (Long Term Multi-Center Extension of Dabigatram Treatment in Patients with Atrial Fibrillation who Completed RE-LY Trial), o qual está avaliando a segurança do dabigatram nos pacientes que estão fazendo uso desta medicação no estudo RE-LY, com previsão de 28 meses de duração e término no final de 2011.

## INIBIDORES DIRETOS DO FATOR XA (IDFXa)

Esta classe de antitrombótico liga-se diretamente ao fator Xa, sem a necessidade de participação da antitrombina III. A atividade antitrombótica destes agentes é específica para o fator Xa, sem nenhuma interação ou efeito em outros fatores da cascata de coagulação e ou efeitos indesejáveis como, por exemplo, trombocitopenia.

A principal vantagem dos IDFXa<sup>26</sup> está no tamanho de suas moléculas (baixo peso molecular), na forma de administração (uso oral) e na sua capacidade de inativar as formas circulantes e ligadas do fator Xa. A inibição é produzida de maneira estequiométrica: uma molécula do IDFXa inativa uma molécula do fator Xa. Em teoria, a capacidade de inibir o fator Xa no complexo protrombinase, bem como coágulos ligados ao fator Xa, facilitando maior controle sobre a formação e a progressão de trombos e, portanto, maior eficácia clínica (Figura 2).

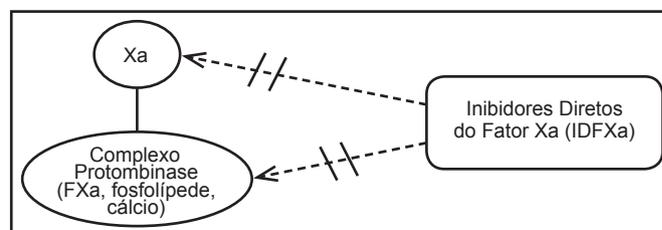


Figura 2 – Mecanismo de ação dos inibidores diretos FXa, ligação ao local do fator Xa e ao complexo protrombinase presente no coágulo.

### Rivaroxaban

É um inibidor direto do fator Xa<sup>27</sup>, derivado da oxazolilidiona e está em condução de estudos clínicos fase II e III. Atualmente o rivaroxaban tornou-se o IDFXa mais estudado no mundo, com aproximadamente 32.000 pacientes e outros milhares de indivíduos estão em seguimento estudos fase III<sup>28</sup>. Em estudos fase I, 30 mg de rivaroxaban demonstrou inibição da trombina por mais de 24 horas sem alteração plaquetária, associado à taxa de sangramento comparáveis a enoxaparina e menores que warfarina e inibidores diretos da trombina<sup>29</sup>.

Este fármaco possui rápida absorção, meia-vida de 5 a 9 horas, não necessita de ajuste para peso e/ou sexo. Sua eliminação é realizada 66% por via hepática e 33% por via renal. Deve-se salientar que sua metabolização é realizada predominantemente pela enzima CYP3A4 e a coadministração de fármacos que utilizam esta via de metabolização como, por exemplo, a claritromicina e o ritonavir, podem aumentar sua biodisponibilidade e ocasionar um evento adverso como, por exemplo, o sangramento. Pacientes portadores de doença hepática avançada, depuração de creatinina inferior a 30% e em uso de indutores e/ou inibidores de CYP3A4 foram excluídos dos estudos. Cerca de 50.000 pacientes serão alocados no programa de desenvolvimento clínico deste inibidor, o qual irá avaliar as complicações tromboembólicas da fibrilação atrial. No universo dos pacientes portadores de FA, está em andamento o estudo ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)<sup>30</sup> no qual, 15.000 pacientes estão em acompanhamento clínico. Trata-se de um estudo de não inferioridade, prospectivo, aleatório, duplo-cego objetivando comparar a eficácia e a segurança de uma dose diária de rivaroxaban (20 mg, sendo modificada para 15 mg diária para pacientes que apresentam disfunção renal moderada na fase de seleção) associada a uma dose ajustada de warfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvar. Ambos os tratamentos foram administrados em média durante 18 meses, sendo 12 meses o período mínimo de tratamento e alguns pacientes irão receber o tratamento por mais de 24 meses. A previsão de término deste estudo é maio de 2010.

A dose fixa de 20 mg uma vez ao dia seria adequada para a realização do estudo ROCKET AF já mencionado. Também foram realizados dois estudos fase II em pacientes japoneses com FA para determinar a existência de diferenças étnicas na segurança e farmacologia do rivaroxaban, demonstrando segurança e eficácia neste grupo de pacientes, ou seja, de superfície corpórea e alimentação diferente da população ocidental<sup>31</sup>.

### Apixaban

É um potente IDFXa, com meia-vida de aproximadamente 12 horas e predominantemente de eliminação hepática (75%). Semelhante ao rivaroxaban é metabolizado pela

enzima CYP3A4, o qual aumenta sua disponibilidade na presença de indutores e/ou inibidores desta enzima como, por exemplo, imidazólicos e diltiazem. Baseado em estudos anteriores, em pacientes com trombose venosa profunda e síndromes coronarianas agudas foi determinado a dose de 5 mg duas vezes ao dia como estratégia de prevenção de AVE em pacientes com FA. O estudo ARISTOTLE<sup>32</sup> será realizado em 18.000 pacientes com FA crônica não valvar que serão tratados com apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia) ou com warfarina para que atinjam um INR de 2,0 a 3,0. O principal objetivo desse estudo duplo-cego, paralelo é demonstrar que o apixaban<sup>33</sup> não é inferior à warfarina, administrada de forma segura com INR entre 2 e 3. Em outro estudo fase III, denominado AVERROES<sup>34-37</sup>, aproximadamente 5.600 pacientes, que tinham contra-indicações ao uso de AVK, serão tratados com apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia durante 36 meses) *versus* uso de aspirina. O objetivo desse estudo é verificar se o uso deste anticoagulante é mais efetivo que o ácido acetilsalicílico (AAS – 81 a 324 mg) na prevenção de AVE em pacientes com FA.

### Edoxaban

É um inibidor oral, competitivo e direto do FXa, com meia-vida de 6-12 horas e metabolização predominantemente hepática. Possui as mesmas características de interação farmacológica com os inibidores e/ou indutores da CYP3A4. Em estudos *in vivo*, edoxaban inibiu de forma dose-dependente a formação de trombos em voluntários humanos, não prolongando de forma significativa o tempo de sangramento quando utilizada uma dose terapêutica eficaz<sup>38</sup>. O uso do edoxaban uma vez ao dia e duas vezes ao dia foi verificado em estudos fase II na prevenção de AVE em pacientes com FA, comparado com a terapia padrão com warfarina durante 3 meses<sup>39</sup>. Maior incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes foi observada em pacientes que receberam 30 e 60 mg de edoxaban duas vezes ao dia (7,8% e 10,6%) do que naqueles que receberam warfarina (3,2%). Já ao utilizar as mesmas doses de edoxaban (30 e 60 mg) uma vez ao dia a incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes (3% e 4,7%) foi similar ao uso de warfarina (3,2%). Atualmente um estudo fase III (ENGAGE-AFTIMI)<sup>40</sup> está sendo realizado para comparar dose baixa e dose alta de edoxaban com warfarina durante 24 meses em pacientes com FA não valvar, com ajustes de dose para função renal entre 50% e 30% e peso corpóreo inferior a 50 kg. Seus resultados, provavelmente serão publicados em 2011.

### Betrixaban

É um inibidor direto do FXa, o qual possui meia-vida de 19 horas, metabolização predominantemente hepática e excreção biliar. Em estudo fase II, na prevenção de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes submetidos à prótese total de joelho, a dose de 15 ou 40 mg de betrixaban demonstrou-

se taxas de eficácia e sangramento similares à enoxaparina<sup>41</sup>. Em pacientes com FA não valvar, está em andamento o estudo fase II, EXPLORE-Xa (Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin) que avaliará a prevenção de AVE em portadores de FA.

### INIBIDORES INDIRETOS DO FATOR Xa (IIFXa)

Uma alternativa na anticoagulação de pacientes portadores de FA é a utilização dos pentassacárides sintéticos, atualmente em estudos clínicos o fondaparinux e o idraparinix, diferenciando-se pelo tempo de ação. Os pentassacárides foram sintetizados em laboratório através da menor partícula da heparina que se ligava à ATIII, formada por 5 sacarídeos. Os pentassacárides se ligam a ATIII e, por conseguinte ao FXa, formando um complexo terciário irreversível, que por sua vez interrompe a cascata da coagulação. Após a formação do complexo terciário, o pentassacáride pode ser liberado deste complexo e inibir outra molécula de ATIII livre no plasma e/ou aderido ao complexo protrombinase. O fondaparinux estabeleceu-se, dentro do cenário de síndromes coronarianas agudas, como tratamento de TVP e nos casos de FA, aonde necessita de ponte para algum procedimento cirúrgico.

Idraparinux é um anticoagulante de uso parenteral, subcutâneo, podendo ser administrado a cada sete dias e avaliado inicialmente em estudo fase III denominado AMADEUS<sup>42</sup>, em pacientes portadores de FA não valvar e risco de eventos tromboembólicos. Este estudo comparou o AVK (cumarínicos) com dose ajustada INR (entre 2 e 3) *versus* idraparinix (2,5 mg uma vez por semana). Os resultados demonstraram uma redução de eventos tromboembólicos com esta nova terapia (HR 0,71 [0,39-1,30] p = 0,007 não inferioridade), associado à aumento nas taxas de sangramento clinicamente relevante (HR 1,74 [1,47-2,06] p = 0,0001). Não houve diferença significativa em relação à mortalidade entre os dois grupos; entretanto, as complicações relacionadas ao sangramento limitaram sua utilização clínica.

Ainda está em andamento o estudo BOREALIS-AF (Evaluation of Weekly Subcutaneous Biotinylated Idraparinux versus Oral Adjusted-Dose Warfarin to Prevent Stroke and Systemic Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation), em que foi realizado um processo químico adicionado ao idraparinix, a biotinição. Através deste processo, a molécula se denomina idrabiotaparinux, a qual possui alta afinidade por avidina, uma molécula que quando ligada ao idrabiotaparinux leva à sua rápida eliminação e neutralização de seu efeito anticoagulante. Seu efeito anticoagulante é idêntico ao idraparinix, com possibilidade de reversão total através da infusão parenteral de avidina, caso ocorra um grave evento adverso, como por exemplo, sangramento clinicamente relevante. O estudo está em andamento com previsão de término em 2012.

### NOVOS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (AVK)

Recentemente foi publicado um novo antagonista da vitamina K, o tercaferin (ATI5923)<sup>43</sup>. Este novo composto é estruturalmente análogo à warfarina, entretanto possui metabolização através das carboxiesterases dos microsossomos hepáticos. Esta mudança na forma de metabolização, evita o principal complicador do uso dos warfarínicos, que é a interação de fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (sistema CYP450) obtendo um efeito terapêutico longe do ideal, ou demonstrado nos estudos clínicos como tempo em faixa terapêutica (TFT) inadequado (INR < 2). Os estudos aleatórios bem conduzidos com warfarínicos demonstram um TFT que varia de 60% a 65%<sup>44-46</sup>. Em registros, assim como na prática clínica estes valores variam de 9% a 34%<sup>47</sup>. O estudo fase IIa com tercaferin, evidenciou uma TFT de 71% após a terceira semana. Parece que a tercaferin possui vantagens em relação à warfarina, melhorando ou otimizando o tempo em faixa terapêutica e, por conseguinte diminuição de eventos tromboembólicos. Necessitam-se, entretanto, novas evidências científicas comparando este novo fármaco *versus* warfarina, quanto ao quesito de eficácia e principalmente segurança.

### Antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel)

Existem fortes evidências da superioridade dos AVK (Tabela 2) frente ao ácido acetilsalicílico (AAS), no que se refere a redução de eventos tromboembólicos<sup>48</sup>. Entretanto dependendo do escore de risco, já discutido, pode-se optar pelo uso de AAS, nos casos de baixo risco e/ou contra-indicação ao uso de anticoagulante oral sabendo muitas vezes que seu benefício será limitado.

Com o advento dos novos antiplaquetários, como os inibidores da adenosina difosfato (clopidogrel) realizaram-se estudos comparando este fármaco *versus* AVK. O estudo ACTIVE-W (Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events)<sup>49</sup> avaliou a associação de AAS e clopidogrel *versus* AVK, evidenciando uma inferioridade desta terapia antiplaquetária no que diz respeito à eficácia e taxas de sangramento não estatisticamente significativas, respectivamente (RR 1,72 [1,24-2,37] p = 0,001 e RR 1,1 [0,83-1,45] p = 0,53). Recentemente publicado o estudo ACTIVE A<sup>50,51</sup>, o qual avaliou a combinação de clopidogrel associado ao AAS *versus* AAS e placebo. Foi evidenciada redução significativa de eventos vasculares (principalmente AVE) no grupo clopidogrel, entretanto às custas de aumento significativo de sangramentos, principalmente no sistema gastrointestinal (aumento de 57%), neutralizou o benefício de tal estratégia farmacológica neste grupo de pacientes.

Tabela 4 – Dados dos principais antitrombóticos em estudo no cenário de FA.

Antitrombóticos	Alvos	Formas de Administração	Excreção Renal	Meia-Vida	Fase do Estudo	Nome do Estudo	Previsão de Término
Rivoraxaban	IDFXa	VO	66%	9-13	III	ROCKET-AF	2010
Apixaban	IDFXa	VO	25%	8-15h	III	ARISTOTLE/AVERROES	2010
Edoxaban	IDFXa	VO	62%	6-12	III	ENGAGE-AF-TIMI	2011
Betrixaban	IDFXa	VO	0%	19	II	EXPLORE-AF	2012
Dabigatran	IDT	VO	80%	12-14	III	RE-LY	Concluído
Idrabiotaparinux	IIFXa	SC	100%	130	III	BOREALIS-AF	2012
Tercafarin	AVK	VO	0%	119	II	Tecarfarin (ATI-5923)	Concluído

IDFXa = inibidor direto do fator Xa; IDT = inibidor direto da trombina; IIFXa = inibidor indireto do fator Xa; AVK = antagonista da vitamina K; VO = via oral; SC = subcutânea.

## CONCLUSÃO

Novos antitrombóticos (Tabela 4), os quais inibem direta ou indiretamente o fator Xa e o fator II, possuem o potencial de bloquear a cascata de coagulação de forma mais efetiva e previsível que os AVK, entretanto sua segurança e necessidade de antídotos na presença de sérios eventos adversos carecem de evidências sólidas. A maioria dos estudos de novos antitrombóticos é direcionada para testar a hipótese de não inferioridade com a warfarina, os quais possuem limitações como, por exemplo, necessidade de amostra de sujeitos de pesquisa elevada (> 10000), critérios de análise de segurança mais restritos, estudos duplo-cego aleatórios, entre outras. Em segundo lugar, os estudos com AVK foram realizados em pacientes selecionados, diminuindo sua validade externa (mundo real), com números de pacientes limitados, geralmente inferior a 5000 pacientes, excluindo muitas vezes a população maior que 75 anos, a qual teria maior benefício com tal terapêutica e na sua maioria estudos abertos e observacionais. Em um futuro breve, os dados destes novos estudos provavelmente representarão uma alternativa aos portadores de FA. O substituto dos AVK está a caminho, no intuito de oferecer aos pacientes com FA, a redução de eventos tromboembólicos, melhoria da qualidade de vida e universalidade de tratamento, o qual não é possível na atualidade com os AVK.

## REFERÊNCIAS

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
- Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 2008;5(10):1365-72.
- Ezekowitz MD. Stroke prevention in atrial fibrillation: anticoagulants and antithrombotics. *Am Heart Hosp J* 2004;2(4 Suppl 1):31-5.
- Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):755-61.
- Smith DB, Murphy P, Santos P, et al. Gender differences in the Colorado Stroke Registry. *Stroke* 2009;40(4):1078-81.
- Lip GY. Risk factors and stroke risk stratification for atrial fibrillation: limitations and new possibilities. *Am Heart J* 2008;156(1):1-3.
- Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Med Lett Drugs Ther* 2009;51(1313):41.
- Yaghy M, Murin J, Pernicky M, et al. Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation as a risk factor of stroke. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(3):133-40.
- Somme D, Corvol A, Lazarovici C, et al. Clinical Usefulness in Geriatrics patients of Combining the CHADS2 and HEMORR2HAGES Scores for Guiding Antithrombotic Prophylaxis in Atrial Fibrillation. A preliminary study. *Aging Clin Exp Res* 2009;1, [Epub ahead of print].
- Padanilam BJ, Prystowsky EN. Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. *Cardiol Clin* 2009;27(1):189-200.
- Richard T, Butaffuoco F, Vanhaeverbeek M. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1313-5.
- Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2008;117(8):1101-20.
- McLean J. The thromboplastic action of heparin. *Am J Physiol* 1916;41:250-7.
- Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med* 2009;20(1):63-9.
- Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(22):2113-6.
- Gattellari M, Worthington J, Zwar N. Warfarin: an inconvenient truth. *Stroke* 2009;40(1):5-7.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost* 2008;6(10):1647-54.

18. Rose AJ, Ozonoff A, Grant RW, et al. Epidemiology of subtherapeutic anticoagulation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):591-7.
19. Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(6):574-85.
20. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146(3):431-8.
21. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1445-51.
22. Trimeche B, Bouraoui H, Mahdhaoui A, et al. Oral anticoagulants and atrial fibrillation. *Rev Med Interne* 2009;30(4):311-5.
23. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1354-73.
24. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Results of the RE-LY study. *Kardiologija* 2009;49(10):75-6.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
26. Hammwohner M, Smid J, Lendeckel U, et al. New drugs for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23(1):15-21.
27. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(6):925-37.
28. Haas S. Rivaroxaban -- an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol* 2009;82(5):339-49.
29. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111(10):4871-9.
30. The Executive Steering Committee on behalf of the ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;In press.
31. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(2):155-65.
32. Lopes R, Alexander J, Al-Khatib S, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and Rationale. *Am Heart J* 2010;In press.
33. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115(1):15-20.
34. Bode C, Verheugt FW. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10(8):593-4.
35. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(12):1937-45.
36. Umer Usman MH, Raza S, Raza S, Ezekowitz M. Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22(2):129-37.
37. Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(6):574-85.
38. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;15. [Epub ahead of print]
39. Hylek E. DU-176b, an oral, direct Factor Xa antagonist. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(9):778-83.
40. Weitz J, Connolly S, Kunitada S, et al. Randomised, parallel group, multicentre, multinational study evaluating safety of DU-176b compared with warfarin in subjects with non-valvular atrial fibrillation. *ASH Annual Meeting*, San Francisco, 2008.
41. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;101(1):68-76.
42. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9609):315-21.
43. Ellis D, Usman MH, Milner P, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial Fibrillation. *Circulation* 2009;120(12):1029-35.
44. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in the therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029-37.
45. Micheli S, Agnelli G, Caso V, et al. Clinical benefit of early anticoagulation in cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(4):289-96.
46. Ezekowitz MD, Koti MJ, Fulton B. Reducing stroke rates in patients with atrial fibrillation: how low can we go? *Circulation* 2009;29;120(13):1169-70.
47. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:221.
48. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
49. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart H, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
50. Richard T, Butaffuoco F, Vanhaeverbeek M. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1313-5.
51. Pisters R, Dinh T, Crijns HJ. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1312-5.

# Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos\*

*Clinical trials (phase III) - profile of scientific publications. Bioethical aspects.*

Elvira Miranda<sup>1</sup>, William Saad Hossne<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro Universitário São Camilo – Mestrado em Bioética, São Paulo, SP

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Tendo como referência as disposições regulatórias e as diretrizes éticas, procurou-se analisar o conteúdo de publicações referentes à pesquisa clínica (fase III) com o objetivo de verificar o grau de informação fornecido ao leitor, de modo a permitir a devida avaliação crítica.

**CONTEÚDO:** Foram analisados 96 artigos, selecionados a partir da base de dados PubMed, publicados no ano 2005. Para a coleta dos dados foi elaborado um roteiro, tomando por base documentos regulatórios da (FDA, EMEA, MERCOSUL e ANVISA) e diretrizes Internacionais CIOMS/OMS e resoluções 196/96 e 251/97, do Conselho Nacional da Saúde.

**CONCLUSÃO:** Verificou-se que, não raras vezes, o leitor do artigo científico não encontra dados suficientes para a sua própria avaliação crítica; vários elementos referentes às fases anteriores da pesquisa fase III, bem como elementos importantes atinentes à própria fase III, não são apresentados nas publicações em periódicos.

**Descritores:** Bioética, Ensaio clínico, Publicação.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** With reference to regulatory requirements and ethical guidelines sought to analyze the content of publications relating to clinical

research (Phase III) in order to verify the amount of information provided to the reader in order to enable proper critical assessment.

**CONTENTS:** We analyzed 96 articles, selected from the database PUBMED, published in 2005. For data collection was elaborated one, based on regulatory documents (FDA, EMEA, MERCOSUR and ANVISA) guidelines and International CIOMS / WHO and Resolutions 196/96 and 251/97 of the National Health

**CONCLUSION:** It was found that, often, the reader of the scientific data is not sufficient for its own critical assessment, several factors relating to earlier stages of the research stage III, and important elements inherent in the phase III are presented in publications in journals.

**Keywords:** Bioethics, Clinical trials, Publication.

## INTRODUÇÃO

As pesquisas com seres humanos sempre foram realizadas, desde os tempos mais remotos, sem que houvesse uma regulamentação específica. A ética do próprio pesquisador era tida como suficiente; não obstante, a história registra uma série de experimentos abusivos<sup>1-3</sup>.

Ao final da 2ª guerra mundial, tomou-se conhecimento de pesquisas executadas nos campos de concentração e que foram rotuladas como crimes contra a humanidade; os médicos responsáveis foram julgados no Tribunal de Nuremberg, resultando na elaboração do 1º documento internacional sobre ética na pesquisa médica em seres humanos – o Código de Nuremberg, 1947. Nele (item I) se consagra o princípio da autonomia do sujeito de pesquisa<sup>1-3</sup>.

Apesar de reconhecido pela maioria dos países, o Código de Nuremberg não impediu os abusos na experimentação<sup>4,5</sup>.

Em 1964, a Associação Médica Mundial, em sua Assembleia Anual (Finlândia) aprovou um novo documento, com novas exigências éticas, a Declaração de Helsinque, a qual tem sofrido várias revisões, conservando-se, porém, como o principal documento de interesse mundial.

Com o objetivo de aprimorar a implantação das disposições contidas na Declaração de Helsinque, foi elaborado (década de 1980), pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) sob a égide da

1. Biomédica. Mestre em Bioética. Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

2. Médico. Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Bioética do Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 04 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 04 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Elvira Miranda

Rua Raul Pompéia, 144 – Pompéia

05025-010 São Paulo, SP

E-mail: secretariamestrado@saocamilosp.br

Organização Mundial de Saúde (OMS), outro documento: “Diretrizes Internacionais para pesquisa biomédica em seres humanos”.

Em 1974, diante de novos escândalos na pesquisa médica, o governo e o parlamento estado unidense criaram a “Comissão nacional para a proteção dos sujeitos humanos nas pesquisas biomédicas e comportamentais”, a qual elaborou, em 1978, o Relatório Belmont atinente “aos princípios éticos que deveriam nortear a pesquisa médica em seres humanos”. Foram caracterizadas como princípios a autonomia, a beneficência (e não maleficência) e a justiça<sup>1,5-7</sup>.

Alguns países (América Latina, Estados Unidos, Canadá e Comunidades Europeia) elaboraram normas complementares internas, com base, sobretudo, na Declaração de Helsinque.

No Brasil, até 1988, contava-se apenas com as recomendações contidas nos três documentos internacionais (Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS).

Em 1981, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), aprovou a Resolução nº 01/88, atinente à ética na pesquisa médica, a qual embora seja um marco, não conseguiu a efetiva implantação para elaborar as normas para a pesquisa envolvendo seres humanos; após ampla consulta aos diversos segmentos da sociedade, o Grupo Executivo de Trabalho (GET) elaborou o documento que veio a ser a Resolução 196/96 do CNS, à qual se seguiram outras resoluções complementares, merecendo destaque, no caso, a Resolução 251/97 referente à pesquisa com novos fármacos.

Em 1995, o CNS criou o GET, coordenado por William Saad Hossne e col.

Ao lado das diretrizes e normas éticas, consubstanciadas nos documentos referidos, estabeleceram-se exigências técnico-científicas pelas agências e organismos regulatórios de vigilância sanitária como a *Food and Drug Administration* (FDA), a *European Agency of Medicaments* (EMEN) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Além dos documentos específicos das agências e/ou organismos governamentais, existem outros documentos em paralelo e, ao mesmo tempo, suplementares, como a Resolução 129/96 do MERCOSUL.

Assim, na Conferência Internacional para a Harmonização - Boas Práticas Clínicas (MERCOSUL), em 1996, do Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) foi promulgada a Resolução nº 129/96.

Nas pesquisas com novos fármacos estabeleceu-se classicamente a etapa pré-clínica e a etapa clínica com quatro fases (I, II, III e IV)<sup>8</sup>.

A etapa pré-clínica é realizada *in vitro* ou em animais de laboratório para estudos de toxicidade, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco; inclui testes de teratogenia, mutagenia e carcinogenia.

Na fase I se avalia a tolerabilidade do produto na espécie

humana analisando dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Geralmente é realizada em voluntários sadios (n de 20 a 50). Esta é a primeira experiência do medicamento na espécie e seu objetivo prioritário é avaliar a segurança do fármaco.

Na fase II se estabelece a margem de segurança e a relação dose-resposta.

Ao lado da segurança busca-se investigar também sua eficiência; contudo o enfoque maior é o da segurança.

Na fase III procura-se estabelecer a eficácia do novo medicamento em comparação às alternativas disponíveis ou com placebo, identificam-se e quantificam-se os efeitos adversos mais frequentes. É realizada em pacientes, portadores da doença em estudo; é a última etapa da avaliação do fármaco, antes da comercialização.

A fase IV corresponde à fase da pesquisa realizada pós-comercialização do medicamento; o objetivo maior é o de estabelecer o valor terapêutico, a eficácia do produto, a ocorrência de reações adversas em longo prazo.

As diretrizes e normas éticas e os documentos de regulação estabelecem as exigências e os requisitos que devem ser rigorosamente cumpridos, quando da realização de pesquisa de farmacologia clínica com novos medicamentos.

Os protocolos de pesquisa fase III devem, portanto conter todas as informações e dados, desde a fase pré-clínica, de modo a embasar a autorização para a devida comercialização. Deve-se assinalar que, em média, de cerca de 5.000 fármacos testados na etapa pré-clínica, apenas dois fármacos chegam na fase III, isto é, conseguiram superar as exigências científicas e éticas previstas nas fases anteriores<sup>9</sup>.

Assim, evidencia-se a importância da apresentação adequada e completa do protocolo de pesquisa.

Portanto supõe-se que todas as informações e dados científicos estejam expostos a fim de permitir a análise e julgamento dos projetos para a devida aprovação. Os membros dos Comitês de Ética (ou equivalente) e os das agências regulatórias devem ter acesso a tais informações.

Entretanto, a publicação científica de um artigo sobre pesquisa Fase III destina-se à comunidade científica e, em última análise, ao profissional que irá receitar ou empregar o novo medicamento.

Como assinala Angel<sup>10</sup>, as publicações científicas constituem fonte importante para que os médicos decidam quais medicamentos indicar para seus pacientes; a autora indaga se pode acreditar em todos os ensaios clínicos. Nota-se que a indagação parte de uma pessoa que por duas décadas esteve na editoria do prestigioso periódico médico (*New England Medicine*)<sup>11</sup>.

Nesta altura, cabe a seguinte indagação: os artigos publicados em periódicos contêm todas as informações relevantes e necessárias?

A simples análise de algumas publicações levou a questionar se as publicações da fase III contêm todos os dados in-

dispensáveis, tanto de ponto de vista ético como do ponto de vista técnico científico.

Movido por essas indagações delineou-se o presente projeto, procurando avaliar, à luz da bioética as publicações de fase III (ano 2005) frente aos documentos de natureza ética e frente aos documentos regulatórios, com o objetivo de verificar o grau de informação fornecido ao leitor, de modo a permitir a devida avaliação crítica.

## COMPILAÇÃO DOS DADOS

A amostra (publicações no ano de 2005) foi extraída do banco de dados PubMed, que inclui 9.444 revistas médicas cadastradas, usando-se as palavras-chave *clinical trials*, *phase III*, *ethics* e *Bioethics*.

De 169 estudos indexados, obteve-se 96 na íntegra, que constituem a amostra. Para a sua análise utilizaram-se como referenciais os três documentos internacionais atinentes à ética em pesquisa (Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS), as Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS/MS, bem como as normas da FDA, da EMEA, do MERCOSUL e da ANVISA.

A partir das disposições contidas nesses documentos foi elaborado o roteiro para a coleta dos dados, contemplando as exigências referentes à etapa pré-clínica e às fases I, II e III da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Do total de estudos, cerca de um terço (32%) é atinentes à área de Oncologia; 96 foram publicados em 34 periódicos; dos 34 periódicos, cerca de metade, apenas (49%) faz constar, na instrução dos autores, a necessidade de aprovação por Comitê de Ética; o número de autores variou de um a 20, com média de 10 autores; em 4 estudos há coautor brasileiro.

Em relação aos dados da etapa pré-clínica: apenas 4% dos estudos de fase III fazem referência no texto aos estudos da fase pré-clínica; nenhum deles consta nas referências bibliográficas os estudos da etapa pré-clínica; Todos os documentos internacionais de ética (Código de Nuremberg, item 3; Declaração de Helsinque, 2000, item 2; Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS, 2002, item 5), bem como as diretrizes brasileiras (Resolução 196/96-III-3.b; Resolução 251/97-IV-1.c) enfatizam a importância e as exigências referentes à etapa pré-clínica.

Os documentos regulatórios da FDA, da EMEA, às “Boas Práticas de Pesquisa Clínica, estabelecem a exigência da análise da etapa pré-clínica para justificar a execução da pesquisa em seres humanos”.

A ausência de informações da etapa pré-clínica, priva o leitor de condições para avaliar diversos aspectos éticos e científicos, tais como: animal de experimentação, se sa-

do ou portador da doença (modelo experimental), sexo dos animais, adequação do animal para o tipo de estudo, adequação do tamanho da amostra, farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos, eventos adversos ocorridos, os estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, duração do estudo, análise de efeitos oncogênicos, mutagênicos, embriotóxicos, efeitos sobre fertilidade, via de administração (se a mesma na fase clínica).

Considera-se relevante assinalar que o leitor não dispõe de tais informações no texto, mas, o mais grave, é que não tem condições de acessar os dados, pois na maioria das vezes não constam as fontes nas referências bibliográficas.

Quanto aos dados referentes da fase I: 90% dos estudos de fase III não fazem referência à fase I, seja no texto, seja nas referências bibliográficas.

De acordo com a Resolução do Grupo Mercado Comum (MERCOSUL nº 129/96), incorporada pela Resolução nº 196/96 CNS/MS, “a fase I é o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntários, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo, ou nova formulação, pesquisado geralmente em pessoas voluntárias”. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

Nessa fase a preocupação maior é a de testar a segurança do fármaco, não sua eficiência.

Os dados obtidos no presente estudo mostram que o leitor, na maioria das vezes, não dispõe de informações fundamentais obtidas na fase I para poder avaliar criticamente o que é apresentado na publicação referente à fase III; não lhe é informado se o estudo inicial foi realizado com pacientes saudáveis ou portadores da doença, a adequação do tamanho das amostras, as vias de administração (nem mesmo se foram as mesmas empregadas na fase III), se houve grupo placebo, se houve (e quais) eventos adversos.

Quanto aos dados da fase II: menos da metade (45%) dos estudos faz referência, seja no texto ou nas indicações bibliográficas quanto à fase II. Em 82% estudos da fase II não foram publicados.

Em 94% dos estudos da fase III não há referência aos eventos adversos ou a efeitos colaterais observados na fase II.

De acordo com a Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96), incorporada pela Resolução 196/96-CNS/MS, “a fase II se destina a estabelecer a segurança e a eficiência do fármaco em curto prazo. A pesquisa deve ser realizada em um número limitado de pessoas”.

A pesquisa é realizada em sujeitos portadores da doença a que se destina o emprego do fármaco. O número de sujeitos incluídos na pesquisa é relativamente pequeno (20 a 80 pacientes). É uma fase importante para o estabelecimento das doses e das margens de segurança; os resultados são fundamentais, pois condicionam a suspensão ou a continuidade da pesquisa.

Os dados obtidos demonstram, pois que nem sempre são fornecidos ao leitor elementos suficientes para sua própria avaliação crítica quanto à indicação do prosseguimento da pesquisa para a fase III.

Quanto aos dados da fase III: 51% dos estudos não fazem referência à aprovação prévia do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa; 82% não fazem referência à ocorrência ou não de eventos adversos durante a realização do projeto; apenas 19% fazem referência a “wash-out”, sem justificar a medida e sem informar se houve dano à saúde do sujeito de pesquisa; quanto à existência de grupo placebo, há referência em 22% dos estudos; no entanto, não é apresentada justificativa, do ponto de vista ético, para o grupo placebo; apenas 2% relataram o que aconteceu com os sujeitos da pesquisa incluídos no grupo placebo.

De acordo com a Resolução do Grupo do Mercado Comum (GMC nº 129/96), incorporada pela Resolução nº 196/96-CNS/MS, “a fase III é realizada em grandes e variados grupos de pacientes com o objetivo de determinar os riscos/benefícios em curto e longo prazo das formulações do princípio ativo. Nessa fase são avaliados o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal (por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificadores do efeito, tais como idade, etc.)”.

Sendo a publicação especificamente referente à fase III seria de se esperar que fossem fornecidos os dados previstos nos documentos atinentes às diretrizes éticas internacionais e aos documentos regulatórios de natureza técnico-científico. Em suma, verifica-se com base na amostra que publicações de fase III deixam de fornecer uma série de dados das fases progressas (pré-clínica, fase I e II) bem como da própria fase de pesquisa, não permitindo, muitas vezes, a avaliação ética e científica por parte do leitor e da comunidade científica. Brick e col.<sup>16</sup>, analisando as publicações referentes à pesquisa clínica (fase I) observaram da mesma forma, a ausência de dados importantes tanto no que se referia à fase pré-clínica como da própria fase I.

Poder-se-ia argumentar que, em vista da exiguidade de espaço e de custos, o estudo deva ser condensado, e por isso, dados das fases anteriores seriam dispensáveis. Contudo, há dados relevantes que devem ser fornecidos e cuja ausência não permite avaliar o próprio estudo e a sua razão de publicação; dados das fases anteriores, se não apresentados no texto, deveriam ao menos ser acessíveis por meio das referências bibliográficas. É possível que a referência bibliográfica seja omissa porque os resultados das fases anteriores não foram publicados; constando apenas na chamada “brochura do investigador”, de caráter confidencial e só a ele fornecida. Quanto aos dados da fase III, obviamente, os mesmos devem constar das publicações; a ausência é absolutamente inaceitável, do ponto de vista científico e ético. A falta de informações se torna mais relevante na medida

em que diversos autores assinalam a ocorrência, não rara, de tendenciosidade na publicação de resultados das pesquisas, sobretudo de fase III<sup>10,12-15</sup>.

Reflete bem a situação o próprio título de publicação como “Can you believe what you read?” (Você pode acreditar no que lê?), de Kolfshootten<sup>17</sup> na qual se relata que editores de 11 grandes periódicos concordaram em estabelecer política mais rígida com relação à aceitação de estudo para publicação, incluindo exigir dos autores a assinatura do documento declarando que estiveram envolvidos no desenvolvimento, na análise e na interpretação dos dados, a fim de evitar a tendenciosidade ou a própria fraude. Parte dessas exigências já estava contida nas normas brasileiras (Resolução 196/96 CNS/ NS).

No que se refere aos aspectos bioéticos das publicações científicas, Lolas<sup>18</sup> responsável pelo Programa de Bioética da OPAS (América Latina e Caribe) propõe os conceitos de legalidade e legitimidade, destacando a responsabilidade do editor científico, que deve atuar como “gatekeeper”.

Bodenheimer<sup>19</sup> chama a atenção para o fato de que, com o advento dos estudos multicêntricos, envolvendo diversos países, a companhia farmacêutica patrocinadora do projeto ou *Contract Research Organization* (CRO), se encarrega de escrever o relatório final, passando-o aos participantes, que serão incluídos como autores. O autor chama, ainda, a atenção para uma nova prática, por ele denominada de “nonwriting author – nonauthor writer syndrome”. A síndrome tem dois aspectos: um relator (ghost author), médico, empregado do patrocinador ou da CRO é pago para escrever o artigo, porém não é designado autor; um pesquisador clínico (guest-author), de prestígio, aparece como autor, porém não coletou, nem analisou os dados e nem redigiu o estudo.

Acrescente-se ao quadro, a possibilidade de fraude científica consubstanciada na “fabricação, na falsificação” e, sobretudo na “omissão dos dados”. Nessas circunstâncias, corre-se o risco de haver falhas ou tendenciosidade nos resultados, tornando-se ainda mais relevante poder-se dispor de dados que permitam a análise crítica por parte da comunidade científica<sup>3,11,20-22</sup>.

Von Elm e col.<sup>23</sup>, analisando 451 protocolos de ensaios clínicos aleatórios avaliados pelo Comitê de Ética de Hospital na Suíça, entre 1988 e 1998, verificaram em 2006 que apenas cerca de 50% resultaram em publicações; o motivo da não publicação se deveu a que os resultados teriam sido negativos; a propósito, vale lembrar que pelas normas brasileiras (Resolução 196/96) os resultados devem sempre ser tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; afinal o estudo foi realizado, envolveu seres humanos e a comunidade científica tem o direito (e até o dever) de avaliar criticamente sob o ponto de vista ético e científico o que foi realizado. Vale ressaltar que a qualidade dos estudos submetidos à publicação tem sido uma constante preocupação por par-

te da editoria de inúmeras revistas científicas do mundo todo, como atesta a criação de organizações (Committee on Publication Ethics – Cope, criada em 1997; o *Council of Science Editors* (CSE), criada em 2000, bem como a proposta de diretrizes e recomendações<sup>24-27</sup>.

As publicações científicas, a nosso ver, devem passar por dois momentos de avaliação crítica, à luz da ética e do rigor científico: na pré-publicação e na pós-publicação.

Na pré-publicação a responsabilidade é dada aos Comitês de Ética (na verdade, a avaliação é antes realização do projeto), às agências regulatórias, aos pareceristas dos periódicos, e à editoria da revista.

Na pós-publicação (que na realidade se destina ao leitor e a comunidade) a responsabilidade da avaliação é do leitor, e em última análise, da comunidade científica. Por isso cabe-lhe o direito de exigir a apresentação dos dados necessários e adequados para a sua própria análise crítica.

## CONCLUSÃO

Com base na análise de 96 publicações referentes à pesquisa clínica fase III, tomando como referencial as diretrizes éticas atinentes à pesquisa envolvendo seres humanos e os documentos regulatórios técnico-científicos, é possível concluir que as publicações de fase III deixam de fornecer ao leitor e, em última análise, à comunidade científica, elementos suficientes para a sua própria avaliação ética e tecnocientífica. Assim, parece cabível incluir nas recomendações aos editores das revistas e nas exigências dos autores, a apresentação dos dados que permitam ao leitor a devida análise. No presente estudo, referente às publicações de pesquisas em novos fármacos – fase III ficou evidente que, na maioria dos casos, isso não ocorreu.

## REFERÊNCIAS

1. Katz J. Experimentation with human beings, New York: Russel Sage-Foudation; 1972.
2. Thomas SB, Quinn SC. The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: implications for HIV education and AIDS risk programs in the black community. *Am J Public Health* 1991;81(11):1498-505.
3. Vieira S, Hossne WS, editores. Experimentação com seres humanos. 3ª ed. São Paulo: Moderna; 1987.
4. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966;274(24):1354-60.
5. Vieira S, Hossne WS, editores. Pesquisa médica. A ética e a metodologia, São Paulo: Pioneira; 1998.
6. Brandt AM. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study. *Hastings Cent Rep* 1978;8(6):21-9.
7. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981.
8. Brunton L, Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2006.
9. Febrafarma. Indústria Farmacêutica no Brasil: Uma Contribuição para a Política Pública, 2ª ed. Brasília: Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica; 2007.
10. Angel M. A Verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito, Rio de Janeiro: Record; 2007.
11. Reflections on scientific fraud. *Nature* 2002;419(6906):417.
12. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326(7400):1167-70.
13. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug application. *BMJ* 2003;326(7400):1171-3.
14. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies, 1: entanglement. *BMJ* 2003;326(7400):1189-92.
15. Hall R, de Antueno C, Webber A. Publication bias in the medical literature: a review by a Canadian Research Ethics Board. *Can J Anaesth* 2007;54(5):380-8.
16. Brick Vde S, Hossne WS, Saad Hossne R. Clinical research on new drugs (Phase I). Profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. *Acta Chir Bras* 2008;23(6):531-5.
17. van Kolschooten F. Conflicts of interest: can you believe what you read? *Nature* 2002;416(6879):360-3.
18. Lolás F. Ética de la publicación médica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000;6:283-91.
19. Bodenheimer T. Uneasy alliance--clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342(20):1539-44.
20. Broad WJ. Fraud and the structure of science. *Science* 1981;212(4491):137-41.
21. Protti M. Policing fraud and deceit: the legal aspects of misconduct in scientific inquiry. *J Inform Ethics* 1996;5(1):59-71.
22. Geggie D. A survey of newly appointed consultants' attitudes towards research fraud. *J Med Ethics* 2001;27(5):344-6.
23. von Elm E, Röllin A, Blümle A, et al. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly* 2008;138(13-14):197-203.
24. Committee on Publication Ethics. COPE Committee on Publication Ethics [Internet]. 1997. Disponível em: <http://www.publicationethics.org.uk>.
25. Council of Science Editors. CSE Council of Science Editors 2000. Disponível em: <http://www.councilscieditors.org>.
26. Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 2003;19(3):149-54.
27. Graf C, Wager E, Bowman A, et al. Best Practice Guidelines on Publication Ethics: a publisher's perspective. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;(152):1-26.

# A dimensão bioética dos conflitos de interesses na relação entre médico e indústria farmacêutica\*

*The bioethics dimension of the conflicting interests in the relation between physicians and pharmaceutical industry*

José Marques Filho<sup>1</sup>

\*Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, São Paulo, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** No relacionamento entre a indústria farmacêutica e a classe médica podem ocorrer situações de conflitos de interesses. Esse relacionamento, iniciado nas primeiras décadas do século passado, tem aumentado em frequência e intensidade, levando a situações que podem interferir na graduação, na educação continuada, nas publicações científicas e na própria prática médica; pode comprometer a independência do trabalho médico e colocar em risco o prestígio da profissão. Os médicos e a indústria têm em comum o interesse pelos avanços dos conhecimentos médicos. Entretanto, o interesse primário do médico é promover o melhor interesse de seu paciente, enquanto o da indústria é o seu próprio desenvolvimento.

**CONTEÚDO:** Discutem-se, à luz da Bioética, os conflitos de interesses no relacionamento entre a classe médica e a indústria farmacêutica, assim como as normatizações éticas e legais brasileiras.

**CONCLUSÃO:** No relacionamento entre a classe médica e a indústria farmacêutica, os únicos e exclusivos compromissos do médico são para com o seu paciente e a ciência.

**Descritores:** Bioética, conflito de interesses, educação médica, indústria farmacêutica, pesquisa biomédica.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The relation between the pharmaceutical industry and the medical class may generate conflicting situations of interests. This relation initiated in the first decade of the last century has enhanced in frequency and intensity, leading to situations that may interfere in the graduation, in continuous education, some scientific publications and even the medical practice. This situation may interfere in the independence of the medical performance and put at risk the prestige of the profession. Doctors and industry have in common the interest for the advances of medical knowledge. However, the primary interest of the doctor is to promote the best interest for their patients while the industry interest is its own development.

**CONTENTS:** The conflicting interests in the relation between the medical class and the pharmaceutical industry are discussed according to Bioethics, as well as ethical and legal Brazilian legislation.

**CONCLUSION:** In the relation between the medical class and pharmaceutical industry, the only and exclusive doctor commitments are related to the patient and science.

**Keywords:** Bioethics, biomedical research, conflicting interests, medical education, pharmaceutical industry.

## INTRODUÇÃO

Conflito de interesses, de acordo com Thompso<sup>1</sup>, é um conjunto de condições em que o julgamento de um profissional a respeito de um interesse primário tende a ser influenciado indevidamente por um interesse secundário.

Os conflitos de interesses não se resumem a situações que envolvem somente aspectos econômicos, mas reportam-se àquelas em que aspectos de ordem financeira e outras de interesse pessoal podem comprometer o julgamento ou decisão de um profissional em suas atividades administrativas, gerenciais, de ensino, de pesquisa e outras.

O maior problema, na maioria das vezes, não é a existência de um conflito de interesses, mas, sim, a sua não declaração. A indústria farmacêutica e a classe médica mantêm um re-

1. Médico Especialista em Clínica Médica e Reumatologia; Mestre em Bioética pelo Centro Universitário São Camilo; Conselheiro do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 09 de maio de 2009

Aceito para publicação em 22 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. José Marques Filho

Rua Silva Jardim 343 - Centro

16010-340 Araçatuba, SP.

Fone: (18) 3623-8410

E-mail: filho.jm@bol.com.br

lacionamento que se iniciou nas primeiras décadas do século passado, com o apoio financeiro e logístico da indústria à educação médica continuada, através da publicação de material de divulgação de avanços científicos e terapêuticos, e da colaboração na realização de eventos médicos. Essa parceria entre a classe médica e a indústria foi aumentando progressivamente nas últimas décadas, ampliando-se para diversas atividades profissionais médicas e apresentando, em decorrência, situações com enorme potencial de conflitos de interesses.

A necessidade de pesquisar novos fármacos e sua consequente divulgação tem levado a grandes investimentos por parte da indústria, com a utilização de técnicas de marketing cada vez mais sofisticadas e agressivas.

Por outro lado, a reflexão bioética, neologismo criado por Potter<sup>2</sup> em 1971, se apresenta como área do conhecimento humano com perfeito lastro teórico para abordagem e discussão dos conflitos de interesses no relacionamento entre os médicos, suas entidades e a indústria farmacêutica.

A análise e a discussão de dilemas éticos ou conflitos de interesses, realizadas somente pela ótica restrita dos códigos de ética médica, são insuficientes. Martin<sup>3</sup>, referindo-se à ética médica, descreve duas tendências: uma inclina-se restringir-se a uma deontologia profissional que se preocupa com a moral do profissional e o seu decoro no cumprimento de suas funções; a outra assume uma postura mais acolhedora da realidade, buscando uma ética aberta aos desafios da sociedade e à Bioética.

O relacionamento entre médicos e a indústria farmacêutica e de equipamentos médicos, e suas possíveis consequências sobre a forma e a qualidade da divulgação pelos médicos de pesquisas financiadas pela indústria, é hoje motivo de preocupação em todo o mundo. As publicações de artigos relacionados a esse tema têm aumentado progressivamente, demonstrando a necessidade de maior discussão por todos os profissionais da saúde.

O objetivo deste estudo foi discutir, à luz da Bioética, os possíveis conflitos de interesses no relacionamento entre os médicos e a indústria farmacêutica e comentar a legislação ética e legal vigente no Brasil.

## **CONFLITOS DE INTERESSES NAS PESQUISAS BÁSICAS, ENSAIOS CLÍNICOS E PUBLICAÇÕES MÉDICAS**

Nas duas últimas décadas tornou-se clara uma tendência da indústria farmacêutica de aproximar-se de pesquisadores ligados às escolas médicas e universidades. Essa ligação interessa a ambos os parceiros. Para a indústria traz a vantagem de fazer parceria com instituições com alto prestígio; às universidades e escolas médicas, apoio financeiro, com possibilidade de expandir suas unidades de pesquisas e incrementar descobertas científicas.

A ligação entre a indústria farmacêutica e pesquisadores médicos é cada vez mais frequente. Estima-se que 75% dos estudos clínicos americanos sejam financiados pela indústria<sup>4</sup>. Angell<sup>5</sup>, ex-editora do *New England Journal of Medicine*, faz críticas em relação ao relacionamento entre a indústria farmacêutica e a Medicina acadêmica. Relata em editorial que o *Journal* foi a primeira revista a solicitar aos seus autores que declarassem em seus artigos para publicação qualquer tipo de financiamento ou ligação com a indústria farmacêutica. Comenta que a partir desse ano (1984) houve um enorme e inesperado crescimento da frequência de declarações de conflitos de interesses pelos autores. Relata ainda que, quando da publicação de artigos sobre doenças de alta prevalência e envolvendo interesse econômico da indústria, passou a haver enormes dificuldades para se encontrar um autor independente para fazer o editorial.

Os resultados de grandes estudos são fundamentais para a entrada de um novo medicamento no mercado. Esses grandes estudos, geralmente multicêntricos, visam a avaliar a eficácia e a segurança de novos fármacos e resultam responsáveis por boa parte dos investimentos da indústria. Quando publicados em revistas científicas conceituadas, seus resultados constituem a base da orientação dos clínicos em suas opções de prescrição.

É fundamental que os princípios científicos e a adequada metodologia, assim como a interpretação dos dados, sejam rigorosamente observados. A metanálise é um dos métodos mais utilizados hoje para avaliar as evidências de efetividade e a segurança de um novo fármaco ou procedimento médico. Observando-se criteriosamente os grandes estudos publicados pela indústria farmacêutica, pode-se observar que as apresentações dos dados são feitas de maneira a dar evidências a resultados favoráveis a determinado fármaco em estudo, em detrimento de dados menos favoráveis. Um dos recursos utilizados é a maneira de apresentação dos dados. Um novo medicamento tem maior possibilidade de ser prescrito quando os benefícios são expressos em termos de riscos relativos, não em termos de risco absoluto.

Diversos outros métodos são utilizados, como por exemplo, os apontados por Huston e Moher<sup>6</sup> em estudo publicado na revista *Lancet* sob o título de “Redundância, desagregação e a integridade da pesquisa médica”. Relatam que sua tentativa de realizar estudo de metanálise sobre os efeitos do fármaco antipsicótico Risperidona resultou em frustração e perda de tempo. Examinando dados de 20 publicações encontraram um mesmo estudo clínico publicado seis vezes por diferentes autores (redundância) sendo alguns deles publicações parciais de um estudo multicêntrico (desagregação).

A maioria dos pesquisadores médicos nega que sua relação com a indústria comprometa sua objetividade; porém há cada vez mais evidências de que pesquisadores ligados à indústria farmacêutica tenham maior probabilidade de relatar e interpretar resultados favoráveis para determinado

fármaco, quando comparados com pesquisadores independentes, sem vínculo com a indústria, que tendem a serem mais críticos<sup>4</sup>.

Outro aspecto que deve ser abordado é a participação da indústria na elaboração das diretrizes que padronizam o tratamento de uma doença em particular. Essa é uma das maneiras de atuação que possivelmente causa maior impacto em relação à prescrição de determinado fármaco.

## CONFLITOS DE INTERESSES NA EDUCAÇÃO MÉDICA

Diversos autores têm publicado estudos demonstrando a influência cada vez maior da indústria farmacêutica na formação acadêmica e na pós-graduação. Segundo Angell<sup>5</sup>, os estudantes de Medicina e os médicos residentes estão constantemente sob a tutela de representantes de laboratório farmacêutico, aprendendo a confiar em fármacos e equipamentos muito mais do que deveriam. Jovens médicos aprendem que “para cada problema existe uma pílula (e um representante de laboratório para explicá-la)”.

É prática corrente o oferecimento de brindes e prêmios aos acadêmicos e a utilização dessa cortesia para influenciar sua educação continuada. Em diversos países já ocorrem movimentos para dar fim aos *free lunches* (*free lunch learning is better than lunch free learning*)<sup>7</sup>, assim como para combater a influência de patrocínios não institucionais da indústria nos programas educacionais das universidades.

Moreira<sup>8</sup> relata que diversas práticas realizadas pela indústria podem exercer grande influência sobre jovens médicos, citando, principalmente, as atividades de atualização através de simpósios, conferências e cursos de educação continuada, em que jovens médicos assistem a palestras realizadas por professores conhecidos.

Rothman<sup>9</sup> discute a conduta por parte da direção dos hospitais de ensino de permitir a presença dos representantes da indústria na própria instituição, promovendo um estreito relacionamento com estudantes e residentes. Defende que os hospitais de ensino, mantendo sua autonomia didática e orientações teóricas, deveriam remunerar adequadamente seus estudantes e residentes e orientá-los no sentido de evitar que aceitem patrocínio da indústria farmacêutica.

## CONFLITOS DE INTERESSES NA PRÁTICA MÉDICA ASSISTENCIAL

Há um reconhecimento de que a indústria farmacêutica investe muito mais na promoção dos medicamentos do que em seu desenvolvimento. Segundo Moreira<sup>8</sup>, representantes da indústria adequadamente treinados são os responsáveis pelo incremento das prescrições dos fármacos mais recentes e de alto custo. Ainda segundo esse autor, influenciar a decisão de qual medicamento deve ser prescrito pelo

médico é uma necessidade vital da indústria e isso pode ser conseguido através da ajuda no exercício profissional, demonstrado na prática por meio de várias estratégias de marketing, tais como brindes com a logomarca do laboratório – canetas, receituários, blocos de anotações – além do patrocínio para participação em congressos, jantares, atividades científicas acopladas a atividades sociais, etc. Diversas outras estratégias são estudadas e colocadas em prática pelo departamento de marketing da indústria farmacêutica, consumindo considerável parcela de recursos, que incidirá no custo final do produto.

Estudos bem feitos demonstram que a indústria pode influenciar fortemente o comportamento e a objetividade do médico quanto à decisão de prescrever determinado medicamento<sup>9,10</sup>.

Os médicos frequentemente não reconhecem que suas decisões podem ser influenciadas pelo recebimento de presentes, brindes, custeio de congressos, porém diversos estudos bem desenhados deixam claro essa influência. Watkins e col.<sup>11</sup> demonstraram claramente que os médicos que mantêm contatos frequentes com representantes da indústria são inclinados a prescrever os medicamentos que lhe estão sendo divulgados, independentemente de qualquer juízo moral, e resulta da estratégia conhecida na área de marketing de manter determinado produto sempre em evidência. Nos últimos anos a indústria tem instituído programas de “fidelização” ou de “educação continuada do paciente”, com a intenção de melhorar a adesão ao tratamento proposto pelo médico assistente; porém visa também a um contato direto com o paciente, com possibilidade de lhe fornecer diretamente os fármacos, com desconto. Para que isso ocorra, tem que contar com a colaboração do médico assistente, que tem que enviar, juntamente com a receita, os dados de seu paciente. Essa intermediação por parte do médico implica inúmeros dilemas éticos, que devem ser discutidos com frequência por todos os profissionais envolvidos. Uma nova maneira de promover os medicamentos diretamente aos pacientes é o patrocínio de grupos de autoajuda. Esses grupos são de muita utilidade para os pacientes e para as entidades médicas, porém podem ser utilizados como alvo camuflado de divulgação de determinados novos lançamentos que interessam à indústria farmacêutica.

Outro aspecto que deve ser discutido é a participação dos laboratórios farmacêuticos nos grandes congressos de especialidades médicas como patrocinadores. Esse patrocínio é tradicional e tem ocorrido desde o início do século passado, porém nas últimas décadas a participação da indústria tem sido cada vez mais intensa e agressiva, inclusive participando ativamente da escolha dos temas, dos professores convidados e da formatação do evento, podendo colocar em risco a autonomia e a liberdade das sociedades de especialidades. As poucas exceções a essa regra são os eventos de sociedades ligadas à ética médica e Bioética.

## LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

O Conselho Nacional de Saúde (CNS) editou, em outubro de 1996, a resolução CNS 196/96<sup>12</sup>, que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O preâmbulo da resolução deixa claro o contexto bioético e jurídico desse documento. Segundo Hossne e Freitas<sup>13</sup>, é a primeira legislação mundial com essa característica, pois incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatros referenciais básicos da Bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos de pesquisas e ao Estado. Essa resolução cria a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). Ainda segundo Hossne, a resolução não é cartorial, estatutária ou código: é um instrumento que obriga a análise bioética dos projetos de pesquisas. Sem ser lei, tem força legal; sem ser coercitiva, é consistente para flexibilização com responsabilidade. Após sua implantação, ocorreu melhora qualitativa nas pesquisas realizadas em nosso território, principalmente em relação aos procedimentos éticos<sup>14</sup>. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) editou a resolução RDC 102, em novembro de 2000<sup>15</sup>, normatizando as práticas de divulgação, promoção e/ou comercialização de medicamentos. Aborda o documento as práticas legalmente aceitas e define termos como prêmio, promoções, propaganda e publicidade, buscando padronizar e balizar as ações fiscalizatórias no território nacional. Os artigos 19 e 20 dessa resolução normatizam o relacionamento entre médicos e a indústria:

Art. 19 - É proibido outorgar, oferecer ou prometer prêmios, vantagens pecuniárias ou em espécie aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos, bem como aqueles que exerçam atividade de venda direta ao consumidor.

Parágrafo único - Os profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos, bem como aqueles de atividade de venda direta de medicamentos ao consumidor, não podem solicitar ou aceitar nenhum dos incentivos indicados no caput deste artigo, se estiverem vinculados à prescrição, dispensação ou venda.

Art. 20 - O patrocínio por um laboratório fabricante ou distribuidor de medicamentos, de quaisquer eventos públicos ou privados, simpósios, congressos, reuniões, conferências e assemelhados, seja ele parcial ou total, deve constar em todos os documentos de divulgação ou resultantes e consequentes ao respectivo evento.

§ 1º - Qualquer apoio aos profissionais de saúde, para participar de encontros, nacionais ou estrangeiros, não deve estar condicionado à promoção de algum tipo de medicamento ou instituição e deve constar claramente nos documentos referidos no caput deste artigo.

§ 2º - Todo palestrante patrocinado pela indústria deverá fazer constar o nome do seu patrocinador no material de divulgação do evento.

No mesmo ano, o Conselho Federal de Medicina (CFM) normatizou as ações éticas nessa área, por meio da Resolução CFM 1595/2000<sup>16</sup>, através de dois artigos, decidindo: Art. 1º - Proibir a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por agentes econômicos interessados na produção ou comercialização de produtos farmacêuticos ou equipamentos de uso na área médica.

Art. 2º - Determinar que os médicos, ao proferir palestras ou escrever artigos divulgando ou promovendo produtos farmacêuticos ou equipamentos para uso na Medicina, declarem os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas e/ou apresentações, cabendo-lhes ainda indicar a metodologia empregada em suas pesquisas – quando for o caso – ou referir a literatura e bibliografia que serviram de base à apresentação, quando essa tiver por natureza a transmissão de conhecimentos provenientes de fontes alheias.

Parágrafo único - Os editores médicos de periódicos, os responsáveis pelos eventos científicos em que artigos, mensagens e materiais promocionais forem apresentados são corresponsáveis pelo cumprimento das formalidades prescritas no caput deste artigo.

O Código de Ética Médica de 1988<sup>17</sup>, legislação específica relativa à conduta ética, não aborda especificamente os conflitos de interesses entre médicos e a indústria farmacêutica; entretanto em seu artigo 98 (capítulo III - Remuneração profissional), aborda de maneira genérica o tema, vedando ao médico exercer a profissão com interação ou dependência de farmácia, laboratório farmacêutico, ótica ou de produtos dependentes de prescrição médica.

Recentemente a ANVISA editou a RDC 96, em dezembro de 2008<sup>18</sup>, revogando todas as resoluções anteriores referentes à propaganda e publicidade de medicamentos. Essa resolução mantém basicamente os artigos da RDC 102/2000, faz-lhe alguns acréscimos e, em seu artigo 5º, veda às empresas outorgar, oferecer, prometer ou distribuir brindes, benefícios e vantagens a prescritores ou dispensadores, aos que exercem atividade de venda direta ao consumidor, bem como ao público.

O novo Código de Ética Médica<sup>19</sup> aborda aspectos mais específicos com relação aos potenciais conflitos de interesses. No capítulo dos princípios fundamentais, o artigo XXIII determina:

Quando envolvido na produção do conhecimento científico, o médico agirá com isenção e independência, visando ao maior benefício para os pacientes e a sociedade.

E no capítulo XII – Ensino e pesquisa médica – dois artigos balizam a conduta médica vedando ao médico:

Art. 104 – Deixar de manter independência profissional e científica em relação a financiadores de pesquisa médi-

ca, satisfazendo interesse comercial ou obtendo vantagens pessoais.

Art. 109 – Deixar de zelar, quando docente ou autor de publicações científicas, pela veracidade, clareza e imparcialidade das informações apresentadas, bem como deixar de declarar relações com a indústria de medicamentos, órteses, próteses, equipamentos, implantes de qualquer natureza e outras que possam configurar conflitos de interesses, ainda que em potencial.

## DISCUSSÃO

As questões de conflitos de interesses no relacionamento médico - indústria farmacêutica pode ser analisada por diferentes prismas e visões, como a dimensão ética, os aspectos legais, a análise econômica, as estratégias de marketing, e outras.

Em relação à dimensão ética, temos claro hoje que os conflitos de interesses devem ser abordados com uma visão ética bem mais ampla que a deontologia médica.

Concorda-se com Martim<sup>3</sup> que existem claramente definidas duas tendências dentro da ética médica. A primeira restrita à deontologia médica, preocupada com a moral do profissional e a outra, com a qual nos alinhamos que assume uma postura mais acolhedora da realidade, buscando uma ética aberta aos desafios da sociedade; portanto, mais próxima da Bioética e com um olhar e uma reflexão multidisciplinar.

A reflexão bioética, neologismo criado por Potter, que teve enorme crescimento teórico e prático com a chamada Bioética principialista<sup>20</sup>, apresenta-se como área do conhecimento humano e disciplina ideal para a discussão dos conflitos de interesses.

Os princípios básicos da Bioética (autonomia, beneficência, não maleficência e justiça) e os outros referenciais bioéticos mais recentemente incorporados à reflexão bioética (prudência, vulnerabilidade, solidariedade e alteridade) são ferramentas importantes que devem ser utilizadas para uma discussão bem fundamentada e deliberações prudentes nos potenciais conflitos de interesses no relacionamento médico-indústria farmacêutico<sup>21</sup>. Esses referenciais bioéticos devem servir como base de conduta para todos os médicos na prática de ensino, da pesquisa e da assistência médica.

Nesse sentido, a sociedade deve necessariamente participar mais amplamente da discussão.

Outro aspecto de fundamental importância neste campo de reflexão é o milenar princípio ético da confidencialidade. O segredo médico, paradigma maior da ética médica desde Hipócrates (secuslo IV a.C), deve sempre ser destacado como esteio da relação médico-paciente, sem o qual não existe ato médico digno desse nome.

Em tempos de globalização e progressos no campo da informática, o paradigma da arte médica não tem sido respei-

tado, colocando em risco o prestígio e a independência de uma profissão milenar. Isso ocorre, por exemplo, quando o médico assistente envia a ficha com os dados de seu paciente a um laboratório farmacêutico a fim de participar de programa de fidelização ou de desconto para determinado medicamento.

Levi e Leme de Barros<sup>22</sup> introduziram em nosso meio, na década de 1980, o conceito de ética clínica:

*“...trata a ética clínica das condutas desejáveis no âmbito da relação que se forma entre os profissionais da saúde e seus pacientes, criando-se com isso, condições para que, por um lado os valores pessoais dos seres humanos envolvidos sejam preservados e respeitados e, por outro lado, a prestação do serviço, que constitui o objeto especial dessa relação, possa alcançar a máxima eficácia possível”.*

Essa relação, na medida do possível, não pode sofrer influência de terceiros, principalmente comerciais, e deve ser preservada dentro de limites éticos e morais amplamente discutidos.

Beecher<sup>23</sup>, um dos pioneiros da discussão ética em pesquisa com seres humanos, afirma que um dos mitos relacionados à Medicina é que os médicos sempre escolhem o melhor tratamento para seus pacientes. Essa postura crítica pode estender-se a todas as formas de relacionamento entre o médico e a indústria farmacêutica, merecendo destacar-se que um dos princípios básicos do Código de Ética Médica reza ser o alvo de toda a atenção do médico a saúde do ser humano, em benefício do qual deve agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade<sup>16</sup>.

Coyle<sup>24,25</sup> e os membros do comitê de ética e direitos humanos do Colégio Americano de Medicina Interna publicaram dois artigos no *Annals of Internal Medicine*, discutindo amplamente os aspectos éticos nos conflitos de interesses no relacionamento entre médicos e a indústria farmacêutica. A autora se posiciona na defesa de uma conduta profissional, nesse relacionamento, baseada nos princípios da responsabilidade: agir no melhor interesse do paciente (beneficência), proteger os pacientes contra o dano (não maleficência), ter respeito e estimular opções informadas e esclarecidas (autonomia) e promover equidade na assistência à saúde (justiça).

Nessa linha de conduta, o médico deve estar atento e discutir o mais amplamente possível a influência da indústria farmacêutica em todas as áreas de atividade médica, com uma postura crítica e com o desafio de manter um amplo debate sobre o tema.

Sabe-se hoje, por exemplo, que as doenças mais divulgadas na mídia, com o pretexto e justificativa de promover a Medicina preventiva, são aquelas alvo do interesse da indústria, cujos objetivos financeiros podem superar sentimentos altruístas.

Os médicos e suas entidades devem discutir amplamente essas questões, envolvendo a sociedade no debate e, quando

possível, declarar e divulgar suas posições.

A atual legislação ética e legal em vigor no Brasil é bastante tímida. O Conselho Federal de Medicina e os Conselhos Regionais deverão, num futuro próximo, estimular a discussão e reflexão entre as entidades médicas e a sociedade em geral, visando a criar normas que disciplinem, dentro de padrões éticos, a relação entre os médicos e suas entidades com a indústria farmacêutica.

Acredita-se que a discussão clara e franca, assim como uma postura transparente dos atores envolvidos, são os caminhos que levarão ao adequado relacionamento ético entre a indústria, os médicos e suas entidades. Essa postura certamente criará condições para seguro avanços biotecnológicos; estimulando e promovendo os programas de educação médica continuada e, conseqüentemente, melhores condições de uma prática médica competente, justa e equânime, livre de interesses de terceiros.

Enfim, à luz dos referenciais bioéticos, pode-se afirmar que os limites que balizam o relacionamento do médico com a indústria farmacêutica são fundamentalmente éticos. Os únicos e exclusivos compromissos dos médicos são para com o seu paciente e a ciência.

## REFERÊNCIAS

1. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329(8):573-6.
2. Potter VR, (editor). *Bioethics: bridge to the future*. New Jersey: Englewood Cliffs; 1971.
3. Martim LM. Os direitos humanos nos Códigos Brasileiros de Ética Médica. São Paulo: Loyola; 2002.
4. Bodenheimer T. Uneasy alliance--clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342(20):1539-44.
5. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;342(20):1516-8.
6. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;347(9007):1024-6.
7. Abbasi K, Smith R. No more free lunches. *BMJ* 2003;326(7400):1155-6.
8. Moreira C. Relações com a indústria farmacêutica. In: Christopoulos GB, (editor). *A ética e os reumatologistas*. São Paulo: Ed Etecetera; 2004.
9. Rothman DJ. Medical professionalism--focusing on the real issues. *N Engl J Med* 2000;342(17):1284-6.
10. Orłowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest* 1992;102(1):270-3.
11. Watkins C, Moore L, Harvey I, et al. Characteristics of general practitioner who frequently seen drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ* 2003;326(7400):1178-9.
12. Ministério da Saúde do Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196 de 10 de outubro de 1996.
13. Hossne WS, Freitas CBD. Pesquisas com seres humanos. In: *Iniciação à Bioética*. Brasília: CFM, 1998.
14. Marques Filho J. Bioética clínica. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:VII-XI.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 102, de 30 de novembro de 2000.
16. Conselho federal de Medicina. Resolução CFM 1595 de 18 de maio de 2000.
17. Conselho federal de Medicina. Resolução CFM 1246 de 8 de janeiro de 1988.
18. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Resolução RDC96 de 17 de dezembro de 2008.
19. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1931 de 17 de setembro de 2009.
20. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 3ª ed. New York: Oxford Press; 1989.
21. Hossne WS. Bioética: princípios e referenciais. *O Mundo da Saúde* 2002;30:673-6.
22. Levi GG, Leme de Barros AO. Ética clínica: a AIDS como paradigma. In: Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, (editores). *Iniciação à Bioética*, CFM, 1989.
23. Beecher HK. Consent in clinical experimentation: myth and reality. *JAMA* 1996;195(1):34-5.
24. Coyle SL. Physician-industry relations. Part 1: individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136(5):396-402.
25. Coyle SL. Physician-industry relations. Part 2: organizational issues. *Ann Intern Med* 2002;136(5):403-6.

# Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber?\*

## *Spirituality in clinical practice: what should the general practitioner know?*

Giancarlo Lucchetti<sup>1</sup>, Alessandra Lamas Granero<sup>2</sup>, Rodrigo Modena Bassi<sup>3</sup>, Rafael Latorraca<sup>4</sup>, Salete Aparecida da Ponte Nacif<sup>5</sup>

\*Recebido da Associação Médico-Espírita de São Paulo, SP

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estudos têm demonstrado que a espiritualidade pode promover efeitos positivos e negativos na saúde do paciente. Entretanto, os médicos possuem grande dificuldade para a abordagem deste assunto. O objetivo deste estudo foi rever o tema, focando nas necessidades dos clínicos.

**CONTEÚDO:** Realizou-se um apanhado geral dos conhecimentos que o clínico deve possuir sobre os aspectos espirituais do paciente, dividindo-se nas seguintes partes: introdução, contexto histórico, conceitos básicos, por que o clínico deve abordar a espiritualidade do paciente, pesquisas e bases científicas, espiritualidade no meio acadêmico, quando e como deve ser abordada a espiritualidade/religiosidade, barreiras para o médico e os aspectos negativos da religião.

reiras para o médico e os aspectos negativos da religião.

**CONCLUSÃO:** O clínico deve saber o momento certo e a forma correta de se abordar essa dimensão, sem ofender ou julgar as preferências religiosas de cada paciente, de forma a exercer a Medicina de forma mais humana e integral possível.

**Descritores:** Clínica Médica, Espiritualidade, religião e Medicina,

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Studies have shown that spirituality can promote positive and negative effects on health of the patient. However, doctors have great difficulty in approaching this issue. The objective of this study was to review the matter, focusing on the needs of general practitioners.

**CONTENTS:** This is an overview of the knowledge that the clinician should have on the spiritual aspects of the patient, divided into the following parts: Introduction, Historic context, basic concepts, why the general practitioner must address spirituality with the patient, researches and scientific bases, spirituality in academic medicine, when and how spirituality should be addressed, physician barriers and the negative aspects of religion.

**CONCLUSION:** The general practitioner must know the right time and right way of addressing the spiritual dimension, without judging and offending the religious preferences of each patient in order to make medicine more humanistic and integrative.

**Keywords:** Internal Medicine, Spirituality, religion and Medicine.

1. Médico Especialista em Clínica Médica pela Santa Casa de São Paulo; Doutorando em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Coordenador do Núcleo de Pesquisas da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Médica Especialista em Geriatria pelo Centro Interdisciplinar de Assistência e Pesquisa em Envelhecimento – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Coordenadora do Núcleo de Inserção da Espiritualidade na Prática Clínica da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

3. Médico Especialista em Clínica Médica pela SBCM; Especialista em Geriatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Presidente da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

4. Graduando de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Coordenador do Departamento Acadêmico da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

5. Médica Especialista em Clínica Médica pela SBCM; Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Membro da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 06 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 01 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Giancarlo Lucchetti

Av. Pedro Severino Júnior, 323/1A – Jabaquara

04310-060 São Paulo, SP.

Fone: (11) 5052-1298

E-mail: g.lucchetti@yahoo.com.br

### INTRODUÇÃO

No dia 17 de outubro de 2009, véspera do dia do médico (escolhido por ser o dia de São Lucas, conhecido como "médico de homens e de almas"), ocorreu no X Congresso Brasileiro de Clínica Médica a mesa redonda: "Espiritualidade na Prática Clínica".

A iniciativa inédita da Sociedade Brasileira de Clínica Médica foi agraciada com a lotação do auditório no evento e alertou para a necessidade da abordagem deste tema nos

congressos médicos e na prática clínica.

O objetivo deste estudo foi traçar um panorama do uso da espiritualidade na prática clínica e quais os conhecimentos básicos necessários para o clínico abordá-la na sua prática diária.

## CONTEXTO HISTÓRICO

A ligação entre religião e Medicina faz-se desde os tempos mais remotos. Os egípcios (2000-1800 A.C.) já exorcizavam espíritos usando o nome do Deus Horus<sup>1</sup>, os cientistas gregos (500-300 A.C.) já discutiam sobre a origem da alma<sup>2</sup> e nos tempos medievais (1000-1200 D.C) as autoridades religiosas eram as responsáveis pelas licenças para a prática da Medicina<sup>3</sup>. Entretanto, a partir da Renascença, houve uma separação entre a ciência e a religião que se manteve até o século XX<sup>4</sup>, período em que Sir William Osler, professor de Medicina da Universidade Johns Hopkins publicou no *British Medical Journal* o artigo: “The faith that heals” (A fé que cura)<sup>5</sup>. Finalmente na década de 1960, começaram a ser publicados diversos estudos epidemiológicos demonstrando a relação entre espiritualidade e religiosidade com a saúde do paciente<sup>4</sup>, no mesmo período que foi iniciado o *Journal of Religion and Health* (Jornal de Religião e Saúde) indexado até o presente momento no PubMed.

Nas décadas seguintes cresceu o conceito da chamada “Espiritualidade baseada em evidências”<sup>6</sup>, o estudo dos mecanismos pelo qual a fé levaria a esses desfechos clínicos<sup>7</sup> e de que forma os médicos deveriam abordar esse assunto na prática clínica.

## CONCEITOS BÁSICOS

Para facilitar a compreensão do assunto, inicialmente faz-se necessária discussão pormenorizada sobre os conceitos básicos de religião, religiosidade e espiritualidade. Segundo Koenig, McCullough e Larson no livro “Handbook of Religion and Health”<sup>4</sup>:

- Religião é o sistema organizado de crenças, práticas, rituais e símbolos designados para facilitar o acesso ao sagrado, ao transcendente (Deus, força maior, verdade suprema ...);
- Religiosidade é o quanto um indivíduo acredita, segue e pratica uma religião. Pode ser organizacional (participação na igreja ou templo religioso) ou não organizacional (rezar, ler livros, assistir programas religiosos na televisão);
- Espiritualidade é uma busca pessoal para entender questões relacionadas ao fim da vida, ao seu sentido, sobre as relações com o sagrado ou transcendente que, pode ou não, levar ao desenvolvimento de práticas religiosas ou formações de comunidades religiosas.

## Por que o clínico deve abordar a espiritualidade do paciente?

Uma das perguntas mais realizadas pelos médicos em geral é qual a razão para abordar a espiritualidade do paciente. Inicialmente vale lembrar que muitos pacientes são religiosos e suas crenças os ajudam a lidar com muitos aspectos da vida<sup>8</sup>. Além disso, as crenças pessoais dos médicos influenciam nas suas decisões, tanto por parte do paciente (tendo como exemplo o paciente que é Testemunha de Jeová que não aceita o uso de hemoderivados), como por parte dos próprios médicos (tendo como exemplo, médicos que se recusam a prescrever anticoncepcionais devido aos seus princípios religiosos)<sup>9</sup>. Mais do que isso, atividades e crenças religiosas estão relacionadas à melhor saúde e qualidade de vida<sup>10</sup>, assim como os médicos que falam sobre as necessidades espirituais não são novidades, tendo suas raízes na história e muitos pacientes gostariam que seus médicos comentassem sobre suas necessidades espirituais<sup>11</sup>. Estudos demonstram que a maioria dos pacientes gostaria que seus médicos abordassem sobre sua religião e espiritualidade<sup>12,13</sup>, e relataram que sentiriam mais empatia e confiança no médico que questionasse esses temas<sup>11</sup>, proporcionando o resgate da relação médico-paciente, com uma visão holística e mais humanizada.

Torna-se claro na prática clínica que, na grande maioria das vezes, não é possível fragmentar o paciente em várias partes como social, biológica, psíquica e espiritual, afinal todas são interligadas e podem ser responsáveis pelas comorbidades, aderência aos medicamentos, sucesso ou fracasso no tratamento.

## PESQUISAS E BASES CIENTÍFICAS

As pesquisas científicas sobre o assunto são numerosas. No banco de dados da PubMed, foram relacionados 4.202 estudos à palavra “spirituality” e para a palavra “religion” 41.314. Esse número de estudos foi equivalente ao número relacionado à palavra “physical activity” na mesma data.

Os estudos têm demonstrado maior relação entre espiritualidade e religiosidade com a saúde mental, incluindo menor prevalência de depressão<sup>14</sup>, menor tempo de remissão da depressão após o tratamento<sup>15</sup>, menor prevalência de ansiedade<sup>16</sup> e menor taxa de suicídio<sup>17</sup>. Da mesma forma, estudos demonstram uma relação da espiritualidade com melhor qualidade de vida<sup>18</sup> e maior bem estar geral<sup>19</sup>. Alguns desfechos clínicos também têm sido avaliados de forma consistente. Os pacientes mais religiosos tiveram menores níveis de hipertensão diastólica<sup>20</sup>, índices menores de mortalidade por causas cardiovasculares<sup>21</sup> e menor mortalidade em geral<sup>22-24</sup>.

Autores têm relacionado ainda a espiritualidade com marcadores de imunidade, como interleucinas e marcadores

de inflamação como proteína C-reativa. Recentemente, Lutgendorf e col.<sup>25</sup> mostraram que a frequência religiosa levaria à diminuição na IL-6 e esta levaria à diminuição da mortalidade. Este estudo seria a primeira pesquisa a demonstrar uma participação de um fator imunológico mediando um fator comportamental com a mortalidade. Seguiram-se então, estudos voltados às populações específicas como no caso de mulheres com câncer de mama, em que a maior espiritualidade esteve diretamente relacionada ao número total de linfócitos, de células Natural Killer (NK) e de linfócitos T-helper e T-citotóxicos<sup>26</sup>. Quanto às pesquisas com marcadores inflamatórios, há evidências de menores níveis de proteína C-reativa<sup>27</sup> e menores níveis de cortisol<sup>28</sup> nos pacientes que possuem maior frequência religiosa.

Periódicos de alto impacto na literatura médica têm vinculado publicações científicas na área como é o caso do *The Journal of the American Medical Association* (JAMA)<sup>29</sup>, *New England Journal of Medicine*<sup>30</sup> e *Annals of Internal Medicine*<sup>31</sup>, dentre outros.

O clínico deve ter conhecimento das evidências que suportam este campo, de forma a entender suas repercussões na saúde do paciente.

### **Espiritualidade no meio acadêmico**

Antes renegados ao segundo plano, os cursos de espiritualidade passaram a ser vinculados na maioria das universidades norte-americanas. Em 1993, menos de cinco escolas médicas dos Estados Unidos possuíam a disciplina de religião/espiritualidade em Medicina, valor que subiu para mais de 100 nos últimos 15 anos<sup>32</sup>. Seguindo esta tendência, 59% das escolas médicas britânicas já possuem cursos relacionados à espiritualidade<sup>33</sup>.

Diversos centros universitários no mundo têm se interessado e pesquisado sobre o assunto, podendo-se citar, dentre outros: *Duke University's Center for Spirituality, Theology and Health*; *The George Washington Institute for Spirituality and Health*; *Center for Spirituality and Health – University of Florida* e *Center for the Study of Health, Religion and Spirituality Indiana State University*.

Cursos têm sido vinculados, inclusive nos programas de residência médica interna nos Estados Unidos da América, como foi o caso de estudo publicado na conceituada revista *Academic Medicine* em 2002<sup>34</sup>. Foi instituída na Universidade de Massachusetts, uma disciplina de Medicina e espiritualidade compulsória para os residentes do programa de Medicina interna. Por meio de aulas teóricas e práticas, o residente aprendia a reconhecer problemas espirituais, obter a história espiritual, participava de atendimentos com líderes da pastoral local e aprendia princípios básicos sobre todas as religiões. A disciplina foi tão bem sucedida que permanece no programa até hoje.

### **QUANDO DEVE SER ABORDADA A ESPIRITUALIDADE?**

O momento certo para abordar a espiritualidade de um paciente poupa mal entendido, segundo o livro “Espiritualidade no Cuidado com o Paciente”<sup>35</sup> escrito por Harold G. Koenig (médico da Universidade de Duke – Estados Unidos da América), o bom senso deve imperar. A abordagem em situações extremas como acidentes e eventos isquêmicos coronarianos, pode levar ao sentimento de medo no indivíduo.

Entretanto, a avaliação ambulatorial de um novo paciente, uma internação por descompensação de alguma doença, os cuidados paliativos e pacientes que serão acompanhados pelo mesmo médico podem ser momentos ideais para a obtenção da história espiritual.

Na anamnese médica, a história social, o questionamento da atividade física, os hábitos e vícios podem preceder a abordagem da espiritualidade de forma natural. Desta forma, pode-se incluir o assunto na estruturação da anamnese, no segmento que aborda os hábitos de vida e condições socioeconômicas do paciente.

### **Barreiras para o médico**

Algumas barreiras são colocadas pelos médicos para não abordarem o tema<sup>35</sup>. Pode-se citar a falta de conhecimento sobre o assunto, falta de treinamento, falta de tempo, desconforto com o tema, medo de impor pontos de vista religiosos ao paciente, pensamento de que o conhecimento da religião não é relevante ao tratamento médico e a opinião de que isso não faz parte do papel do médico. Essas barreiras são quebradas à medida que o médico se aprofunda no tema e desvencilha-se de seus próprios medos e preconceitos.

### **Como deve ser abordada a espiritualidade e religiosidade**

Não existe uma só forma de abordar a espiritualidade, assim como não existe uma forma correta. Muitas vezes, a sua abordagem faz-se de forma natural e tranquila, o que depende das próprias heranças culturais de cada médico.

Entretanto, pesquisadores têm criado formas de facilitar a abordagem da espiritualidade para os médicos que ainda possuem dificuldades com o tema. Esses instrumentos servem de norteador para a obtenção da história espiritual, sendo os principais instrumentos utilizados<sup>36-38</sup> dispostos no quadro 1.

No caso de pacientes não religiosos<sup>35</sup>, ao invés de focar na espiritualidade, o médico pode perguntar como o paciente convive com a doença; o que promove um significado e propósito à sua vida e quais crenças culturais pode ter impacto no seu tratamento.

Quadro 1 – Instrumentos para obtenção de história espiritual

<p><b>Questionário FICA<sup>36</sup></b></p> <p>F – Fé / crença</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Você se considera religioso ou espiritualizado?</li> <li>• Você tem crenças espirituais ou religiosas que te ajudam a lidar com problemas?</li> <li>• Se não: o que te dá significado na vida?</li> </ul> <p>I – Importância ou influência</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que importância você dá para a fé ou crenças religiosas em sua vida?</li> <li>• A fé ou crenças já influenciaram você a lidar com estresse ou problemas de saúde?</li> <li>• Você tem alguma crença específica que pode afetar decisões médicas ou o seu tratamento?</li> </ul> <p>C – Comunidade</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Você faz parte de alguma comunidade religiosa ou espiritual?</li> <li>• Ela te dá suporte, como?</li> <li>• Existe algum grupo de pessoas que você “realmente” ama ou que seja importante para você?</li> <li>• Comunidades como igrejas, templos, centros, grupos de apoio são fontes de suporte importante?</li> </ul> <p>A – Ação no tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como você gostaria que o seu médico ou profissional da área da saúde considerasse a questão religiosidade / espiritualidade no seu tratamento?</li> <li>• Indique, remeta a algum líder espiritual / religioso.</li> </ul>	<p><b>Questionário HOPE<sup>37</sup></b></p> <p>H - Fontes de Esperança (<u>H</u>ope), significância, conforto, força, paz, amor e relacionamento social.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quais são as suas fontes de esperança, força, conforto e paz?</li> <li>• Ao que você se apegou em tempos difíceis?</li> <li>• O que o sustenta e o faz seguir adiante?</li> </ul> <p>O – Religião organizada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Você faz parte de uma comunidade religiosa ou espiritual? Ela o ajuda? Como?</li> <li>• Em que aspectos a religião o ajuda e em quais não o ajuda muito?</li> </ul> <p>P – Espiritualidade pessoal e prática</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Você tem alguma crença espiritual que é independente da sua religião organizada?</li> <li>• Quais aspectos de sua espiritualidade ou prática espiritual você acha que são mais úteis à sua personalidade?</li> </ul> <p>E – Efeitos no tratamento médico e assuntos terminais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficar doente afetou sua habilidade de fazer coisas que o ajudam espiritualmente?</li> <li>• Como médico, há algo que eu possa fazer para ajudar você a acessar os recursos que geralmente o apóiam?</li> <li>• Há alguma prática ou restrição que eu deveria saber sobre seu tratamento médico?</li> </ul>
<p><b>História espiritual do ACP<sup>35</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A fé (religião/espiritualidade) é importante para você nesta doença?</li> <li>• A fé tem sido importante para você em outras épocas da sua vida?</li> <li>• Você tem alguém para falar sobre assuntos religiosos?</li> <li>• Você gostaria de tratar de assuntos religiosos com alguém?</li> </ul>	<p><b>CSI—MEMO<sup>38</sup></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suas crenças religiosas/espirituais lhe dão conforto ou são fontes de estresse?</li> <li>2. Você possui algum tipo de crença espiritual que pode influenciar suas decisões médicas?</li> <li>3. Você é membro de alguma comunidade espiritual ou religiosa? Ela lhe ajuda de alguma forma?</li> <li>4. Você possui alguma outra necessidade espiritual que gostaria de conversar com alguém?</li> </ol>

### Aspectos negativos da religião

Nem todos os efeitos da religião são positivos. É importante que os médicos estejam atentos quando a religião pode desencadear problemas<sup>35</sup> (principalmente no caso da religião punitiva em que há uma sensação de que Deus está punindo ou abandonando o paciente) e causar conflitos quanto às condutas médicas. No caso de dificuldades para lidar com relações conflitantes a figura da capelania do hospital ou do líder religioso do paciente é essencial, conjuntamente com o Serviço de Psicologia Hospitalar.

### CONCLUSÃO

O clínico deve estar atento à dimensão espiritual do paciente, seja ela positiva ou negativa. O conhecimento científico e prático do assunto pode evitar conflitos na relação

médico-paciente, beneficiar os desfechos clínicos e facilitar o atendimento médico.

O clínico deve saber o momento certo e a forma correta de se abordar essa dimensão, sem ofender ou julgar as preferências religiosas de cada paciente, de forma a exercer a Medicina de forma mais humana e integral possível.

### REFERÊNCIAS

1. Pioreschi P. A History of Medicine. Omaha: Horatius; 1995.
2. Crivellato E, Ribatti D. Soul, mind, brain: Greek philosophy and the birth of neuroscience. Brain Res Bull 2007;71(4)327-36.
3. Gelfand T. The history of the medical profession. In: Bynum WF, Porter R, editors. Companion encyclopedia of the history of Medicine. New York: Routledge, Chapman & Hall; 1993.
4. Koenig HG, McCullough M, Larson DB, editors. Handbook

- of religion and health: a century of research reviewed. New York: Oxford University Press; 2001.
5. Osler W. The faith that heals. *Br Med J* 1910;1(2581):1470-2.
  6. Saad M, Masiero D, Battistella LR. Espiritualidade baseada em evidências. *Acta Fisiatr* 2001;8(3):107-12.
  7. Newberg A, Lee B. The neuroscientific study of religious and spiritual phenomena: or why God doesn't use biostatistics. *Zygon* 2005;40:469-89.
  8. Koenig HG. Religion and medicine I: historical background and reasons for separation. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(4):385-98.
  9. Curlin FA, Lawrence RE, Chin MH, et al. Religion, conscience, and controversial clinical practices. *N Engl J Med* 2007;356(6):593-600.
  10. Koenig HG. Religion and medicine II: religion, mental health, and related behaviors. *Int J Psychiatry Med* 2001;31(1):97-109.
  11. Oyama O, Koenig HG. Religious beliefs and practices in family medicine. *Arch Fam Med* 1998;7(5):431-5.
  12. McCord G, Gilchrist VJ, Grossman SD, et al. Discussing spirituality with patients: a rational and ethical approach. *Ann Fam Med* 2004;2(4):356-61.
  13. Ehman JW, Ott BB, Short TH, et al. Do patients want physicians to inquire about their spiritual or religious beliefs if they become gravely ill? *Arch Intern Med* 1999;159(15):1803-6.
  14. Smith TB, McCullough ME, Poll J. Religiousness and depression: evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychol Bull* 2003;129(4):614-36.
  15. Koenig HG, George LK, Peterson BL. Religiosity and remission of depression in medically ill older patients. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):536-42.
  16. Boscaglia N, Clarke DM, Jobling TW, et al. The contribution of spirituality and spiritual coping to anxiety and depression in women with a recent diagnosis of gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):755-61.
  17. Rasic DT, Belik SL, Elias B, et al. Spirituality, religion and suicidal behavior in a nationally representative sample. Swampy Cree Suicide Prevention Team. *J Affect Disord* 2009;114(11):32-40.
  18. Sawatzky R, Ratner PA, Chiu L. A meta-analysis of the relationship between spirituality and quality of life. *Soc Indic Res* 2005;72(2):153-88.
  19. Levin JS, Markides KS, Ray LA. Religious attendance and psychological well-being in Mexican Americans: a panel analysis of three-generations data. *Gerontologist* 1996;36(4):454-63.
  20. Gillum RF, Ingram DD. Frequency of attendance at religious services, hypertension, and blood pressure: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2006;68(3):382-5.
  21. Hummer RA, Rogers RG, Nam CB, et al. Religious involvement and U.S. adult mortality. *Demography* 1999;36(2):273-85.
  22. Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiosity/spirituality and mortality. A systematic quantitative review. *Psychother Psychosom* 2009;78(2):81-90.
  23. McCullough ME, Hoyt WT, Larson DB, et al. Religious involvement and mortality: a meta-analytic review. *Health Psychol* 2000;19(3):211-22.
  24. Powell LH, Shahabi L, Thoresen CE. Religion and spirituality. Linkages to physical health. *Am Psychol* 2003;58(1):36-52.
  25. Lutgendorf SK, Russel D, Ullrich P, et al. Religious participation, interleukin-6, and mortality in older adults. *Health Psychol* 2004;23(25):465-75.
  26. Sephton SE, Koopman C, Schaal M, et al. Spiritual expression and immune status in women with metastatic breast cancer: an exploratory study. *Breast J* 2001;7(5):345-53.
  27. King DE, Mainous AG 3rd, Pearson WS. C-reactive protein, diabetes, and attendance at religious services. *Diabetes Care* 2002;25(7):1172-6.
  28. Tartaro J, Luecken LJ, Gunn HE. Exploring heart and soul: effects of religiosity/spirituality and gender on blood pressure and cortisol stress responses. *J Health Psychol* 2005;10(6):753-66.
  29. Koenig HG. MSJAMA: religion, spirituality, and medicine: application to clinical practice. *JAMA* 2000;284(13):1708.
  30. Sloan RP, Bagiella E, VandeCreek L, et al. Should physicians prescribe religious activities? *N Engl J Med* 2000;342(25):1913-6.
  31. Post SG, Puchalski CM, Larson DB. Physicians and patient spirituality: professional boundaries, competency, and ethics. *Ann Intern Med* 2000;132(7):578-83.
  32. Benson H, Puchalski CM. Spirituality and healing in Medicine. Disponível em: <<http://cme.med.harvard.edu/cmeups/custom/00271464/00271464.htm>>. Acesso em 05 abr. 2009.
  33. Neely D, Minford EJ. Current status of teaching on spirituality in UK medical schools. *Med Educ* 2008;42(2):176-82.
  34. Pettus MC. Implementing a medicine-spirituality curriculum in a community-based internal medicine residency program. *Acad Med* 2002;77(7):745.
  35. Koenig HG, (editor). *Espiritualidade no cuidado com o paciente. Por quê, como, quando e o quê*. São Paulo: Editora FE; 2005.
  36. Puchalski C, Romer AL. Taking a spiritual history allows clinicians to understand patients more fully. *J Palliat Med* 2000;3(1):129-37.
  37. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and medical practice: using the HOPE questions as a practical tool for spiritual assessment. *Am Fam Physician* 2001;63(1):81-9.
  38. Koenig HG. An 83-year-old woman with chronic illness and strong religious beliefs. *JAMA* 2002;288(4):487-93.

# Hiponatremia: conduta na emergência\*

## *Hyponatremia: management in the emergency*

João Kleber de Almeida Gentile<sup>1</sup>, Marcella Monique Castanho Barros Haddad<sup>1</sup>, Juliana Alencar Simm<sup>2</sup>, Milena Perez Moreira<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID) - Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Definir e atualizar protocolos de tratamento e condutas em pacientes com hiponatremia na emergência médica com enfoque no diagnóstico causal da doença e métodos de correção do sódio sérico, consultando estudos de revisão sobre hiponatremia e distúrbios hidroeletrólíticos dos últimos 10 anos nas bases de dados LILACS, MedLine, BIREME, *N England J Med* e *Lancet*, a fim de estabelecer um protocolo de tratamento de hiponatremia na emergência. A grande prevalência da hiponatremia na emergência e como complicação aguda de inúmeras doenças, justificada pela grande dificuldade encontrada na correção dos eletrólitos de forma eficaz e que melhorem o prognóstico do paciente quando tratado precocemente.

**CONTEÚDO:** A hiponatremia é caracterizada como o valor de sódio sérico menor que 136 mEq/L, sendo o distúrbio eletrólítico mais frequentemente encontrado na prática clínica, presente em 6% dos pacientes internados. O tratamento da hiponatremia leva em consideração a classificação dos seus tipos, quanto a sua osmolalidade e em alguns casos à relação com a volemia do paciente, sendo feita na maioria dos casos de forma não controlada e com valores aproximados, não levando em conta outras características dos pacientes. Decorrente da grande dificuldade de se estabelecer a forma mais correta de se corrigir a volemia do paciente e a reposição do sódio, a elaboração de um guia de pro-

cedimentos e condutas a serem adotadas se justifica meio a grande prevalência da condição em pacientes portadores de doenças agudas e crônicas e frente à dificuldade de se estabelecer o tratamento mais efetivo nessas condições. As terapêuticas disponíveis seja a restrição hídrica, infusão de soluções ou uso de diuréticos são frequentemente ineficazes e com resultados nem sempre previsíveis, com potenciais efeitos secundários como a mielinólise pontina central.

**CONCLUSÃO:** A hiponatremia é uma condição clínica comum na prática médica, sendo uma emergência responsável por altas taxas de complicações em pacientes internados. Pode manifestar-se de diferentes formas e devem ser prontamente reconhecidas pelo médico a fim de se estabelecer a correção do distúrbio eletrólítico, assim como iniciar o tratamento da doença de base do paciente. O objetivo de o tratamento ser a correção dos eletrólitos deve-se tratar cada indivíduo separadamente, levando em consideração as comorbidades e condições clínicas apresentadas no momento do tratamento.

**Descritores:** Complicações, Hiponatremia, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Define and update treatment protocols and behaviors in patients with hyponatremia in medical emergencies with focus on casual diagnosis of the disease and methods of correction of serum sodium rising review articles on hyponatremia and electrolyte disturbances in the last 10 years in databases such as LILACS, MedLine, *N England J Med*, and *Lancet* in order to establish a protocol for treatment of hyponatremia in the emergency. The high prevalence of hyponatremia in emergency and as a complication of many acute diseases, justified by the great difficulties encountered by medical in the correction of electrolyte effectively and to improve the prognosis when treated early.

**CONTENTS:** Hyponatremia is characterized as the value of serum sodium less than 136 mEq/L, being the most common electrolyte disorder encountered in clinical practice, affecting 6% of hospitalized patients. The treatment of hyponatremia takes into account the classification of types of hyponatremia and its osmolality and in some cases the relationship with the patient blood volume, being made in most cases in an un-

1. Graduando de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil

2. Médica Estagiária do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 17 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 22 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

João Kleber de Almeida Gentile

Av. Cipriano Rodrigues, 416/124 Bloco 4 – Vila Formosa

03361-010 São Paulo, SP.

E-mail: joaokleberg@gmail.com

controlled way and with approximate values, not taking into account other features patients. Due to the great difficulty in establishing the best thing to correct the patient's blood volume replacement and sodium, the preparation of a guide to procedures and measures to be adopted is justified through the wide prevalence of the condition in patients with acute and chronic and facing difficulty in establishing the most effective treatment in these conditions.

The available treatment is fluid restriction, infusion solutions or diuretics are often ineffective and results not always predictable, with potential side effects such as central pontine myelinolysis.

**CONCLUSION:** Hyponatremia is a common clinical problem in medical practice, and an emergency responsible for high rates of complications in hospitalized patients. Hyponatremia can manifest itself in different ways and should be readily recognized by the physician in order to establish the correction of electrolyte disturbances, and initiate treatment of the underlying disease of the patient. Even the goal of treatment is correction of electrolytes should be to treat each individual separately, taking into account comorbidities and clinical conditions presented at the time of treatment.

**Keywords:** Complications, Hyponatremia, Treatment.

## INTRODUÇÃO

A hiponatremia representa a diminuição da concentração sérica de sódio ( $\text{Na}^+$ ) em relação à água no corpo, definida como uma concentração de sódio  $< 136$  mEq/L, tendo como causa inúmeros fatores orgânicos, principalmente os relacionados com a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico. A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais frequente na prática clínica, ocorrendo em aproximadamente em 6% dos pacientes internados. Segundo Douglas e col.<sup>1</sup> a taxa de hiponatremia ( $< 136$  mEq/L) é em torno de 22%, sendo que 1% a 4% apresentam sódio sérico menor que 130 mEq/L. Em 2004, Freda, Davidson e Hall<sup>2</sup> realizaram estudo com 2.800 pacientes internados, encontrando-se a hiponatremia  $< 135$  mEq/L em 15% dos pacientes, sendo que em 5% foram encontrados valores séricos menores que 125 mEq/L, com presença de sintomas neurológicos.

Goh<sup>3</sup> relatou taxa de mortalidade em pacientes com hiponatremia 17,9% maior em relação aos que não tinham desenvolvido hiponatremia.

## DISTÚRBO DO EQUILÍBRIO DO SÓDIO

O sódio ( $\text{Na}^+$ ) é o íon mais importante do espaço extracelular, sendo que sua manutenção depende do seu balanço em níveis fisiológico. É mantido pelo organismo em níveis estreitos ( $\text{Na}^+$  sérico = 136 a 145 mEq/L), existindo vários mecanismos envolvidos no seu controle como, osmorre-

ceptores, barorreceptores, mecanismos extra-renais e sistema renina-angiotensina-aldosterona. Alterações no equilíbrio de sódio plasmático, com aumento ou diminuição da sua concentração, levam aos estados de hipernatremia ou hiponatremia.

Existe uma estreita relação entre a água e o sódio, de tal modo que os distúrbios desses dois elementos não devem ser tratados de maneira independente.

## HIPONATREMIA

A hiponatremia é definida como a concentração sérica de sódio ( $\text{Na}^+$ ), inferior a 136 mEq/L (normal de 136-145 mEq/L), sendo associada com diversas doenças, e quase sempre é resultado de retenção hídrica. As principais causas de hiponatremia estão apresentadas no quadro 1<sup>1</sup>. Na maioria das vezes, esse problema é devido à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), embora a excreção de água livre possa estar limitada em algumas situações, como na insuficiência renal crônica.

Enquanto a hipernatremia sempre denota hipertonicidade (hiperosmolalidade), a hiponatremia pode estar associada à baixa tonicidade (hiposmolalidade) normal (isosmolalidade) ou aumentada (hiperosmolalidade). A osmolalidade efetiva ou tonicidade refere-se à contribuição da osmolalidade dos solutos, tais como sódio e glicose, que não podem se deslocar livremente através das membranas celulares, induzindo, portanto, deslocamento transcelular de água.

## QUADRO CLÍNICO

Na grande maioria das vezes a hiponatremia se apresenta de forma assintomática, tornando-se sintomática quando a concentração sérica de  $\text{Na}^+$  está menor que 125 mEq/L.

Os sintomas da hiponatremia são inespecíficos e ocorrendo em inúmeras situações clínicas. Os sintomas que primariamente se manifestam são os neurológicos e sempre relacionados à gravidade, e particularmente, com a rapidez com que há mudanças na concentração plasmática de sódio. A diminuição da osmolalidade plasmática no cérebro cria um gradiente que força a entrada de água dentro das células nervosas, levando ao edema e lesão celular neuronal.

Os sintomas mais comumente encontrados na hiponatremia são: letargia, apatia, desorientação, parestesia, anorexia, náuseas, vômitos e agitação. Os sinais clínicos mais comuns são: sensibilidade alterada, reflexos profundos diminuídos, respiração de Cheyne-Stokes, hipotermia, reflexos patológicos, paralisia pseudobulbar e convulsões.

## CLASSIFICAÇÃO

Com base na osmolalidade sérica, consegue-se distinguir as condições clínicas e etiológicas das diversas causas de hipo-

Quadro 1 – Causas de hiponatremia hipotônica<sup>4</sup>.

Volume Extracelular Diminuído	Volume Extracelular Aumentado	Volume Extracelular Normal
Perda renal de sódio	Insuficiência cardíaca congestiva	Diuréticos tiazídicos
Diuréticos	Cirrose	Hipotireoidismo
Diurese osmótica	Síndrome nefrótica	Insuficiência adrenal
Insuficiência adrenal	Insuficiência renal aguda e crônica	SIHAD
Nefropatia perdedora de sal	Gravidez	Neoplasias
Acidose tubular aguda		Psicose aguda
Cetonúria		Lesão do sistema nervoso central
Diarreia e vômitos		Doenças inflamatórias
Hemorragia		Doenças desmielinizantes
Sudorese excessiva		Hemorragia
Sequestro “terceiro espaço”		Traumas
Obstrução intestinal		Fármacos/medicamentos
Peritonite		Doenças pulmonares
Pancreatite		Infecções/sepsis
Lesão muscular		Insuficiência respiratória aguda
Queimados		Ventilação com pressão positiva
		Pós-operatório
		Dor
		SIDA

SNC = sistema nervoso central; SIHAD = síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

natremia, conseguida através da fórmula:

$$\text{Osmolalidade sérica} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{glicose}/18 + \text{ureia}/6$$

A osmolalidade sérica normal encontra-se entre 280 e 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, podendo assim caracterizar a hiponatremia quanto à hiposmolalidade (< 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), isosmolalidade (entre 280 e 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) ou hiperosmolalidade (> 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)<sup>1</sup>.

A hiponatremia é classificada quanto a sua osmolaridade da seguinte forma (Figura 1)<sup>1</sup>:

- Pseudo-hiponatremia: hiponatremia com isosmolalidade (entre 280 e 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) causada pelo aumento da concentração de grandes moléculas de lípidos (triglicéridos > 1000 mg/dL e de proteínas (>10 g/dL)) que ao deslocar parte da água extracelular, reduz a fração plasmática de sódio, sem alterar a volemia;
- Hiponatremia hipertônica: hiponatremia com hiperosmolalidade (> 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) ocorre devido à presença de solutos osmoticamente ativos, como manitol e glicose com consequente translocação de água do espaço intra para o extracelular com perda de Na<sup>+</sup> pela diurese osmótica;
- Hiponatremia hipotônica: hiponatremia com hiposmolalidade (< 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) em que, na ausência de pseudo-hiponatremia, ou da presença de outros solutos osmoticamente ativos, a hiponatremia evolui com hipotonicidade. As principais causas de hiponatremia hipotônica estão apresentadas no quadro 1<sup>4</sup>.

É necessária a avaliação do volume extracelular, pois pode haver hiponatremia com sódio sérico total alto, normal ou baixo, podendo ser classificada de acordo com a volemia do paciente como a seguir:

- Hipervolemia: resulta da diminuição da excreção renal de água, com consequente expansão da água corporal total, maior do que o sódio, e a diminuição do sódio sérico. São causas comuns a insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e insuficiência renal;
- Euvolemia: a hiponatremia associada com euvolemia inclui as situações clínicas como o hipotireoidismo, deficiência de corticosteroides, estresse emocional, dor, uso de fármacos que estimulam a liberação dos inibidores das prostaglandinas (HAD), nicotina, clorpropamida, tolbutamida, clofibrato, ciclofosfamida, morfina, barbitúricos, vincristina, carbamazepina, tegretol, acetaminofen, fluoxetina e sertralina e síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD);
- Hipovolemia: deve-se avaliar a concentração de sódio urinário que pode estar baixa (< 20 mEq/L), devido à ávida reabsorção tubular de sódio pelo rim ou a concentração urinária de sódio alta (> 20 mEq/L), deve-se considerar que o rim não está respondendo apropriadamente e essas perdas são as causas da hiponatremia. As causas mais frequentes são: perdas gastrintestinais ou para o terceiro espaço, perda renal (diuréticos), nefrite perdedora de sal, doença de Addison, diurese osmótica, cetonúria e diabetes mal controlada.

## CONDUTA TERAPÊUTICA

A conduta inicial no paciente com suspeita de hiponatremia consiste na avaliação da sua história clínica e no exame físico incluindo o exame neurológico e estado volêmico. Deve-se incluir na investigação clínica a dosagem do sódio

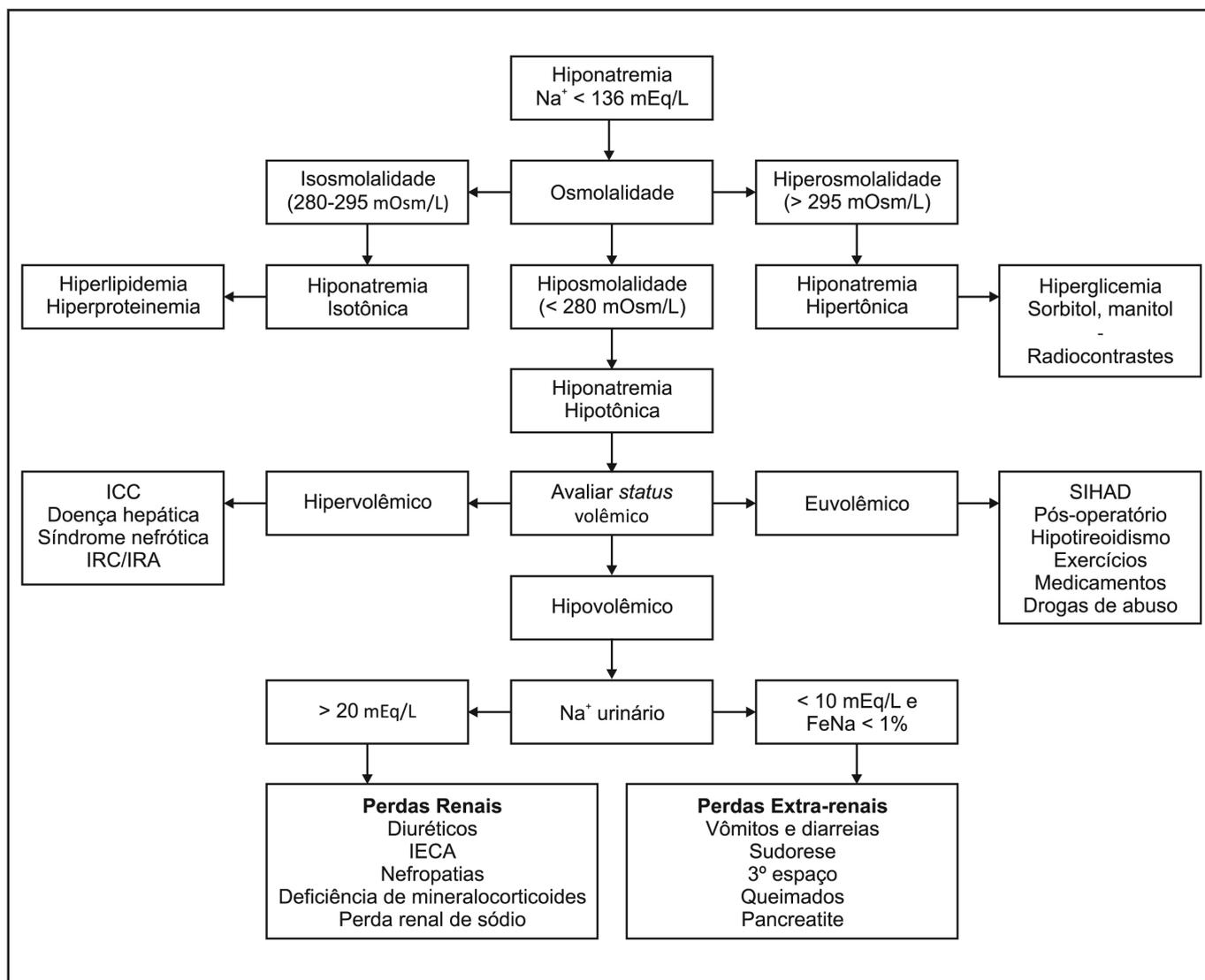


Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico da hiponatremia<sup>1</sup>

SIHAD = secreção inapropriada de hormônio antidiurético; IECA = inibidores de enzimas conversoras da angiotensina; ICC = isquemia cardíaca congestiva

sérico, potássio, glicemia, ureia, creatinina, ácido úrico, osmolalidade plasmática e urinária e sódio urinário (FENa) a fim de investigar a causa básica e as comorbidades que influenciam na concentração de sódio.

As comorbidades mais comumente associadas à hiponatremia são: hiperglicemia, insuficiência cardíaca congestiva, pós-operatório, insuficiência renal, câncer, doença intracraniana, uso de diurético, doença hepática, doenças pulmonares e grandes queimados.

## TRATAMENTO

Ainda não existe um consenso sobre o tratamento da hiponatremia, entretanto se sabe que para aperfeiçoar o tratamento, as condutas devem ser individualizadas, levando em consideração as comorbidades dos pacientes, o tipo e a causa da hiponatremia.

### Hiponatremia aguda sintomática

Desenvolve-se em menos de 48h, geralmente com manifestações neurológicas agudas, podendo ocorrer convulsões ou encefalopatia hiponatrêmica, resultantes do edema cerebral. O sódio sérico geralmente se apresenta menor que 130 mEq/L.

Na hiponatremia aguda a correção do sódio deve ter como meta a reposição de 1 a 2 mEq/L/h até a melhora dos sintomas, ou até os níveis de sódio sérico chegar a 120 mEq/L. Em pacientes com sintomas neurológicos não se deve repor mais de 12 mEq/L em 24h e mais 18 mEq/L em 48h pelo risco de desmielinização osmótica, que causa a mielinólise pontina central.

O tratamento mais comumente usado é a administração de solução fisiológica a 3% em taxa de 1-2 mL/kg/h em adição à um diurético de alça. Solução salina hipertônica pode ser usada em pacientes com sintomas neurológicos graves em

uma taxa de 4-6 mL/kg/h, principalmente quando a convulsão esta presente.

### Hiponatremia crônica sintomática

A hiponatremia crônica se apresenta com duração superior à 48h, sendo que sua correção exige muito cuidado por causa da adaptação osmótica sofrida pelo cérebro em regime de hiponatremia prolongada.

Monitorização frequente desses pacientes deve ser feita pelo risco aumentado de desmielinização osmótica irreversível, com progressão para mielinólise pontina central.

A correção deve ser limitada a não mais que 10-12 mEq/L no primeiro dia de tratamento e 6 mEq/L nos dias seguintes, até a correção dos valores séricos. Geralmente a correção é feita com uma taxa de 0,5 mEq/L/h.

Tabela 1 – Soluções para correção da hiponatremia<sup>4</sup>

Solução	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	Distribuição para o LEC (%)
Fisiológica a 5%	855	100 *
Fisiológica a 3%	513	100 *
Fisiológica a 0,9%	154	100
Ringer com lactato	130	97
Fisiológica a 0,45%	77	73
Fisiológica a 0,2 % em glicose a 5%	34	55
Glicose a 5%	0	40

LEC = líquido extracelular

\*Induzem remoção por osmose de água do compartimento intracelular

#### Por exemplo:

Paciente: Na<sup>+</sup> = 110 mEq/L, peso = 80 kg

Reposição com solução fisiológica a 3% (NaCl) = 513 mEq/L

Meta: 12 mEq/L em 24h

- 3 mEq/L em 3h

- 9 mEq/L em 21h

Correção de Na<sup>+</sup> sérico (mEq/L) = Na<sup>+</sup> infundido – Na<sup>+</sup> sérico/  
água corporal total + 1

Correção de Na<sup>+</sup> sérico = 513 mEq/L – 110 mEq/L / 80 x 0,6 + 1

Correção de Na<sup>+</sup> sérico = 403 / 49

Correção de Na<sup>+</sup> sérico = 8,22 mEq/L

- 3 mEq/L / 8,22 mEq/L = 0,364 ou 364 mL em 3h = 121 mL/h

- 9 mEq/L / 8,22 mEq/L = 1,094 ou 1094 mL em 21h = 52 mL/h

Total = 1458 mL/24h de SF a 3%

A correção adequada da hiponatremia com taxa de infusão correta envolve cálculos complexos. Adrogue e Goh<sup>4</sup> descreveram a forma mais correta de calcular o volume apropriado de taxa de administração em pacientes com e sem sintomas.

Todos os pacientes com hiponatremia sintomáticos com concentração urinária > 200 mOsm/kg e euvolêmico, ou pacientes hipovolêmicos necessitam de administração de solução fisiológica<sup>4</sup>. A correção da concentração de sódio pode ser feita através da fórmula:

Correção de Na<sup>+</sup> sérico (mEq/L) = Na<sup>+</sup> infundido – Na<sup>+</sup> sérico/água corporal total + 1

Água corporal = calculada como fração de peso (peso x índice). O índice para adultos e crianças é de 0,6. Para mulheres e idosos 0,45-0,5. A fórmula estima o efeito de um litro de qualquer solução infundida no sódio sérico<sup>4</sup>.

Existem inúmeras soluções que podem ser usadas no tratamento da hiponatremia, não existindo um consenso sobre a melhor solução a ser usada, já que o tratamento é individualizado e deve ser feito de acordo com as condições clínicas dos pacientes. As principais soluções que podem ser utilizadas e a concentração de sódio disponível estão apresentadas na tabela 1<sup>4</sup>.

### Antagonistas da vasopressina

O tratamento com antagonistas da vasopressina se baseia na hiponatremia com retenção de água, resultado do excesso de vasopressina.

A abordagem envolve os antagonistas dos receptores V2 de vasopressina, que podem ser encontrados nas células do túbulo coletor. Os receptores V2 estimulam a adenilciclase que promove a formação de adenosina monofosfato cíclico e AMPcíclico, promovendo a síntese de aquaporina-2 (AQ2).

A AQ2 é incorporada na membrana plasmática permitindo a reabsorção de água. A inibição dos receptores de vasopressina parece diminuir esse processo, aumentando a excreção de água livre e diminuindo a excreção de sódio, diminuindo a diluição de sódio (hiponatremia)<sup>5</sup>.

Os principais exemplos de antagonistas dos receptores de vasopressina e sua função estão expressos na tabela 2<sup>5</sup>.

Tabela 2 - Características dos antagonistas dos receptores da vasopressina<sup>5</sup>

	Lixivaptan (VPA-985)	Tolvaptan (OPC-41061)	Conivaptan (YM-087)	Satavaptan (SR-121463)
Efeito receptor V2:V1	100 para 1	29 para 1	1 para 10	112 para 1
Administração	Oral	Oral	Venosa	Oral
Dose	100-200 mg/dia/7 dias	15-60 mg/dia/30 dias	20 mg <i>bolus</i> + 40-80 mg/dia	25-50 mg/dia/5-23 dias
Excreção de Na <sup>+</sup> /24h	Igual ou aumentada	Igual	Igual	Igual
Indicação	ICC, SIHAD e cirrose	ICC, SIHAD e cirrose	SIHAD e ICC	SIHAD

ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; SIHAD = secreção inapropriada de hormônio antidiurético

## DISCUSSÃO

Apesar de existirem inúmeros estudos sobre o uso dos antagonistas dos receptores de vasopressina, ainda pouco se sabe sobre as repercussões futuras do tratamento com esses fármacos, apesar de já serem observadas melhora no quadro clínico e da qualidade de vida em pacientes cirróticos e com insuficiência cardíaca congestiva; entretanto, sem terem mostrado até o momento o aumento da sobrevivência nesse grupo em específico.

Ainda que esses fármacos estejam sendo liberados para serem usadas no tratamento da hiponatremia, se considera como melhor escolha terapêutica, a reposição volêmica com reposição de sódio e outros eletrólitos sempre levando em consideração e tratando a causa base da hiponatremia e condições patológicas associadas.

## REFERÊNCIAS

1. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 3):S4-12.
2. Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004;71(8):639-50.
3. Adrogué Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician* 2004;69:2387-94.
4. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
5. Olszewski W, Gluszek J. Vasopressin antagonists in treatment of hyponatremia. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(8):356-62.
6. Barbosa AP, Sztajn bok J. Fluid and electrolyte disorders. *J Pediatr* 1999;75(Suppl 2): S223-33.
7. Vieira OM, Moysés MN. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. *Medicina, Ribeirão Preto* 2003;36:325-37.
8. Évora PRB, Reis CL, Ferez MA, et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática. *Medicina, Ribeirão Preto* 1999;32:451-69.
9. Al-Salman J, Kemp D, Randall D. Hyponatremia. *West J Med* 2002;176(3):173-6.
10. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004;170(3):365-9.
11. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064-72.
12. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166(8):1056-62.
13. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008;47(10):885-91.
14. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, et al. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:(Suppl17):S10-4.
15. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: research and development of conivaptan hydrochloride (YM087), a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol Sci* 2009;109(1):53-9.
16. O'Connor RE. Exercise-induced hyponatremia: causes, risks, prevention, and management. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 3):S13-8.
17. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):70-6.
18. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the Everest Outcome Trial. *JAMA* 2007;297(12):1319-31.

# Lipomatose simétrica benigna: doença de Madelung. Relato de caso\*

## *Benign symmetric lipomatosis: Madelung's disease. Case report*

Caroline Cruz Barbosa<sup>1</sup>, Marianna Tavares Fernandes Pires<sup>1</sup>, Manuela Boleira Siero Guimarães<sup>2</sup>, Rogério Cruz Figueira<sup>3</sup>, Marcelo Souto Nacif<sup>4</sup>, Omar Lupi<sup>5</sup>

\*Recebido da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, 9ª Enfermaria e Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A lipomatose simétrica benigna (LSB) foi descrita inicialmente por Madelung em 1888 e possui patogênese ainda desconhecida. É caracterizada por múltiplos depósitos de gordura indolor não encapsulado com disposição simétrica, localizados preferencialmente na região cervical e tronco superior, podendo causar sintomas compressivos e aparência pseudoatlética. O tratamento cirúrgico é o mais efetivo, por ressecção ou por lipossucção. O objetivo deste relato foi apresentar a importância do caso descrito, devido à sua exuberância clínica, apesar de assintomática e sem alterações significativas laboratoriais.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 77 anos, agricultor, natural de Pernambuco. Relatou que há oito meses apresentava crescimento progressivo de massa indolor na região cervical, occipital e superior do tórax, negando outros sintomas

que pudessem acompanhar o crescimento e sem história familiar. Hipertenso, etilista e tabagista. Ao exame constatou-se massa volumosa simétrica cervical fibroelástica, na região cervical, não aderida a planos profundos e sem sinais flogísticos.

**CONCLUSÃO:** A LSB foi classificada por Enzi e col. em dois tipos, o paciente em questão foi classificado como tipo I, lipoma predominantemente cervical. A ingestão de álcool consumida pelo paciente tem forte associação com a etiologia da doença de acordo com Enzi e col. Foi realizada lipectomia, com abordagem em dois tempos cirúrgicos devido a invasão de estruturas nobres. O paciente evoluiu bem clinicamente, sem complicações, com bom resultado estético. O presente caso apresentava uma exuberância clínica não condizente com os parâmetros laboratoriais e sintomatologia descrita na literatura.

**Descritores:** doença de Madelung, Lanois-Bensaude síndrome, lipomatose, Tecido adiposo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Benign symmetric lipomatosis (BSL) was first described by Madelung in 1888 and still has unknown pathogenesis. It is characterized by multiple unencapsulated painless fat deposits with symmetrical disposition, preferably located in the cervical region and upper trunk and may cause compressive symptoms and pseudoathletic appearance. Surgical treatment is most effective, and it could be done by resection or liposuction. The objective of this study was to present the importance to describe the case due to your clinical exuberance without symptoms or significant changes in laboratory tests.

**CASE REPORT:** Male patient, 77 years old, farmer, born in Pernambuco. Reported that 8 months ago began progressive growth of a painless mass in the cervical region, occipital region and upper chest, with no family history. He has high blood pressure, alcoholic and smoker. On examination, it could be noticed a large fibroelastic symmetric mass, asymptomatic, in the cervical region, not adhered to deep planes and with no signs of inflammation.

**CONCLUSION:** The benign symmetric lipomatosis was rated by Enzi et al. in two types, the patient in this case was

1. Pós-Graduada em Clínica Médica (PG2) pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Estagiária em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Pós-Graduada (PG2) em Dermatologia do Serviço da Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Residente (R3) em Cirurgia Plástica no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
4. Professor Titular de Radiologia da UNIFESO (Teresópolis-RJ). Mestre (angio-RM) e Doutor (RM cardíaca) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Professor da Universidade Federal Fluminense (UFF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil
5. Chefe do Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Mestre (UFRJ), Doutor (UFRJ) Pós-Doutorado na University of Texas Medical Branch (Galveston/TX entre 2001 e 2002), Professor Livre-Docente da Uni-Rio, Professor da Universidade Gama Filho. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 04 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 04 de janeiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Caroline Cruz Barbosa

Av. Jornalista Tim Lopes 255, Bl 1/101 - Barra da Tijuca

22640-908 Rio de Janeiro, RJ.

E-mail: carol.cbarbosa@hotmail.com

classified as type I, predominantly cervical lymphoma. The intake of alcohol consumed by the patient is strongly associated with the etiology of this disease, according to Enzi et al. The patient underwent a lipectomy with a two steps approach due to surgical invasion of vital structures. The patient was stable clinically, without complications, with good aesthetic results. The clinical case described had an exuberance of clinical manifestations, not consistent with laboratory parameters and symptoms described in the literature.

**Keywords:** adipose tissue, Lanois-Bensaude syndrome, lipomatosis, Madelung's disease.

## INTRODUÇÃO

A lipomatose simétrica benigna (LSB) foi relatada inicialmente por Benjamin Brodie em 1846<sup>1</sup>. Em 1888, Madelung fez um estudo descrevendo a distribuição cervical típica da lipomatose<sup>2</sup>. Launois Bensaude, em 1898, definiu a entidade clínica como "lipomatose simétrica benigna"<sup>3</sup>.

A patogênese ainda é desconhecida, embora os depósitos de gordura possam ser atribuídos a uma proliferação neoplásica-símile de adipócitos marrons funcionalmente defeituosos<sup>4,5</sup>. É mais frequente no sexo masculino, em adultos, de meia idade, em países do mediterrâneo. A ocorrência familiar tem sido relatada como possível herança autossômica dominante<sup>3,6</sup>. A doença é caracterizada por múltiplos depósitos de gordura indolor não encapsulado com disposição simétrica. Localiza-se preferencialmente na região cervical e tronco superior, podendo causar sintomas compressivos e aparência pseudoatlética<sup>3,7</sup>. Essa doença está relacionada principalmente ao alcoolismo e também é descrito associações com alcoolismo, intolerância à glicose, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia, acidose tubular renal e tumores malignos de vias aéreas superiores<sup>3,6</sup>. O tratamento cirúrgico é o mais efetivo, podendo ser por ressecção ou por lipossucção<sup>8,9</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 77 anos, 57,7 kg, 164 cm, branco, agricultor, natural de Pernambuco. Refere, há oito meses, crescimento progressivo de massa indolor na região cervical, occipital e superior do tórax. Não apresenta história semelhante da família.

Apresentava antecedente de hipertensão arterial sistêmica não controlada há três anos, etilista crônico a 55 anos de 1000 mL de destilado por dia e tabagista de 58 maços/ano. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, sem queixas com pressão arterial (PA) 260 x 110 mmHg, frequência cardíaca (FC) 68 bpm e frequência respiratória (FR) 16 irpm. Presença de massa volumosa simétrica cervical fibroelástica, indolor, não aderida a planos profundos e sem sinais flogísticos e também apresentava ginecosmatia bilateral.

Durante a internação, o paciente foi estabilizado hemodinamicamente mantendo pressão arterial dentro dos limites da normalidade e posteriormente iniciou-se a investigação diagnóstica. Diante a história clínica, história epidemiológica, exame físico constatando massas com distribuição característica (Figuras 1 e 2) o diagnóstico foi de lipomatose simétrica benigna.

Como essa doença pode ter correlação com algumas desordens endócrinas, foram solicitados os seguintes exames laboratoriais: hemácias 4,03 milhões; hemoglobina 12,6 mg/dL; hematócrito 38,6%; leucócitos 7400 células/ $\mu$ L/mm<sup>3</sup>; plaquetas 188.000/ml; glicemia 80 mg/dL; creatinina 0,89; ácido úrico 8,53 mg/dL; albumina 4,4; AST 24 u/L; ALT 29 u/L; INR 1,44; triglicerídeos 131 mg/dL; LDL-c 102 mg/dL; HDL-c 68 mg/dL; TSH 2,33; T4 livre 1,45 e testosterona total 3,34.

Para excluir eventual malignidades realizou-se exame histopatológico com o laudo de lipoma. Pele exibindo elastose solar.



Figura 1 – Aumento cervical e torácico anterior e posterior. Aspecto pseudo-atlético.



Figura 2 – Aspecto de “Colar de Cavalo”

Observaram-se, ainda, quatro linfonodos de padrão reacional. Os exames de imagem mostraram radiografia de tórax e ultrassonografia (USG) abdominal total sem alterações, USG mamária com presença de aumento de tecido glandular com aspecto heterogêneo e mama esquerda com nódulo de 3,8 x 3,8 x 1,3 cm com textura de gordura. Ressonância magnética do tórax e coração caracterizou a presença de lipomatose cérvico-torácica simétrica importante sem comprometimento mediastinal significativo, apenas envolvimento do mediastino anterior. Existe gordura epicárdica de aspecto usual. O paciente também apresentava hipertrofia do ventrículo esquerdo assimétrica, concêntrica, com espessura parietal máxima de 1,5 cm no septo basal, além de aumento do átrio direito e regurgitação tricúspide. (Figura 3).

Foi realizada lipectomia, com abordagem em dois tempos cirúrgicos devido a invasão de estruturas nobres. Foi realizada uma ampla incisão da região lateral direita do paciente com ressecção de fusão de pele (Figura 4), após a incisão, constata-

o envolvimento de estruturas nobres. Foi realizada uma ampla incisão da região lateral direita do paciente com ressecção de fusão de pele (Figura 4), após a incisão, constata-

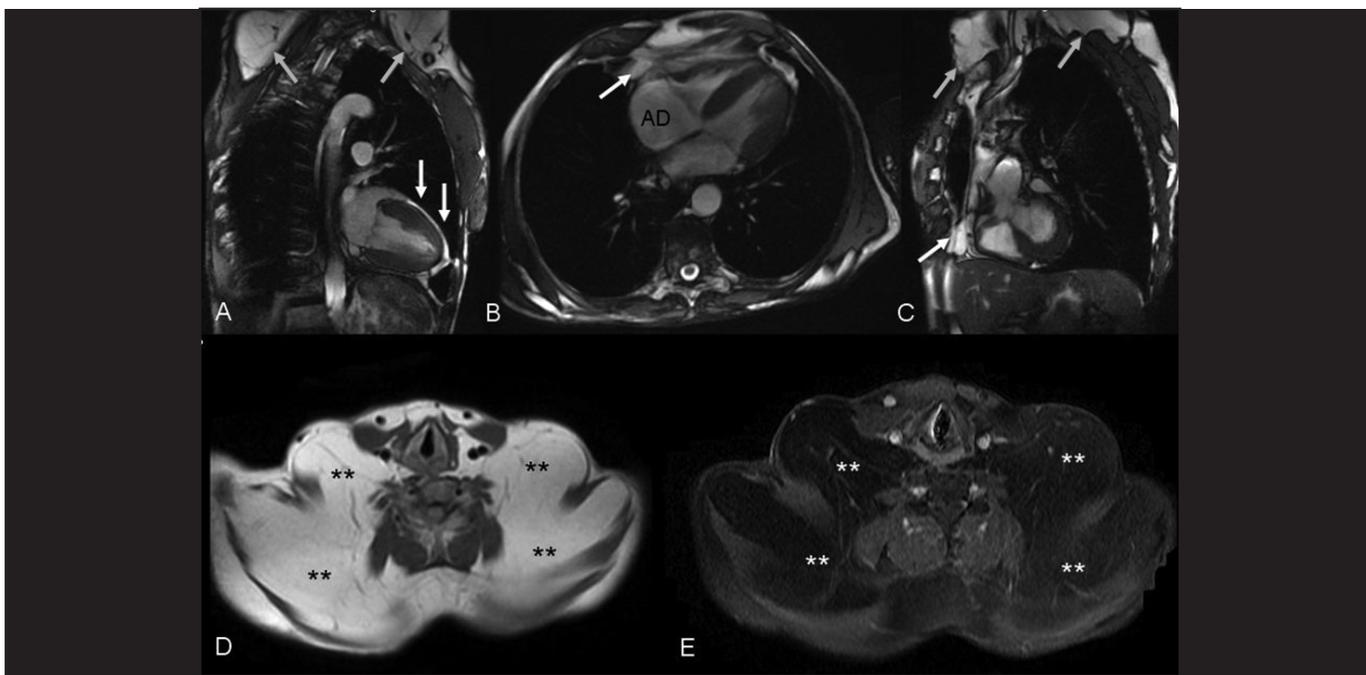


Figura 3 – (A) Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), eixo longo duas câmaras onde identificamos a gordura epicárdica de aspecto normal (setas brancas) e a gordura na região cérvico-torácica posterior (setas vermelhas). (B) RMC, quatro câmaras, observar a gordura epicárdica (seta branca) e o aumento do átrio direito (AD). (C) RMC, eixo curto, note a distribuição da gordura cervico-torácica (seta vermelha) e no mediastino (seta branca). (D) e (E) Ressonância Magnética do Tórax, em D seqüência ponderada em T1 onde a gordura aparece com intensidade de sinal elevada (branca – asteriscos) e em E, seqüência ponderada em T1 com supressão de gordura após a administração de gadolínio em que a gordura aparece apagada (preto – asteriscos) e não houve realce anômalo pelo meio de contraste.

tou-se que a lesão tumoral encontrava-se abaixo do músculo platísmo, o qual foi seccionado e rebatido. Na dissecação da lesão tumoral, constatou-se que a lesão se estendia para a região mediastinal e região posterior, além do fato de envolver a veia jugular interna direita e a carótida. O músculo esternocleidomastóideo foi rebatido para dissecação da veia jugular interna direita, após essa dissecação, o tumor foi seccionado e enviado para histopatológico. O paciente evoluiu bem clinicamente, sem complicações no pós-operatório, com bom resultado estético e sem recidivas até o momento (Figura 5).



Figura 4 – Incisão lateral direita com fusão de pele



Figura 5 – Resultado pós-operatório imediato

## DISCUSSÃO

A doença de Madelung se caracteriza por depósitos de gordura, não encapsulada, simétrica, indolor, distribuídos difusamente, principalmente na região cervical. É mais frequente no homem branco, de 30 a 60 anos, principalmente de origem mediterrânea.

A LSM foi classificada por Enzi e col.<sup>8,10</sup> em dois tipos: no

tipo I, os depósitos de gordura são circunscritos, formando massas não-encapsuladas distribuídas simetricamente na porção superior do corpo. Formam-se lipomas nas regiões cervical (colar de cavalo – *horse collar*), deltóidea (aparência pseudo-atlética) e no dorso, dando a falsa impressão de que o paciente apresenta cifose de coluna vertebral (*humpback*)<sup>11,12</sup>. O paciente em questão foi classificado como tipo I, apresentando lipoma predominantemente na região cervical. Neste caso os locais preferenciais de deposição adiposa são abaixo do esternocleidomastóideo e trapézio, na fossa supraclavicular, ao redor dos músculos paraespinhais, acima ou abaixo do hioide, mediastino superior e no espaço paravertebral. A face, mãos e pés geralmente não são acometidos<sup>13</sup>.

Enzi e col. descreveram os locais mais acometidos pela lipomatose, sendo a região cervical anterior e posterior em 100% dos casos, retroauricular em 95%, região deltóidea em 84%, tronco em 60%, região abdominal em 58%, região inguinal em 42% e membros inferiores 42%<sup>10,14</sup>.

A etiopatogenia ainda é desconhecida. Alguns autores defendem que a doença está relacionada a anormalidade do DNA mitocondrial<sup>15</sup>. Outros acham que a proliferação de adipócitos é devido a um defeito na lipólise adrenérgica, pela disfunção do AMP cíclico dos adipócitos, fazendo com que as células se tornem autônomas, proliferando de maneira desordenada. Esses adipócitos recém formados possuem estruturas idênticas as células normais da gordura marrom<sup>4,5</sup>. Existe um caso de doença de Madelung em uso de altas doses de corticóide (maior que 40 mg/dia) descrito na literatura sendo outro componente possível na patogênica da doença<sup>16</sup>.

A evolução da doença é variável, geralmente cresce rapidamente nos primeiros anos e depois segue um período de estabilização<sup>3</sup>. Os depósitos de gordura podem infiltrar na região cervical, mediastino levando desordens estética e sintomas compressivos graves, podendo ter queixas de disfagia, disфонia, dispnéia, parestesia, surdez neurossensorial<sup>12,13,16</sup>. A neuropatia periférica tanto sensitiva como motora é um achado clínico importante e prevalente nesses pacientes. O estudo longitudinal de Enzi e col. mostrou que os sintomas mais prevalentes eram parestesia e câimbras<sup>10</sup>, e no caso descrito, o paciente era assintomático.

A ingestão de álcool consumida pelo paciente tem forte associação com a etiologia da doença. O estudo longitudinal de Enzi e cols. foi demonstrado que todos os casos tinham história de etilismo e a quantidade de álcool ingerida está diretamente ligada ao desencadeamento do quadro<sup>4,6,10</sup>. Nesse contexto, o abuso de álcool parece agir como potencializador em pacientes predispostos geneticamente, diminuindo o número de receptores adrenérgicos e também inibindo a  $\beta$ -oxidação, com conseqüente declínio da lipólise<sup>15</sup>. A descrição da maioria dos casos de Madelung é ocasionada pela ingestão de vinho tinto, pois a maioria dos casos é proveniente do Mediterrâneo<sup>10</sup>. O paciente referido neste relato

ingeria altas quantidade de bebida destilada, cachaça, em dose maior que 1000 mL por dia por um longo período. Os achados laboratoriais não apresentavam nenhuma alteração discordando com os achados na literatura onde apresentam hiperlipemia e hipertrigliciridemia, intolerância a glicose e diabetes *mellitus*.

O diagnóstico é usualmente estabelecido pela clínica, entretanto exames complementares são realizados para afastar outras doenças e possível malignidade. Existe apenas um caso descrito de degeneração maligna da doença para lipossarcoma mixoide<sup>13,17</sup>. Hojaij e col., relataram um caso de doença de Madelung associada a carcinoma epidermoide do seio piriforme, comprovando a associação da doença com tumores do trato aerodigestivo superior<sup>5</sup>. Os exames de imagem são importantes para delimitar a extensão da lipomatose, estudo pré-operatório e afastar diagnósticos diferenciais como linfoma e metástases linfonodais possibilitando o seu estadiamento quando associado a doença maligna. Tanto a TC não contrastada como a RNM mostram eficácia semelhante para tal, mas, devido ao seu fácil acesso e menor custo, a TC é o exame de escolha<sup>18,19,20</sup>. TC e RNM mostram que o excesso de gordura é simétrico e não capsulado, na maioria dos casos o depósito anômalo de gordura ocorre no subcutâneo posterior do pescoço, assim como é observado no presente caso. Essa massa quando volumosa pode acarretar compressão das estruturas adjacentes como vasos e nervos.

O principal papel da TC e RNM é exclusão de outros tumores de partes moles com conteúdo adiposo<sup>21</sup>.

O diagnóstico diferencial deve incluir outras lesões do tecido celular cutâneo, como: lipomas, angioliipomas, neurofibromas, sarcomas, bem como outras lipomatoses, lipomatose familiar múltipla e lipomatose dolorosa de Decrum<sup>13</sup>. A abordagem terapêutica consiste em lipectomia e lipoaspiração com tendência recidiva<sup>8,9</sup>. A sua indicação é pela deformidade estética e pelos sintomas compressivos. Além disso, é importante abstinência alcoólica, assim como controle de desordens endócrinas.

A doença possui bom prognóstico. As causas de mortalidade da doença decorrem normalmente de complicações do etilismo, e não pela pelos depósitos de gordura diretamente<sup>20</sup>.

O presente caso apresentava uma exuberância clínica não condizente com os parâmetros laboratoriais e sintomatologia descrita na literatura, trazendo atenção dos autores para este paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Brodie BC, editor. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. Longman: London; 1846. p. 275-6.
2. Madelung OW. Über den fetthals (diffuses lipom des halses). Archiv Für Klinische Chirurgie 1888;37:106-30.
3. Launois P, Bensaude R. De l'adenolipomatose symmetrique. Bull.Mem. Soc Med Hop, Paris 1898;1:298-318.
4. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, et al. Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. J Pathol 2002;198(3):378-87.
5. Hojaij F, Cernea C, Nishio S, et al. Doença de Madelung associada a carcinoma epidermoide do seio piriforme: relato de caso. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço 1999;23:37-8.
6. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, et al. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1987;17(4):663-74.
7. Romanó M, Spinelli A, Feller S, et al. An unusual cause of carotid sinus syndrome: multiple symmetric lipomatosis. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15(2):128-30.
8. Enzi G, Favaretto L, Martini S, et al. Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperalphalipoproteinemia. J Lipid Res 1983;24(5):566-74.
9. González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management. Aesthetic Plast Surg 2004;28(2):108-13.
10. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, et al. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26(2): 253-61.
11. Dusková M, Topinka H. Lipomatosis benigna symmetrica-syndrome Launois-Bensaude (case report). Acta Chir Plast 1994;36(2):61-3.
12. Nielsen S, Levine J, Clay R, et al. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86(6):2717-20.
13. Oliveira B, Ramos G, Tomasich F, et al. Lipomatose simétrica múltipla (síndrome de Madelung). Relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço 1999;23:(1-2):29-36.
14. Araújo L, Rêgo V, Dias N, et al. Lipomatose simétrica benigna (Doença de Madelung): relato de caso. Rev Bras Dermatol 1996;71(6):495-8.
15. Campos Y, Martín MA, Navarro C, et al. Single large-scale mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy associated with multiple symmetric lipomatosis. Neurology 1996;47(4):1012-4.
16. Khanna N, Dogra D, Rathi SK, et al. Multiple symmetrical lipomatosis in a patient on long-term corticosteroid therapy. Acta Derm Venereol 1996;76(3):245-6.
17. Vargas-Díez E, Daudén E, Jones-Caballero M, et al. Madelung's disease involving the tongue. J Am Acad Dermatol 2000;42(3):511-3.
18. Watt AJ, McMillan N. Multiple Symmetric Lipomatosis—MR appearances. Clin Radiol 1999;54(11):778-80.
19. Enzi G, Biondetti PR, Fiore D, et al. Computed tomography of deep fat masses in multiple symmetrical lipomatosis. Radiology 1982;144(1):121-4.
20. Parmar C, Blackburn C. Madelung's disease: an uncommon disorder of unknown aetiology? Br J Oral Maxillofac Surg 1996;34(5):467-70.
21. Zhang XY, Li NY, Xiao WL. Madelung disease: manifestations of CT and MR imaging. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105(5):e57-e64.

# Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: série de casos com diferentes evoluções\*

## *Systemic lupus erythematosus and pregnancy: cases series with different evolution*

Ernesto Antonio Figueiró-Filho<sup>1</sup>, Elaine Aparecida de Araújo Silva<sup>2</sup>, Isabella Maria Rondon de Oliveira<sup>3</sup>, Mirna Zandonnadi Maia<sup>3</sup>, Roberta Christine Frete Miranda<sup>3</sup>

\*Recebido do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS), Campo Grande, MS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela produção de autoanticorpos voltados contra antígenos nucleares e outros antígenos celulares, consistindo desta forma em desequilíbrio imunológico que afeta principalmente pacientes jovens do sexo feminino. A associação de lúpus e gravidez é frequente, o que contribui para o aparecimento de complicações durante a gestação. O objetivo deste estudo foi relatar quatro casos de LES associados à gestação, buscando esclarecer os aspectos da doença e correlacionar os dados obtidos na literatura com o quadro apresentado pelas pacientes.

**RELATO DOS CASOS:** São descritas quatro evoluções diferentes, sendo apresentado um caso de síndrome do anticorpo antifosfolípide, outro caso de síndrome do lúpus neonatal, outro de prematuridade e caso com evolução para óbito materno e fetal.

**CONCLUSÃO:** Após correlacionar a literatura e os casos constataram-se a importância do acompanhamento e tratamento adequado das pacientes gestantes portadoras de LES, na tentativa de redução da morbimortalidade materna e fetal.

**Descritores:** Lúpus Eritematoso Sistêmico, Prematuridade, Síndrome do anticorpo antifosfolípide, Síndrome do Lúpus Neonatal.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease characterized by production of auto antibodies against the nuclear antigens and other cellular antigens, with immune imbalance in this way that affects mainly young female patients. The association of lupus and pregnancy is common, which contributes to the appearance of complications during pregnancy. The purpose of this study is to report four cases of SLE associated with pregnancy, seeking to clarify aspects of the disease and correlate the data obtained in the research literature, to the table for patients.

**CASE REPORTS:** We describe four different developments, and presented a case of antiphospholipid antibody syndrome, one case of neonatal lupus syndrome, one case of prematurity and progression to death with maternal and fetal.

**CONCLUSION:** After correlating the literature and the cases it was observed the importance of monitoring and appropriate treatment of pregnant patients suffering from SLE, in an attempt to reduce morbidity and maternal and fetal mortality.

**Keywords:** Antiphospholipid Syndrome Antibodies, Prematurity, Systemic Lupus Erythematosus, Syndrome of the Neonatal Lupus.

### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela produção de autoanticorpos voltados contra antígenos nucleares e outros antígenos celulares (membrana celular de linfócitos, eritrócitos, plaquetas e granulócitos), consistindo desta forma em desequilíbrio imunológico que afeta principalmente pacientes jovens do sexo feminino, entre 20 e 45 anos em idade reprodutiva. A prevalência estimada da doença nos Estados Unidos é de 1/2.000 a 1/10.000 e no Brasil de 8,7/100.000 habitantes<sup>1-3</sup>. Apresenta

1. Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS). Campo Grande, MS, Brasil

2. Médica Ginecologista e Obstetra, Graduada pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS). Campo Grande, MS, Brasil

3. Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS). Campo Grande, MS, Brasil

Apresentado em 25 de maio de 2009

Aceito para publicação em 16 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:  
Dr. Ernesto Antonio Figueiró-Filho  
Avenida Mato Grosso, nº 1421  
79002-231 Campo Grande, MS.  
Fone: (67) 3042-5005  
E-mail: eafigueiro@uol.com.br

evolução crônica, com períodos de atividade e remissão da doença e manifestação clínica pleomórfica. O diagnóstico é clínico e laboratorial segundo os critérios atualizados para LES do Colégio Americano de Reumatologia e o tratamento baseia-se no controle do processo inflamatório e da resposta imunológica através de fármacos<sup>4,5</sup>.

A gestante apresenta estado de imunomodulação fisiológica. Células embrionárias que se fixam ao útero e eventualmente formam a placenta, iniciam atividade que estimula resposta supressiva ao linfócito T *helper* tipo 2 (Th2). O trofoblasto induz à produção no organismo materno de anticorpos capazes de dirigir a atividade imunológica materna contra aloantígenos paternos. Estes anticorpos suprimem as células *Natural-Killer* (NK) citotóxicas através de receptores Fab para atividade inibitória ou atividade de estímulo. Além de aloantígenos, as mulheres entram em contato com volume excessivo de autoantígenos representados pelos produtos fetais, facilitando o aparecimento de autoanticorpos. Com o advento de novas técnicas para detecção de autoanticorpos e fármacos imunossupressores houve aumento do diagnóstico de LES em gestantes<sup>3,5</sup>.

A influência hormonal na etiologia do LES é descrita considerando estudos os quais ressaltam a grande diferença existente entre a prevalência de acometimento de indivíduos do sexo masculino e feminino, na população jovem, e diminuição dessa diferença quando analisados os extremos de idade (crianças e idosos)<sup>2,3,7</sup>.

A associação de lúpus e gestação é frequente, sendo que a presença de certos fatores favorece o aparecimento de complicações durante a gestação. Entre estes fatores pode-se citar a presença da atividade da doença durante a gravidez, nefropatia prévia, hipertensão materna e positividade para presença de anticorpos antifosfolípidos<sup>8</sup>. Gestações que se fizeram presentes nestas condições podem levar a sérias complicações para o feto, a exemplo da síndrome do lúpus neonatal, caracterizada por bloqueio cardiogênico e/ou lesões cutâneas e, eventualmente, associada às alterações hematológicas e hepáticas<sup>8</sup>. Esta síndrome está intrinsecamente relacionada à passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, particularmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, sendo considerado modelo de autoimunidade adquirida passivamente. Esta síndrome é a principal causa de bloqueio cardíaco congênito isolado e determina alto índice de mortalidade<sup>8</sup>.

Outras complicações do LES durante o ciclo gravídico-puerperal são: abortamento, prematuridade, baixo peso ao nascer e presença de alterações neurológicas (déficit de atenção) em crianças filhas de mães lúpicas, que foram detectados na idade escolar<sup>9</sup>. Dentre as complicações maternas, encontra-se a hipertensão gestacional (27,5%), pré-eclâmpsia (25%) e nefropatia com proteinúria (19%). Frente a gestante portadora de nefropatia lúpica, o manuseio da gestação torna-se complexo, pois o comprometimento renal aumenta os índices de perda fetal, partos pré-termo e restrição de crescimento intrauterino (RCIU)<sup>10-12</sup>.

Apesar das fortes influências do LES sobre o curso gestacional, a gravidez não está contraindicada. É aceito que a gestação tem melhor prognóstico quando a doença está inativa de três a seis meses previamente à concepção e na ausência de hipertensão. Este é o ponto central do planejamento da gravidez em mulheres lúpicas, pois quando iniciada em momento inativo da doença, há decréscimo da morbimortalidade materno-fetal<sup>12,13</sup>.

O objetivo do presente estudo foi relatar quatro casos de LES durante a gravidez e apresentar as diferentes evoluções materno-fetais da mesma doença no período gestacional.

## RELATOS DOS CASOS

### Caso 1

Paciente com 24 anos e 7 meses, parda, casada, natural e procedente de Campo Grande-MS, gesta V para IV (dois óbitos fetais, ambos com 24 semanas e dois abortos, com 8 e 12 semanas, respectivamente) foi atendida no setor de Ginecologia e Obstetrícia (GO), com idade gestacional de 25 semanas segundo ultrassom de primeiro trimestre. A paciente deu entrada com pressão arterial de 180 x 100 mmHg e edema generalizado, com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, síndrome nefrótica e LES prévio à gestação, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia<sup>4</sup>. Nesta gestação apresenta ainda anticorpos anticardiolipina IgG reagentes.

Estava em bom estado geral e nutricional, normocorada, acianótica, anictérica, sem linfonodos palpáveis, afebril, eupneica, ausculta cardiopulmonar sem alterações, com abdômen globoso, altura uterina de 24 cm, batimento cardíaco fetal de 152 bpm, sendo o exame obstétrico normal. Foram solicitados hemograma, exames bioquímicos e ultrassom obstétrico.

Aos exames de entrada, apresentava hemograma sem alterações, valores normais para sódio, potássio, ácido úrico, ureia, bilirrubina total e frações, globulina e glicose. Valores alterados de creatinina e hipoproteinemia. O ultrassom obstétrico revelou feto único, vivo, com idade gestacional (IG) de 25 semanas, artéria umbilical com índice de resistência (IR) de 0,79, artéria cerebral média com IR de 0,65, artérias uterinas com incisuras diastólicas com IR de 0,55 e 0,53. O *Doppler* obstétrico sugeriu vasodilatação cerebral fetal e alta resistência placentária. Havia também oligoâmnio moderado (ILA = 4 cm). A paciente ficou internada durante sete dias, para tratamento clínico de pré-eclâmpsia grave, síndrome nefrótica e LES. A ecocardiografia se apresentou normal, ultrassom de rins e vias urinárias apresentando discreta dilatação píelica esquerda, radiografia de tórax sem alterações e devido à prematuridade e vitalidade fetal preservada após o controle clínico, optou-se por manter a gestação com controle de *Doppler* periódico, recebendo como prednisona (20 mg) a cada 8h, heparina 5000 UI, por via subcutânea a cada 12h. Ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia, metildopa (250 mg) a cada 8h, sulfato ferroso (80 mg/dia). Após a alta hospitalar continuou em tratamento ambulatorial, sendo solicitado neste período urocultura, que constatou in-

fecção de trato urinário por *Streptococcus sp*, sendo tratada com cefalexina (guiado pelo antibiograma) por 10 dias. Foi solicitado também proteinúria de 24h, obtendo como resultado 3,28 g em 24h (síndrome nefrótica), rotina para pré-eclâmpsia sem alterações, teste de tolerância à glicose 75 g (GTT75g) normal. Apresentou como marcadores sorológicos positivos para LES o FAN (Anti-Hep2 = 1/640), anticorpo anti-SSA(Ro) com titulação de 1/12800 e anticorpo anticardiolipina reagente. Evoluiu satisfatoriamente até 32 semanas de gestação, sendo a gravidez interrompida devido ao diagnóstico *Doppler* velocimétrico de centralização fetal associada à diástole reversa em ambas as artérias umbilicais. A cesariana resultou em RN pesando 1495 g, 39 cm, sexo feminino, índice de Apgar 7/9. Apresentou sangramento uterino durante o ato operatório, sem demais complicações no pós-operatório.

### Caso 2

Paciente com 34 anos, branca, solteira, natural e procedente de Campo Grande-MS, foi atendida no setor de GO, terceira gestação com uma cesariana havia 11 anos e antecedente de um aborto provocado. A paciente relatou história de dor intensa nas articulações, estando sob tratamento clínico para LES com 20 mg de prednisona. O LES foi diagnosticado dois anos antes da gestação atual, também segundo os critérios do colégio americano de reumatologia<sup>4</sup>. Na gestação atual apresentava Anticorpos anti-SSA (RO) e FAN (Anti-Hep2) positivos. Também foi diagnosticado nas consultas de pré-natal, infecção de trato urinário, através de sintomas clínicos e exames laboratoriais (duas uroculturas positivas, sendo os germes encontrados *E. coli* e *Streptococcus sp*) devidamente tratados. Estava em bom estado geral e nutricional, normocorada, acianótica, anictérica, sem linfonodos palpáveis, afebril, eupneica, ausculta cardiopulmonar sem alterações, com abdômen globoso, altura uterina de 33 cm, PA de 140/90 mmHg e sem edema de membros inferiores. Foi solicitado hemograma, exames bioquímicos e exame de urina.

Aos exames de entrada, apresentava hemograma sem alterações. Com bioquímica apresentando valores normais para creatinina, ureia, cálcio, potássio, sódio, bilirrubina total e frações, alanina-transferase, aspartato-transferase e globulina. Apresentava valores elevados para ácido úrico e hipoproteïnemia. O exame de urina apresentou-se sem alterações. Apresentou diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional (DMG) com exame tolerância à glicose com dosagem de 140 mg/dL na segunda hora, após a ingestão de 75 g de dextrosol.

A paciente ficou internada na enfermaria da GO durante cinco dias, sendo medicada com prednisona (80 mg), insulina NPH (18U, pela manhã e 8U à noite), fluoxetina (20 mg) pela manhã, alfametildopa (250 mg) via oral a cada 8h, além de medicações sintomáticas. Devido a piora clínica do LES, com artralgia intensa e aumento nas articulações de mãos, punhos e cotovelos, optou-se após o 5º dia de tratamento clínico sem melhora, pela resolução da gestação. Foi realizada cesaria-

na com 35 semanas e seis dias com RN pesando 2.130 g, 42 cm, índice de Apgar de 8/9. Após a cirurgia a incisão drenou grande quantidade de secreção sanguinolenta, evoluindo para hematoma de parede, acompanhada de quadro de artralgias (atividade lúpica pós-parto). A paciente evoluiu bem nos dias subsequentes, tendo alta hospitalar ao final do 5º dia.

### Caso 3

Paciente com 30 anos, branca, casada, natural de Aquidauana, MS e procedente de Campo Grande-MS, foi atendida no setor de GO, primigesta, com idade gestacional de 37 semanas e seis dias, segundo ultrassom de primeiro trimestre. A paciente deu entrada com dor em baixo ventre de forte intensidade.

Estava em bom estado geral e nutricional, hipocorada ++/4, acianótica, anictérica, afebril, eupneica, ausculta cardiopulmonar sem alterações, com abdômen gravídico, PA de 110/60 mmHg, edema nos membros inferiores +/4, altura uterina de 34 cm, apresentação cefálica, cabeça insinuada, colo anteriorizado, amolecido e dilatado 4 cm, com bolsa íntegra e batimento cardíaco fetal de 80 bpm.

A paciente permaneceu internada por três dias, tendo sido realizado parto normal de feto à termo, pesando 3.100 g, 47 cm, com Apgar de 8/9. O diagnóstico de LES se deu após a 27ª semana de gestação devido à presença de eritema malar, fotossensibilidade, artrite não erosiva e positividade de anticorpos antifosfolípidos. Além deste, a gestante também apresentou dosagem positiva para anticorpos anti-SSA/Ro e fator reumatoide. Os exames foram solicitados mediante protocolo de investigação de bloqueio atrioventricular total do feto, diagnosticado e confirmado com ultrassonografia (US) e ecocardiografia fetal nesta idade. Os exames bioquímicos apresentaram alteração na proteinúria de 24 horas.

Após o parto houve complicação com retenção placentária, sendo submetida à curetagem uterina. Ficou internada por mais dois dias pós-parto com prescrição de cefalexina, prednisona (20 mg/dia) e AAS (100 mg) pela manhã. Evoluiu bem e ao final do terceiro dia recebeu alta hospitalar.

### Caso 4

Paciente com 22 anos, parda, casada, natural de Iguatemi (BA) e procedente de Ji Paraná (RO), foi atendida no setor de GO, com gestação tópica gemelar de 19 semanas, segundo a US de primeiro trimestre. Encontrava-se na primeira gestação, com diagnóstico de LES, anasarca e síndrome nefrótica. Apresentou diagnóstico de LES, com grave comprometimento renal com oito semanas de gestação. Neste período apresentou: serosite (pericardite), alterações neurológicas (convulsões), alterações hematológicas (pancitopenia) e fator anticorpo antiplaca metafisária cromossômica (título de 320, padrão nuclear pontilhado, fino e denso), Anti-DNA, Anti-HEP2 e Anti-sm positivos.

Estava em bom estado nutricional, hipocorada ++/4, acianótica, anictérica, afebril, eupneica, ausculta cardiopulmonar

sem alterações, com abdômen gravídico, flácido e indolor, em anasarca (com edema mais evidente nos membros inferiores), membros frios com pulsos simétricos, perfusão periférica lentificada, apresentando placas eritematosas na face, membros e região abdominal.

A paciente foi internada na enfermaria de GO, permanecendo por 38 dias, tendo como queixa principal o aparecimento de poliartralgia simultânea nos tornozelos, joelhos, mãos e punhos havia 10 meses, sendo que estes apresentavam sinais de calor e edema. Relatou também eritema malar que se acentuava com a exposição solar, febre não aferida, hiporexia e adnemia. Quando feito o diagnóstico de LES, iniciou-se o tratamento com corticosteroide e ciclofosfamida havendo melhora dos sintomas. Entretanto foi diagnosticada a gestação no curso do tratamento inicial, sendo a ciclofosfamida suspensa. Houve na sequência a transfusão de três unidades de papa de hemácias, pulsoterapia com 1 g de metilprednisolona por quatro dias sem resposta favorável, quando cursou com diminuição do volume urinário, edema generalizado, dispnéia, anemia e hipertensão arterial sendo tratada durante a gestação em sua cidade de origem, com transfusão de três bolsas de papa de hemácias, pulsoterapia com 1 g de metilprednisolona por dia, mais cinco dias, sem resposta favorável.

Aos exames de entrada, o hemograma apresentou leucocitose, neutrofilia, linfopenia, desvio à esquerda com metamielócitos, anemia e anisocitose. Quanto aos eletrólitos obtiveram-se valores normais para: potássio, sódio, creatinina, ácido úrico, bilirrubina direta e indireta, TGO, TGP, DLH. Apresentava valores alterados para proteína total (3,9 g%), albumina (1,3 g%), ureia de (93 mg%), globulina de (2,1 g%), relação A/G de 0,9, TTPA de 22,9 segundos, TAP de 8,2 segundos. O exame de urina apresentou proteinúria (2+), hematúria (3+), leucocitúria e bactérias em pequena quantidade. O ultrassom obstétrico confirmou a gestação gemelar de 21 semanas, o eletrocardiograma se mostrou normal, assim como ecocardiograma. A radiografia de tórax apresentava oclusão do seio costofrênico, demais porções dos campos pleuropulmonares de anatomia preservada, coração e vasos da base de anatomia preservada.

A paciente foi internada no setor de GO para tratamento clínico, recebendo antibioticoterapia, metildopa (750 mg/dia), prednisona (120 mg/dia), furosemida (40 mg/dia), heparina 5.000U, por via subcutânea a cada 12h, suco albuminoso e dipiridamol (75 mg) a cada 8h.

Após alguns dias evoluiu com pneumonia, havendo piora da taquidispnéia, diminuição do murmúrio vesicular nas bases com crepitação em base direita. Associada à pneumonia, desenvolveu também anemia, hipertrofia e hipocontratibilidade de ventrículo esquerdo, bem como diminuição da fração de ejeção (52%), evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva. Administrou-se digoxina (0,25 g) por via oral uma vez ao dia. Indicou-se a resolução da gestação com 26 semanas e 2 dias, devido edema agudo de pulmão, depois de compensado o quadro clínico.

Um dos fetos já se encontrava em óbito e o outro evoluiu para óbito seis horas após a cesariana. Após o parto, a paciente foi submetida ao tratamento intensivo em UTI, para compensação do quadro cardiopulmonar.

Evoluiu após 24 horas da cesariana com deiscência total de parede abdominal, sendo reoperada para ressutura de parede. Retornou para a UTI, evoluindo para óbito devido à insuficiência respiratória aguda e falência múltipla de órgãos e sistemas no 48º dia de internação.

## DISCUSSÃO

A paciente do caso 1 apresentou LES associado a SAAF e gestação. A associação do lúpus e gestação é relativamente frequente e a prevalência de anticorpos antifosfolípides (aPL) é de 40%. Das pacientes lúpicas com SAAF associado, 47% evoluem para perda gestacional e 13,7% evoluem satisfatoriamente, resultando em recém-nascidos viáveis<sup>13</sup>.

Foi demonstrado que os aPL, destes, destacando-se o anticoagulante lúpico (AL) e os anticorpos anticardiolipinas (aCL)<sup>14</sup> bloqueiam a fusão trofoblástica e a secreção de gonadotrofina coriônica humana, que são importantes para a continuação da gravidez<sup>15</sup>. Na literatura, a frequência dos aPL varia de 2% a 14% na população obstétrica em geral, e de 20% a 40%, nas mulheres com insucesso reprodutivo<sup>16</sup>.

Nas gestações que resultam em fetos vivos, pode-se encontrar como complicações obstétricas pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, insuficiência placentária e parto pré-termo<sup>8</sup> devido à trombose na placenta e nos vasos teciduais, que também pode ser causada pelos aPL<sup>15</sup>.

A paciente do caso 1 já conhecia ser portadora da doença em questão, fazendo pré-natal regular, sendo diagnosticado a tempo o quadro de pré-eclâmpsia grave (sendo os níveis pressóricos e eventuais complicações decorrentes estabilizados), garantindo maior viabilidade fetal. Mesmo com terapêutica adequada (prednisona, heparina, AAS e metildopa) apresentou insuficiência placentária constatada ao *Doppler*, optando-se pela resolução da gestação devido ao sofrimento fetal, sendo consequente a prematuridade e RN pequeno para idade gestacional. Em relação ao tratamento utilizado, em estudo aleatorizado, Silver e col. compararam o tratamento com prednisona associada a baixas doses de aspirina (grupo #1) com o tratamento com aspirina isolada (grupo #2). O tratamento combinado resultou em maior sucesso gestacional, mas o risco de partos prematuros aumentou neste grupo (3/22, no grupo #1 e 8/12 no grupo # 2,  $p = 0,003$ )<sup>15</sup>. A combinação de heparina não fracionada está relacionada a um menor risco de perda fetal em relação ao uso isolado dos outros medicamentos<sup>16</sup>.

A paciente apresentou mais de um critério clínico e sorológico para diagnóstico de SAAF (parto pré-termo, RCIU, anticorpo anti-cardiolipina reagente e pré-eclâmpsia), bastando apenas um critério clínico e sorológico para confirmação diagnóstica<sup>18,19</sup>. Comparando-se com estudo de coorte realizado no período de

1982 a 1996, que acompanhou 91 gestações e 66 pacientes com LES, ocorreu morbidade fetal em 27/80 (34%) nascidos vivos, incluindo 13 partos pré-termos e 14 gestações com RCIU. Anticorpos anti-cardiolipina estavam presentes em 18 pacientes (27%) e em 8/80 casos (10%) houve pré-eclâmpsia<sup>16</sup>.

No presente relato a gestante lúpica portadora de SAAF desenvolveu insuficiência placentária, tendo como consequência grave oclusão fetal dos vasos placentários, revelada devido à presença de diástole reversa nas artérias umbilicais. Tal fato levou à resolução pré-termo com 32 semanas de gestação. A tabela 1 apresenta os principais achados ultrassonográficos e laboratoriais do presente caso.

O caso 2 ilustra a reativação do lúpus em paciente em tratamento sem quaisquer sequelas para o feto, apresentando apenas o sangramento transvaginal antes e após a cesariana. O LES foi de manifestação articular, com piora progressiva durante a gravidez, apesar do tratamento corticoterápico instituído e os principais resultados de exames realizados pela gestante (Tabela 1).

A paciente estava em tratamento do LES devidamente controlado até engravidar, ocorrendo durante a gestação reagudização da doença com aparecimento de artralgias. Durante o acompanhamento pré-natal se diagnosticou DM gestacional. Por apresentar ao término da gestação dores e aumento das articulações refratárias ao tratamento clínico e sendo o feto viável, optou-se pela resolução da gestação. Trata-se de evolução favorável da doença, pois o RN apesar de apresentar pneumonia neonatal, recebendo tratamento intensivo em UTI, não demonstrou quaisquer tipos de sequelas.

Existe maior incidência de DM gestacional em pacientes lúpicas (não sendo esclarecidos os mecanismos fisiopatológicos desta associação), bem como RCIU, pré-eclâmpsia e prematuridade. Este caso demonstrou a reagudização do lúpus na gravidez, entretanto em gestação normal podem ocorrer eritema palmar e facial, artralgias e elevação do VHS (velocidade de hemossedimentação), dificultando a caracterização da atividade do LES. Além disso, existem dados conflitantes quanto ao

Tabela 1 – Resultados de exames das pacientes

Exames	Diagnóstico de LES	US	Marcadores encontrados na gestação atual								
			Anti RNP	FAN	Anti Sm	Anti SSA	Anti DNA	C*	F*	FR	FPM
Caso 1	Prévio à gestação	Oligoâmnio (ILA=5CM); Alta resistência útero placentária; Centralização fetal; Artéria umbilical com IR de 0,79; Artéria cerebral média com IR de 0,65 e artérias uterinas com IR de 0,55 e 0,53, sugerindo sofrimento fetal.	NR	1/128 ↓ 1/640	NR	1/12800	-	R	-	-	-
Caso 2	Prévio à gestação	RCIU*	R ↓ NR	1/80 ↓ NR	NR	R	-	-	-	-	-
Caso 3	Durante a gestação (eritema malar, fotosensibilidade, artrite não erosiva, anticorpo antifosfolípide positivo).	BAV total feto	NR	-	NR	1/25600	NR	-	R	R	-
Caso 4	Durante a gestação (eritema malar, fotossensibilidade, artrite não erosiva, pericardite, alterações renais, convulsão e anticorpos anti-DNA e anti-Sm positivos).	normal	-	R	R	-	R	-	-	-	1/320

LES = lúpus eritematoso sistêmico; US = ultrassonografia; C\* = anticardiolipina; F\* = antifosfolípide; R = reagente; NR = não reagente; RCIU\* = restrição do crescimento intrauterino; BAV = bloqueio atrioventricular; FAN = fator antinuclear; FCT = fator citoplasma; FPM = fator placa metafisária; FR = fator reumatoide; - = não pesquisado

fato se a gestação causa ou não reagudização da doença. Alguns autores não aceitam que a gravidez cause uma reativação da doença, outros relatam que a reativação é mais comum durante o segundo e terceiro trimestres e no período puerperal<sup>18,19</sup>. O caso 3 ilustrou paciente assintomática, tendo sido diagnosticado o LES durante a gestação atual de acordo com critérios clínicos e laboratoriais. Apresentou ainda bradicardia fetal importante constatada em uma das consultas do pré-natal. Confirmou-se o bloqueio atrioventricular total (BAVT) do feto, constatando a síndrome do lúpus neonatal (SLN). Os resultados de exames realizados pela paciente estão apresentados na tabela 1. A SLN é doença rara, caracterizada por processo autoimune em que existe passagem de autoanticorpos maternos, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e/ou anti-U1RNP por via transplacentária para o feto. Apesar da circulação de autoanticorpos, a maioria das pacientes são assintomáticas. Em 40% a 60% dos casos, quando é estabelecido o diagnóstico ao filho, não existe diagnóstico anterior de doença reumatológica materna, assim com ocorreu com a paciente do caso 3. As outras pacientes apresentaram lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren ou doença reumática não diferenciada. Apenas 1% a 2% das pacientes com LES tem filhos com SLN<sup>20,21</sup>.

Clinicamente, a SLN pode manifestar-se por alterações cardíacas, cutâneas, hepáticas e/ou hematológicas. As manifestações clínicas extracardíacas correlacionam-se com os níveis de anticorpos em circulação, regredindo espontaneamente até aos seis ou oito meses. Alterações cutâneas podem estar presentes desde o nascimento ou surgirem pouco tempo depois, frequentemente após a exposição a radiações ultravioleta. Tipicamente, o exantema é eritematoso, anular, descamativo, fotossensível e atinge, sobretudo, a face e o couro cabeludo. A SLN pode também cursar com alterações da função hepática, habitualmente com colestase, e com alterações hematológicas, como anemia, a trombocitopenia e a neutropenia<sup>21</sup>.

Alterações cardíacas são as principais manifestações, caracterizando-se geralmente por bloqueio cardíaco grave, ou seja, bloqueio atrioventricular total ou de 3º grau, embora bloqueios de 1º e 2º graus tenham sido também relatados. Deve-se ressaltar que a bradicardia clinicamente manifestada no feto do caso só aparecerá na presença dos bloqueios de 2º e 3º graus<sup>20</sup>. A lesão do sistema de condução parece ocorrer no coração originalmente normal, entre a 18ª e a 24ª semanas. Coincidentemente, é justamente neste período que ocorre elevação da passagem transplacentária da IgG materna para o feto, o que reforça o mecanismo fisiopatogênico dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La<sup>20</sup>.

A presença de anticorpos anti-SSA/Ro justifica a presença de bloqueio atrioventricular, os anticorpos ultrapassam a barreira placentária, causando inflamação do tecido de condução e uma miosite difusa levando a uma provável fibrose do nodo atrioventricular<sup>22</sup>.

Este componente da síndrome do lúpus neonatal geralmente é diagnosticado previamente ao nascimento, como ilustrado

no caso 3. Crianças com bloqueio cardiogênico necessitam, geralmente, usar marcapasso até que os ritmos cardíacos não causem nenhuma lesão ao paciente. Algumas fontes literárias relatam que o uso de corticóides que ultrapassam a barreira placentária (p. ex: betametazona), podem evitar a evolução para bloqueio cardíaco congênito total<sup>12,15</sup>.

O caso 4 ilustrou a evolução de LES diagnosticado pela primeira vez no intercurso gestacional, com grave comprometimento renal e sistêmico, sendo a evolução materna e fetal totalmente insatisfatória com óbito dos fetos e da mãe. Os resultados de exames realizados pela paciente estão apresentados na tabela 1. Esta paciente desenvolveu LES no primeiro trimestre de gestação, apresentando prognóstico ruim pela doença ainda estar em plena atividade. Como não havia envolvimento de anticorpos responsáveis pelo desenvolvimento de SAAF ou síndrome do lúpus neonatal os fetos não apresentaram quaisquer alterações, entretanto foram a óbito devido à interrupção prematura da gravidez por indicação de piora clínica materna (edema agudo de pulmão grave). Porém, a doença estando em atividade e os anticorpos agredindo diversos órgãos, associada às alterações provenientes da gestação, o organismo da paciente não suportou a sobrecarga (gestação gemelar, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, reoperação e insuficiência múltipla de órgãos e sistemas), evoluindo para óbito.

A taxa de mortalidade materna com o LES em atividade é de 2,3%, havendo risco aumentado de parto pré-termo e ruptura prematura das membranas, sendo indicado para pacientes que engravidaram com a doença em atividade, com maior frequência, a cesariana. A presença de doença renal ativa durante a gestação é de péssimo prognóstico, havendo aumento das taxas de perda fetal e nascimentos pré-termo<sup>23</sup>.

## CONCLUSÃO

O presente estudo apresentou quatro situações clínicas do LES distintas durante o período gestacional e resumidamente as evoluções perinatais encontram-se na tabela 2.

Dos quatro casos apresentados apenas um não demonstrou grandes complicações perinatais (Caso 1), tendo os três outros algum agravante fetal ou neonatal. Deve-se observar que mesmo as pacientes recebendo tratamento adequado e acompanhamento pré-natal satisfatório, a evolução do LES e gestação não apresentam bons resultados perinatais, concordante com dados disponíveis na literatura<sup>21</sup>.

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente e nem todas as pacientes necessitam de esteróides. É preciso considerar cuidadosamente os objetivos de cada terapia, bem como o potencial de risco e benefício de cada caso. O objetivo consiste em manter as funções dos órgãos e evitar a ocorrência de lesão orgânica permanente. Devem-se alertar as pacientes para evitar possíveis fatores que possam desencadear atividade da doença como o uso de estrógenos e exposição solar (estimular o uso de

Tabela 2 – Evoluções perinatais dos casos

Casos	Achado Pré-Natal	Idade Gestacional na Resolução	Peso (g)	Estatura (cm)	Apgar 1º/5º min	Complicação Perinatal
1	LES Pré-eclâmpsia Grave Síndrome nefrótica	32 sem	1495	39	7/9	Prematuridade
2	Reagudização do LES	35 sem e 6 dias	2130	42	8/9	Prematuridade Pneumonia neonatal Internação em UTI neonatal
3	LES com síndrome do lúpus neonatal	37 sem e 6 dias	3100	47	8/9	BAV total feto
4	LES grave Síndrome nefrótica	26 sem e 3 dias	675 ambos	-	-	Óbito fetal de ambos

protetor solar), administrar dieta balanceada rica em cálcio, estimular a atividade física para melhorar o condicionamento físico e prevenir a doença coronariana, reduzindo os fatores de risco como, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia<sup>2,3</sup>. Desse modo o binômio LES e gravidez devem ser conduzidos como gestação de alto risco, devendo sempre ser indicado acompanhamento rigoroso com equipe multidisciplinar, sendo as pacientes esclarecidas dos riscos materno-fetais. Também deve haver por parte da equipe, o esclarecimento que estas pacientes correm menos riscos de complicações quando a doença se encontra inativa de três a seis meses prévia da gravidez<sup>10</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine* 2004;71(3):178-82.
- Sato EI. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Borges DS, Rothschild HA, editors. *Atualização terapêutica 2003: manual prático de diagnóstico e tratamento*. 21ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003.
- Schur PH. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Goldman L, Bennett JC, editors. *Tratado de Medicina Interna* 2001. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3207-11.
- Merkel PA. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Andreoli TE, editor. *Cecil's Medicina interna básica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, et al. Lúpus eritematoso sistêmico e gestação. *Femina* 2005;33(6):451-63.
- Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):31-54.
- Ross G, Sammaritano L, Nass R, et al. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(4):397-402.
- Borba Neto EF, Bonfá ESDO. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Yoshinari NH, Bonfá ESDO, editores. *Reumatologia para o clínico*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2000.
- Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002;41(6):643-50.
- Rivas-Lopez R, Buitron Garcia-Figueroa R, Romero-Cabello R. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:400-8.
- Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):359-79.
- Cruz BA. Atualização em lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípide e gravidez. *Rev Bras Reumatol* 2005;45(3):169-73.
- Castañeda Ospina SA, Cardona Maya WD, Bueno Sánchez JC, et al. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome and alloimmunity: a case report. *Sao Paulo Med J* 2003;121(6):248-50.
- Costa OL, Brandão C, Silva MMR, et al. Anticorpos antifosfolípidos em mulheres com antecedentes de perdas gestacionais: estudo caso-controle. *Rev Bras Reumatol* 2005;45(3):119-23.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40.
- Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology* 2000;39(9):1014-19.
- Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2002;42(6):362-70.
- Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, et al. Síndrome do lúpus neonatal. *Rev Bras Reumatol* 2005;45(3):153-60.
- Coelho R, Ferreira M, Ferreira M, et al. Neonatal lupus erythematosus. *Acta Med Port* 2007;20(3):229-32.
- Meyer O. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. What's new? *Ann Med Intern* 2002;153(8):520-9.
- Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):129-34.

# Síndrome hipereosinofílica idiopática. Relato de caso e revisão de literatura\*

## *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Case report and literature review*

Ivo Ronchi Júnior<sup>1</sup>, Cecília Neves Vasconcelos Krebs<sup>2</sup>, Joelma Pietrovicz<sup>3</sup>, Vanessa Baldissera Nocera<sup>3</sup>, Lucas Eduardo Pedri<sup>4</sup>, Marcelo Morikuni Fouani<sup>4</sup>, Gabriel Lima Lopes<sup>4</sup>, Wesley Mychael Loidi de Santana<sup>5</sup>, Christiane Akiyoshi<sup>5</sup>, Cristiane Henriques<sup>5</sup>

\*Recebido do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), Curitiba, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome hipereosinofílica idiopática (SHI) é uma desordem mieloproliferativa rara, marcada pela contínua superprodução de eosinófilos, ocasionando lesões em órgãos específicos, incluindo o coração. O diagnóstico é definido pela combinação de eosinofilia prolongada inexplicada e evidência de envolvimento sistêmico. O objetivo deste estudo foi discutir um caso típico desta doença, enfatizando seus aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos com o intuito de divulgar e ressaltar a importância da investigação de eosinofilia persistente sem causa aparente.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 54 anos, com sintomas neurológicos agudos, associados à eosinofilia há mais de seis meses e cardiomiopatia por infiltração eosinofílica. Após o diagnóstico de SHI foi instituído tratamento com corticoides, com boa resposta.

**CONCLUSÃO:** É importante alertar a população médica para a necessidade da investigação de eosinofilia persistentes. Tratando-se de SHI, o diagnóstico e a terapêutica

precoce melhoram a sobrevida, qualidade de vida ou até mesmo podem promover remissão desta doença rara.

**Descritores:** Distúrbio mieloproliferativo, ecocardiografia, eosinofilia, síndrome hipereosinofílica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHS) is a rare mieloproliferative disorder, marked by a sustained overproduction of eosinophils and damage to specific organs, including the heart. The syndrome is defined by the combination of unexplained prolonged eosinophilia and evidence of organ involvement. The objective of this study was to discuss a typical case of IHS, emphasizing its clinical, evolutives and therapeutical aspects and focusing the importance of exclude this disease in patients with persistent eosinophilias without a clear cause.

**CASE REPORT:** Male patient, 54 years old, with acute neurological symptoms, persistent eosinophilia for more than six months and cardiomyopathy secondary to eosinophilic infiltration. After the diagnosis of IHS, he was treated with corticosteroids, with a good response.

**CONCLUSION:** It's important to alert the medical population about the evaluation of the causes of persistent eosinophilias. In the case of IHS, the early diagnosis and treatment improves the survival, quality of life or in some cases it can promote remission of this rare disease.

**Keywords:** echocardiogram, eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, myeloproliferative variant, syndrome.

### INTRODUÇÃO

A síndrome hipereosinofílica idiopática (SHI) é uma desordem mieloproliferativa rara, marcada pela contínua superprodução de eosinófilos. Caracteriza-se por lesões em múltiplos órgãos, como consequência da infiltração eosinofílica e por elevada eosinofilia absoluta no sangue periférico<sup>1-4</sup>.

Várias doenças têm sido associadas à eosinofilia. As mais

1. Médico Chefe do Serviço de Hematologia do HUEC; Chefe da Disciplina de Hematologia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia. Curitiba, PR, Brasil
2. Médica do Serviço de Hematologia e Clínica Médica do HUEC. Curitiba, PR, Brasil
3. Médicas do Serviço de Hematologia do HUEC. Curitiba, PR, Brasil
4. Acadêmicos de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil
5. Residentes de Hematologia do HUEC. Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 13 de agosto de 2009

Aceito para publicação em 07 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

Dra. Vanessa B. Nocera

Rua Gastão Câmara, 242 – Bigorrihlo

80730-300, Curitiba, PR.

Fone: (41) 3024-7070

E-mail: vanessa\_baldissera@hotmail.com

facilmente reconhecidas são as parasitárias e alérgicas, mas em alguns pacientes têm sido descritas outras formas mais raras de eosinofilia, como por exemplo, a SHI, que tem causa desconhecida e geralmente é diagnóstico de exclusão. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso típico desta entidade, enfatizando seus aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos, bem como divulgar e ressaltar a importância da investigação de eosinofilias persistentes sem causa aparente.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 54 anos, com quadro de alteração neurológica aguda. Relatou dispnéia e astenia de início súbito há duas semanas. Há uma semana com visão turva evoluindo com confusão mental e déficit motor no dimídio direito. A esposa relata deterioração gradativa e progressiva de seu estado geral, tornando-se incapaz de realizar atividades da vida diária sem auxílio. História prévia de acidente vascular encefálico (AVE) há seis meses, associado à eosinofilia. Negava etilismo e tabagismo. Ao exame físico encontrava-se confuso, com lentificação do pensamento, desorientação temporoespacial, taquipneico, normocorado e afebril; eritema macular no tórax, abdômen e membros inferiores; campos pleuropulmonares com sibilos difusos; esplenomegalia; paresia espástica no membro superior direito; força muscular grau IV(-); clônus inesgotável nos pés; sinal de Babinski à direita; fundoscopia normal.

Hemograma com 44.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>, sendo 35.920 eosinófilos (81%); volume globular (VG) 28% e plaquetas 116.000/mm<sup>3</sup>. Já havia alterações semelhantes, com eosinofilia absoluta, no hemograma da internação anterior, quando o paciente apresentou quadro de AVE. Esfregaço do sangue periférico e medula óssea (MO) evidenciaram eosinófilos com anormalidades morfológicas características: hipersegmentação nuclear, redução do tamanho e número de grânulos e vacuolização citoplasmática (Figura 1). Dosagem de IgE sérica normal. Exame parasitológico de fezes negativo (5 amostras). Cariótipo de medula óssea normal. Tomografia de crânio: lesão hipodensa no lobo frontal à esquerda bem delimitada, sugestiva de isquemia antiga. Ecodoppler de carótidas e vertebrais: ateromatose difusa sem estenose significativa. Ecografia abdominal: esplenomegalia (13,6 cm). Eletrocardiograma: normal. Ecocardiografia: preenchimento apical no ventrículo esquerdo, compatível com cardiomiopatia secundária à infiltração eosinofílica (Figura 2). Biópsia endomiocárdica: presença de células inflamatórias e fibrinas. Biópsia de pele: discreta quantidade de linfócitos perivasculares com presença de poucos mastócitos na derme.

Foi tratado com pulsoterapia de corticoide, seguido de prednisona (1 mg/kg/dia) por 7 dias e depois mantida a dose de 20 mg de prednisona/dia, além de 300 mg

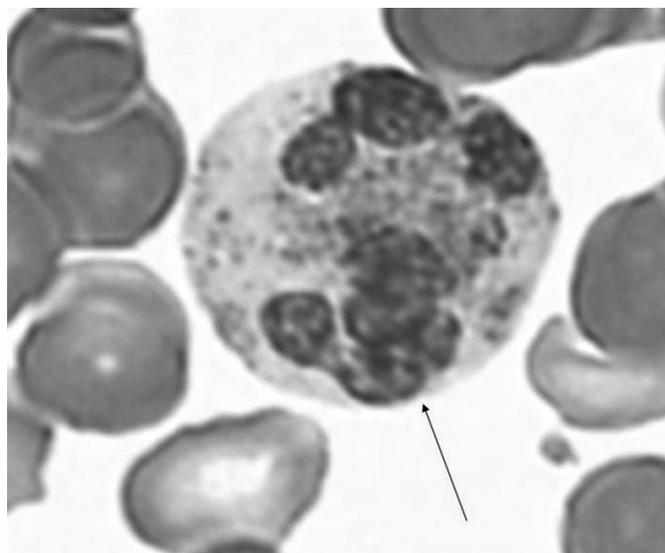


Figura 1 - Eosinófilo hipersegmentado, em sangue periférico, com aspecto de degranulação (seta).

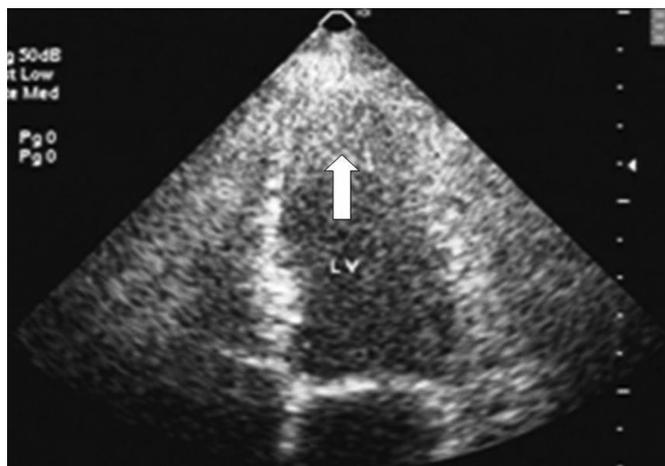


Figura 2 - Ecocardiografia mostrando preenchimento apical em ventrículo esquerdo (seta).

de ácido acetilsalicílico/dia. O tratamento promoveu supressão da hipereosinofilia (Tabela 1) e melhora clínica e laboratorial.

## DISCUSSÃO

A síndrome hipereosinofílica idiopática é uma doença caracterizada por eosinofilia persistente idiopática, associada à infiltração eosinofílica dos tecidos<sup>5,6</sup>. Foi primeiramente descrita em 1968, quando Hardy e Anderson propuseram o termo ao descrever pacientes com eosinofilia prolongada de causa desconhecida<sup>7</sup>. Pouco se conhece sobre sua distribuição geográfica ou influência de fatores ambientais. Embora não tenha uma população bem definida, o maior estudo foi do *National Institutes of Health*, no qual 90% dos pacientes eram homens<sup>8</sup>. A razão pela qual essa doença atinge mais o sexo masculino em relação ao feminino (relação de 9:1)

Tabela 1 – Evolução dos hemogramas após o início de terapia específica

	16/04/2004*	22/08/2004	30/08/2004
VG (%)	28	32	33
Leucócitos (cels. /mm <sup>3</sup> )	44.900	32.000	8.300
Neutrófilos (%)	12	26	34
Linfócitos/Monócitos (%)	2/4	1/0	8/6
Eosinófilos (%)	81% (35.920)	63%	52%
Basófilos (%)	0	0	0
CMA (%)	2	0	0
Plaquetas (plaq/mm <sup>3</sup> )	116.000	118.000	184.000

VG = volume globular; CMA = células mononucleares atípicas

\*Exame realizado em internação prévia.

são desconhecidas<sup>6,9,10</sup>. Poucos casos têm sido descritos em crianças, sendo mais frequente entre 20 e 50 anos de idade<sup>6</sup>. Chusid e col. apresentaram os critérios diagnósticos para a SHI que são utilizados até hoje: (1) contagem absoluta de eosinófilos superior a 1500/mm<sup>3</sup> em sangue periférico por mais de seis meses; (2) ausência de outras etiologias aparentes para eosinofilia; (3) sinais e sintomas de envolvimento de múltiplos órgãos<sup>11</sup>. Para diagnóstico é necessária a presença dos três critérios. Pacientes com eosinofilia persistente sem evidência de lesão orgânica não podem receber o diagnóstico de SHI, mas devem ser reavaliados regularmente e geralmente não necessitam de tratamento<sup>8</sup>.

A base fisiopatológica da SHI é a desregulação no processo de produção dos eosinófilos, mecanismo ainda de causa desconhecida. Entretanto, alguns têm sido propostos: aumento da síntese de fatores que estimulam a produção de eosinófilos, secundário às anormalidades das células T clonais; atividade aumentada ou prolongada das próprias citocinas eosinofiloipéticas; defeitos na transmissão dos sinais dos receptores ou na regulação supressiva fisiológica da eosinofiloipese<sup>1,6,8,9</sup>.

Estudos de biologia molecular e celular claramente têm indicado que muitos pacientes que preenchem os critérios da SHI podem agora ser classificados em duas variantes da doença: mieloproliferativa ou linfoproliferativa<sup>12</sup>. No subgrupo mieloproliferativo, acredita-se que a eosinofilia é induzida por alterações genéticas, que levam à expansão clonal das células da linhagem mieloide (inclusive a linha dos eosinófilos). Fazem parte desse subgrupo, os pacientes com fusão gênica FIP1L1–PDGFRA e outras mutações raras, e aqueles com sinais clínicos e biológicos de desordem mieloproliferativa sem defeito genético identificado (hepatoesplenomegalia, citopenia). A variante linfoproliferativa é definida pela demonstração de clones anormais de células T, que desencadeiam a superprodução dos fatores que estimulam a produção de eosinófilos (principalmente IL-5). Estes dois subgrupos têm importantes consequências na classificação, diagnóstico e, sobretudo, nas estratégias e agentes terapêuticos<sup>13</sup>.

Clinicamente, é uma doença heterogênea com manifesta-

ções variadas<sup>12</sup>. Pode se apresentar com complicações cardíacas ou neurológicas súbitas. A eosinofilia pode ser detectada de forma incidental em 12% dos pacientes. Os sinais e sintomas podem ser inespecíficos, sendo os mais comuns: fadiga, perda de peso, anorexia, tosse, dispnéia, mialgia, angioedema, eritema, febre, dor epigástrica, confusão mental, sudorese noturna e lesão retiniana<sup>6,9</sup>.

A lesão orgânica é o resultado direto do acúmulo de eosinófilos nos tecidos, com liberação local do conteúdo tóxico dos seus grânulos, incluindo proteínas catiônicas, radicais livres de oxigênio, citocinas pró-inflamatórias e mediadores derivados do ácido araquidônico. Sua gravidade não parece ter relação direta com a eosinofilia no sangue periférico, mas com o número de eosinófilos em degranulação nos tecidos. Virtualmente todos os tecidos podem estar envolvidos (Tabela 2), porém acomete mais comumente pele, coração e sistema nervoso (central ou periférico). Mais de 50% dos pacientes apresentam complicações clínicas nestes locais<sup>10,12</sup>.

Tabela 2 – Frequência de envolvimento orgânico na síndrome hipereosinofílica idiopática<sup>10</sup>

Envolvimento de órgãos ou sistemas	% de pacientes
Hematológico	100
Cardiovascular	58
Cutâneo	56
Neurológico	54
Pulmonar	49
Esplênico	43
Hepático	30
Ocular	23
Gastrointestinal	23

A manifestação hematológica determinante é a eosinofilia persistente. Geralmente, a contagem total de leucócitos varia entre 20.000 e 30.000/mm<sup>3</sup> com eosinofilia periférica variando de 30% a 70%<sup>5</sup>. Leucocitose significativa (> 90.000/mm<sup>3</sup>) esta associada à pior prognóstico<sup>1</sup>. Anemia, trombocitopenia e trombocitose foram encontradas em alguns estudos. Neutrofilia e basofilia também podem estar

presentes<sup>6</sup>. A biópsia de medula óssea demonstra aumento no número de eosinófilos (30%-60%), no entanto, aumento de mieloblastos não é observado. Os eosinófilos podem exibir anormalidades morfológicas, incluindo núcleo em rosca, diminuição no número de grânulos, vacuolização citoplasmática, hipersegmentação nuclear e grânulos gigantes e pleomórficos<sup>14</sup>. Pacientes com esplenomegalia podem desenvolver hiperesplenismo contribuindo para a trombocitopenia e anemia<sup>1,14</sup>.

A lesão cardíaca é a maior causa de morbimortalidade, ocorre em 58% dos pacientes e envolve três estágios<sup>1,10</sup>. O estágio inicial consiste na lesão endocárdica e infiltração do miocárdio por eosinófilos e linfócitos, culminando com necrose aguda. Não existem achados clínicos característicos nesta fase, sendo necessária biópsia endomiocárdica para confirmação de necrose miocárdica<sup>1,6</sup>. O segundo estágio envolve a formação de trombos por todo o endocárdio causando lesão endotelial e hipercoagulabilidade, aumentando o risco de embolia<sup>6,9</sup>. Por fim, na fase fibrótica, há organização do trombo e fibrose endomiocárdica podendo haver insuficiência tricúspide e/ou mitral e cardiomiopatia restritiva<sup>1,6,9,12</sup>. Manifestações comuns desta fase são: dispnéia, dor torácica, sinais de insuficiência cardíaca direita ou esquerda, sopro de insuficiência mitral, cardiomegalia e onda T invertida. A ecocardiografia pode mostrar trombo intracardíaco, evidência de trombose (espessamento apical ventricular ou valvular e aumento na intensidade ecográfica nas áreas de fibrose) e a biópsia mostram intensa fibrose<sup>1</sup>.

As complicações neurológicas podem ser de três tipos: isquemia por tromboembolismo, encefalopatia e neuropatia periférica. O tromboembolismo cerebral pode surgir de trombo intracardíaco e se manifestar como um acidente isquêmico encefálico. Estes episódios podem surgir mesmo antes de aparecer lesão cardíaca na ecocardiografia. As neuropatias periféricas apresentam-se comumente como polineuropatia sensitiva pura ou sensorio-motora simétrica ou assimétrica, mononeurite múltipla ou ainda na forma de miopatias inflamatórias<sup>1,9,15</sup>.

O angioedema e as lesões urticariformes ou eritematosas, pápulas pruriginosas e nódulos são as lesões dermatológicas mais frequentes<sup>9</sup>. A presença e as características das lesões dermatológicas dão informações prognósticas. Pacientes com angioedema e urticária geralmente têm um curso benigno, sem alterações cardíacas ou neurológicas, sem necessidade de terapia sistêmica e, quando indicado tratamento, há boa resposta à prednisona<sup>1</sup>. Em pacientes com lesões papulares ou nodulares, a biópsia de pele geralmente mostra um infiltrado celular misto, sem presença de vasculite. Pode ser encontrado infiltrado perivascular com eosinófilos e infiltrado perivascular de células mononucleares e neutrófilos<sup>16,17</sup>.

O sintoma pulmonar mais prevalente é a tosse seca persistente e crônica, que juntamente com a dispnéia está presente em 40% dos pacientes<sup>10</sup>. A maioria apresenta radiografia de tórax normal, mas em 14% a 28% dos casos pode-se observar infiltrado difuso ou focal. Embora o broncoespasmo possa ser notado, a asma não é um achado comum<sup>1,5</sup>. Pode existir também envolvimento hepático, gastrointestinal, renal e/ou articular. Além disso, manifestações como turvação visual, fenômeno de Raynaud e necrose digital podem ocorrer<sup>10</sup>.

O diagnóstico diferencial envolve várias doenças associadas com eosinofilia, as quais devem ser afastadas antes do diagnóstico de SHI ser confirmado (Quadro 1)<sup>6,17,18</sup>. Nos países desenvolvidos, as etiologias mais frequentes são as doenças alérgicas e, no mundo, de uma forma global, as infecções parasitárias<sup>10</sup>. Síndromes restritas aos órgãos específicos, como pneumonia eosinofílica ou gastroenterite eosinofílica, em geral não mostram acometimento de múltiplos órgãos<sup>19</sup>. A leucemia eosinofílica apresenta grande número de eosinófilos imaturos no sangue periférico ou medula óssea e contagem relativa de blastos superior a 10%, além de anemia intensa, trombocitopenia e suscetibilidade às infecções. Na SHI há uma acentuada hiperplasia do componente eosinofílico observada na biópsia de medula óssea, o que auxilia muito no diagnóstico diferencial<sup>14</sup>. A síndrome de

Quadro 1 – Causas reativas de eosinofilia<sup>6,17,18</sup>

Doenças alérgicas – asma, rinite, reações a fármacos, aspergilose broncopulmonar, gastroenterite alérgica.	Doenças gastrointestinais – gastroenterite eosinofílica, doença celíaca.
Doenças do tecido conjuntivo – síndrome de Churg-Strauss, granulomatose de Wegner, artrite reumatoide, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e fascite/miosite eosinofílica.	Doenças pulmonares – bronquiectasia, fibrose cística, síndrome de Löeffler, granuloma eosinofílico do pulmão.
Doenças cardíacas – fibrose endocárdica tropical, fibrose endomiocárdica eosinofílica ou miocardite.	Doenças dermatológicas – dermatite atópica, urticária, eczema, pênfigo, dermatite herpetiforme, angioedema episódico com eosinofilia (síndrome de Gleich).
Doenças do sistema imune – síndrome de Wiskott-Aldrich.	Malignidades – linfoma Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos (rim, pulmão, mama, vascular, ginecológico), hiperplasia angiolífoide com eosinofilia.
Infecções – parasitária (estrongiloidíase, ancilostomose, filariose, toxoplasmose, esquistossomose), bacteriana/ micobacteriana, fúngica (coccidioidomicose, criptococose) e viral (HIV, herpes simples, HTLV-2).	Outros – terapia com IL-2, ingestão de L-triptofano, rejeição a transplante renal.
Anormalidades metabólicas – insuficiência adrenal.	

Churg-Strauss é a principal vasculite associada à eosinofilia, sendo a asma e vasculite achados característicos<sup>1,15</sup>.

Além das causas descritas, devem-se destacar as intoxicações, principalmente as envolvidas com o L-triptofano<sup>15</sup>. A dose causadora de intoxicação pode variar amplamente, de 500 a 12.000 mg/dia, promovendo uma situação conhecida como síndrome de eosinofilia-mialgia, mas com melhor prognóstico que o da SHI, desde que instituído tratamento adequado e a suspensão do fármaco desencadeante, já que pode haver evolução para insuficiência respiratória aguda e morte<sup>20</sup>.

É necessário acompanhamento rigoroso e por longo período visto que casos descritos na literatura inicialmente diagnosticados como síndromes hipereosinofílicas, anos mais tarde revelaram-se como sarcoma granulocítico, linfoma de Hodgkin ou leucemia mieloide aguda, à semelhança do que acontece na transformação blástica de uma leucemia crônica<sup>10</sup>.

O objetivo principal da terapêutica da SHI é o controle do número de eosinófilos, para prevenir a progressão da lesão orgânica<sup>10</sup>. A principal modalidade terapêutica continua sendo a corticoterapia, com boa resposta na maioria dos pacientes (Quadro 2)<sup>9,13</sup>.

Quadro 2 – Opções de tratamento para síndrome hipereosinofílica<sup>13</sup>

Corticosteroides	Primeira linha para pacientes FIP1L1-PDGFRΑ negativo
Inibidores da tirosina-quinase (Imatinib)	Primeira linha para pacientes FIP1L1-PDGFRΑ positivo
Hidroxiureia	Segunda linha
Interferon-alfa	Segunda linha
Mepolizumab	Segunda linha para pacientes FIP1L1-PDGFRΑ negativo
Transplante de medula óssea	Doença refratária

As descobertas recentes sobre a fisiopatologia da doença permitiram maior direcionamento dos agentes terapêuticos. No subgrupo mieloproliferativo tem-se usado os inibidores da tirosina-quinase, com destaque para o imatinibe. Na forma linfoproliferativa, o uso do anticorpo monoclonal anti-IL-5, mepolizumab, pode ser considerado<sup>13</sup>.

O consenso atual é tratar os pacientes com “SHI verdadeira”, isto é, com a mutação FIP1L1-PDGFRΑ, independente da identificação de lesão tissular mediada por eosinófilos. Tratam-se também os pacientes com outras mutações e/ou translocações, e os pacientes sem FIP1L1-PDGFRΑ, mas com sinais clínicos e biológicos de desordem mieloproliferativa. Em todos esses casos o fármaco de escolha é o imatinibe (100 mg/dia), observando-se rápida remissão clínica, hematológica e molecular. Caso haja recorrência molecular ou clínica, a dose pode ser aumentada para 400 mg/dia. Outros inibidores, como o sorafenib, nilotinib e dasatinib

têm demonstrado atividade em estudos *in vitro*, mas ainda não confirmados em humanos<sup>13,21</sup>. Nos pacientes sem a variante mieloproliferativa, a indicação principal para o tratamento continua sendo a identificação da lesão tissular, sendo que estes pacientes podem ser somente acompanhados com exames periódicos, independente da contagem de eosinófilos<sup>13</sup>.

Na variante linfoproliferativa, os corticoides continuam sendo os fármacos de primeira escolha (prednisona – 1 mg/kg/dia), com indicação no tratamento das lesões em órgãos-alvo e redução da contagem de eosinófilos<sup>6</sup>. A boa resposta à dose citada é sinal de um melhor prognóstico<sup>10</sup>. Com a resolução da eosinofilia as doses são lentamente diminuídas até que a contagem de eosinófilos se mantenha estável. O anticorpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab, vem surgindo como uma escolha alternativa, pois sua ação é focada nos eosinófilos que expressam a IL-5. A eficácia desse fármaco foi recentemente confirmada num estudo, no qual foi usado mepolizumab (750 mg/mês) em 85 pacientes FIP1L1-PDGFRΑ negativo, que usavam altas doses de prednisona (20-60 mg/dia) para controle da doença, sendo que em 84% dos pacientes conseguiu-se diminuir a sua dose diária para menos que 10 mg/dia em oito semanas<sup>22</sup>.

Infliximab (inibidor do fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) demonstrou boa resposta em SHI com extenso acometimento cutâneo (eritroderma esfoliativo)<sup>13</sup>. Outro fármaco que está sendo testado é o ácido trans-retinóico. Sua eficácia vem sendo comprovada em células da medula óssea derivadas da SHI clonal e mostrou-se capaz de inibir a formação de colônias eosinofílicas, além de atuar como um potente indutor de apoptose da linhagem celular EOL-1<sup>21</sup>.

Na ausência de resposta, considera-se terapia citotóxica. A hidroxiuréia é um quimioterápico efetivo, utilizado como primeira linha na SHI; alguns benefícios têm sido relatados com agentes de segunda linha como a vincristina, clorambucil, ciclofosfamida e etoposide<sup>6,9</sup>. O interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) pode induzir resposta hematológica nos pacientes resistentes a outras terapias<sup>6</sup>. Alguns advogam seu uso, isolado ou associado ao corticóide, como terapia inicial<sup>6,9</sup>. Para pacientes em que o tratamento de primeira linha com corticosteróides, hidroxiuréia e interferon- $\alpha$  falhou, a opção no tratamento de segunda linha é arbitrária e quaisquer dos agentes descritos podem ser úteis, inclusive o uso da imunoglobulina humana. Em pacientes refratários à terapia com fármacos, o transplante de medula óssea alogênico mieloablativo ou não mieloablativo tem sido usado com sucesso e pode ser considerado no tratamento, podendo promover a erradicação da anormalidade genética<sup>9,21</sup>.

No caso de complicações cardíacas e/ou tromboembólicas decorrentes da doença, podem estar indicadas a anticoagulação e a cirurgia cardíaca<sup>10</sup>. Deve-se ainda mensurar o nível de troponina sérica a cada 3-6 meses e realizar um ecocardiograma a cada 6-12 meses<sup>21</sup>.

A mortalidade passou de 80% em cinco anos para 42% em 15 anos devido à instituição do tratamento. O prognóstico também tem melhorado drasticamente. Uma sobrevida de 12% em três anos (sobrevida média de nove meses) na série inicial de Chusid e col.<sup>11</sup> passou para 70% em 10 anos na série de Fauci de 1982. Os fatores de pior prognóstico foram: pouca ou nenhuma resposta ao corticóide, cardiopatia, sexo masculino e intensidade da eosinofilia<sup>6</sup>.

O diagnóstico de SHI neste paciente foi baseado na presença dos três critérios diagnósticos de Chusid e col.<sup>11</sup>. Houve acometimento cardíaco e cutâneo com ambas as biópsias demonstrando infiltrado inflamatório misto, característico dessa doença. A ecocardiografia evidenciou preenchimento apical esquerdo, compatível com fibrose mural e trombos intracardíacos.

Houve boa resposta inicial ao tratamento com corticóide, mas perdeu-se o contato com o paciente no seguimento.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, é importante alertar a população médica para a necessidade da investigação de eosinofilias persistentes. Tratando-se de SHI, o diagnóstico e tratamento precoce melhoram a sobrevida, a qualidade de vida ou até mesmo podem promover a remissão dessa doença.

## REFERÊNCIAS

1. Glenn JB, Peter FW. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83(1):2759-79 .
2. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996;95(1):2-9.
3. Malbrain ML, Van den Bergh H, Zachée P. Further evidence for the clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete haematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality. *Br J Haematol* 1996;92(1):176-83.
4. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997;11(3):129-45.
5. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(13):1201-14.
6. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3<sup>rd</sup>, et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103(8):2879-91.
7. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68(6):1220-9.
8. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121(2):203-23.
9. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(1):75-83.
10. Santos A, Loureiro C, Chieira C. Síndrome hipereosinofílica idiopática: Um caso clínico. *Rev Port Imunoalergol* 2008;16(1):93-105.
11. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54(1):1-27.
12. Roufousse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59(7):673-89.
13. Kahn JE, Blétry O, Guillemin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):863-82.
14. Figuera RA, Souza TM, Kommers G, et al. Síndrome hipereosinofílica idiopática associada à doença eosinofílica disseminada em um cão. *Ciência Rural* 2004;34:939-942.
15. Scola RH, Trentin AP, Fabiani G, et al. Peripheral neuropathy and myositis in idiopathic hypereosinophilic syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(1):150-3.
16. Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996;132(5):583-5.
17. Offidani A, Bernardini ML, Simonetti O, et al. Hypereosinophilic dermatosis: skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Br J Dermatol* 2000;143(3):675-7.
18. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, CEL and the hypereosinophilic syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, (editors). *Hematology – basic principles and practice*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 763-80.
19. Olabuena C, Machado A, Silva AO, et al. Pneumonia eosinofílica aguda num doente com infecção crônica pelo vírus da hepatite C *Med Int* 2003;10(1):49-53.
20. Grangeia Tde A, Schweller M, Paschoal IA, et al. Acute respiratory failure as a manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan intake. *J Bras Pneumol* 2007;33(6):747-51.
21. Peros-Golubicic T, Smojver-Jezek S. Hypereosinophilic syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(5):422-7.
22. Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358(12):1215-28.

# Plasmocitoma solitário ósseo. Relato de caso\*

## *Solitary bone plasmocitoma. Case report*

Iane Cardoso<sup>1</sup>, Priscilla Secioso<sup>2</sup>, Mauro Moreira<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital do Andaraí, Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Plasmocitoma é um tumor maligno, originado da proliferação irreversível e autônoma dos plasmócitos, podendo se apresentar como massa circunscrita ou infiltração difusa. O plasmocitoma ósseo solitário é raro. Embora a idade dos pacientes seja variável, é incomum antes dos 30 anos. Tem predomínio no sexo masculino em proporção 3:1 e sua principal localização é a coluna vertebral. No plasmocitoma solitário, a eletroforese de proteínas séricas, o mielograma e as análises laboratoriais e radiológicas não apresentam evidências de doença sistêmica. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de plasmocitoma solitário ósseo, localizado no osso esterno, enfocando aspectos essenciais na sua caracterização.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 45 anos, encaminhado ao Serviço de Cirurgia Torácica devido ao surgimento de massa na região do manúbrio esternal, associado à dor local. Realizou tomografia computadorizada (TC) do tórax que mostrou extensa lesão lítica no osso esterno. A avaliação laboratorial incluindo hemograma, eletrólitos, eletroforese de proteínas séricas, análise quantitativa de imunoglobulinas séricas estavam todos dentro da normalidade. A pesquisa de proteína de Bence Jones foi negativa e a avaliação radiológica do crânio e ossos longos e a cintilografia óssea não mostrava ou-

tras lesões líticas. A biópsia de medula óssea foi normal. O paciente foi submetido à biópsia incisional da lesão que confirmou o diagnóstico de plasmocitoma solitário ósseo. **CONCLUSÃO:** Plasmocitoma solitário apesar de raro deve ser lembrado como diagnóstico diferencial de outras afecções para que o tratamento correto seja instituído, objetivando controle precoce da doença e melhor sobrevida.

**Descritores:** esterno, Plasmocitoma, plasmocitoma ósseo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Plasmacytoma is a malignant tumor originated of irreversible and independent proliferation of plasma cells. It's able to present itself as a circumscribed mass or diffuse infiltration. Solitary bone plasmacytoma is a rare tumor. Although the age of the patients is changeable, it is uncommon before the 30 years. It has predominance in men in ratio 3:1 and the main localization is the vertebral column. In solitary plasmacytoma, the serum protein electrophoresis, the bone marrow biopsy, as well as the laboratorial and radiological analyses and bone scintigraphy do not show evidences of systemic disease. The objective of this study is to report the case of a solitary bone plasmacytoma located in sternum, focusing essential aspects in the characterization of this entity.

**CASE REPORT:** A male patient, 45-year-old, directed to the Thoracic Surgery Service due to the sprouting of a mass in sternum associated to local pain. In the Thoracic Computadorized Tomography (CT) Scan was noticed extensive litic injury in sternum. The laboratorial evaluation including hemogram, electrolytes, serum protein electrophoresis, serum quantitative immunoglobulin's analysis were normal. The Bence Jones protein was negative and the radiological evaluation of the skull and long bones did not show other litic injuries. The bone marrow biopsy was normal. The patient was submitted to a biopsy that ensuring the diagnosis of solitary bone plasmacytoma.

**CONCLUSION:** Although solitary is a rare disease it should be remembered for differential diagnosis, objectifying a correct treatment and a better control of the disease.

**Keywords:** plasmacytoma, solitary plasmacytoma, sternum.

1. Residente de Oncologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Residente de Oncologia do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Médico do Serviço de Hematologia (HGA) do Hospital do Andaraí. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 15 de junho de 2009

Aceito para publicação em 18 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

Dra. Iane Cardoso

Rua Assunção, 450/228 - Botafogo

22251-030 Rio de Janeiro, RJ.

Fone: (21) 2266-5428

E-mail: ianecardoso@ig.com.br

## INTRODUÇÃO

A neoplasia de células plasmocitárias pode se apresentar como uma lesão isolada (plasmocitoma) ou múltiplas lesões (mieloma múltiplo), sendo caracterizada por proliferação irreversível de um clone de plasmócitos, produzindo imunoglobulina monoclonal<sup>1</sup>. Plasmocitomas são tumores compostos por plasmócitos com variáveis graus de maturação, histologicamente idênticos aos observados no mieloma múltiplo<sup>2</sup>. Quando ocorrem nos ossos são denominados plasmocitomas solitários ósseos, e nos tecidos moles são denominados plasmocitomas extramedulares<sup>1,2</sup>. O motivo que alguns pacientes desenvolvem mieloma múltiplo e outros plasmocitomas ainda é desconhecido, mas parece estar relacionado às diferenças nas moléculas de adesão celular ou nos perfis de expressão dos receptores das células malignas<sup>3</sup>. O plasmocitoma compreende 5% das neoplasias plasmocitárias e acomete mais comumente homens, na proporção 3:1<sup>4,5</sup>. Embora a idade dos pacientes seja variável, a média ao diagnóstico é de, aproximadamente, 55 anos, sendo raro antes dos 30<sup>6,7</sup>.

As células plasmáticas são distribuídas em todos os tecidos do organismo, porém são encontradas em maior número na medula óssea, linfonodos, amígdalas palatinas, lâmina própria do trato gastrointestinal e na mucosa do nariz e dos seios paranasais.

A forma localizada dos plasmocitomas foi descrita pela primeira vez em 1905 por Schridde, podendo ser subdividida em dois grupos: plasmocitoma solitário do osso e plasmocitoma extramedular. O primeiro diz respeito a uma neoplasia de células plasmocitárias restrita a um osso, que pode eventualmente disseminar-se, e se tornar indistinguível do mieloma múltiplo<sup>8,9</sup>.

O plasmocitoma solitário ósseo é caracterizado pela presença de um plasmocitoma na ausência de múltiplas lesões osteolíticas ou outros achados compatíveis com mieloma múltiplo. Apesar disso, cerca de 50% dos pacientes com plasmocitoma solitário ósseo vão desenvolver mieloma múltiplo num período de 10 anos<sup>10</sup>. Localizam-se mais frequentemente na coluna vertebral, seguido pelo sacro, íliaco, fêmur, esterno, maxilar e crânio. As vértebras torácicas mais comumente envolvidas são as lombares, sacrais e cervicais<sup>5,11</sup>.

Os pacientes se apresentam com dor óssea ou fraturas patológicas. Dor lombar intensa e sinais de compressão medular são achados do plasmocitoma solitário envolvendo vértebras. Fraturas patológicas ou extensão para partes moles, como nos arcos costais, podem resultar em massa palpável<sup>5,11</sup>.

O paciente com suspeita de plasmocitoma solitário também deve ter anamnese e exame físico completo<sup>12</sup>. Para o diagnóstico de plasmocitoma solitário ósseo é necessário biópsia comprovando tumor ósseo solitário ou de tecido mole com evidência de clone de plasmócitos; avaliação radiológica completa afastando a presença de outras lesões

líticas; aspirado e biópsia de medula óssea sem evidências de doença plasmocitária clonal e ausência de anemia, hipercalemia ou insuficiência renal que poderiam ser atribuídas à outra desordem proliferativa plasmocitária<sup>13</sup>.

É importante considerar que alguns pacientes podem apresentar pequena quantidade de proteína M no sangue ou urina, sem ser excluída a possibilidade de plasmocitoma solitário. Por definição, pacientes com a forma solitária não podem apresentar evidência de doença plasmocitária clonal na medula óssea. Ocasionalmente, podem apresentar plasmócitos clonais em quantidade menor que 10%, devendo ser tratados de forma similar aos portadores de plasmocitoma solitário<sup>10</sup>.

A radioterapia local é o tratamento de escolha para o plasmocitoma solitário ósseo<sup>2</sup>. O paciente deve receber uma dose de 40 a 50 Gy por, aproximadamente, quatro semanas e o tratamento radioterápico deve ser realizado, mesmo que o plasmocitoma tenha sido aparentemente, removido para fins diagnósticos<sup>14</sup>.

Os fatores prognósticos mais importantes no plasmocitoma são idade e comprometimento do esqueleto axial. Pacientes com menos de 60 anos e com tumores menores que 5 cm apresentam maior taxa de sobrevida<sup>14,15</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um plasmocitoma solitário ósseo, localizado no osso esterno, enfocando aspectos essenciais na caracterização desta entidade.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, branco, casado, natural do Ceará, balconista. Foi encaminhado ao Serviço de Cirurgia Torácica desse Hospital devido ao surgimento há cerca de quatro meses de massa localizada em manúbrio esternal, associada apenas à leve dor local. Não havia outros sintomas associados e o paciente se encontrava em bom estado geral. Inicialmente, realizou ultrassonografia do tórax que mostrou lesão expansiva heterogênea, hipocóica de limites parcialmente definidos, com epicentro no corpo do esterno, apresentando vascularização arterial em seu interior, medindo 11 x 3,8 cm, de aspecto inespecífico. Uma melhor avaliação com tomografia computadorizada (TC) do tórax evidenciou extensa lesão lítica do esterno de aspecto insuflativo e determinando erosão endosteal (Figura 1). Havia massa com densidade de partes moles intramedular, que rompia a cortical e se estendia anteriormente para o subcutâneo da parede torácica, medindo 13(L)X4,6(T) X4,2(AP) cm.

Após os exames pré-operatórios, foi realizada biópsia incisional da massa tumoral do esterno, cujo resultado foi plasmocitoma com atípicas nucleares discretas, compatível com mieloma múltiplo, na dependência de correlação clínico-radiológico-laboratorial. O paciente foi encaminhado à Hematologia para elucidação diagnóstica e tratamento.

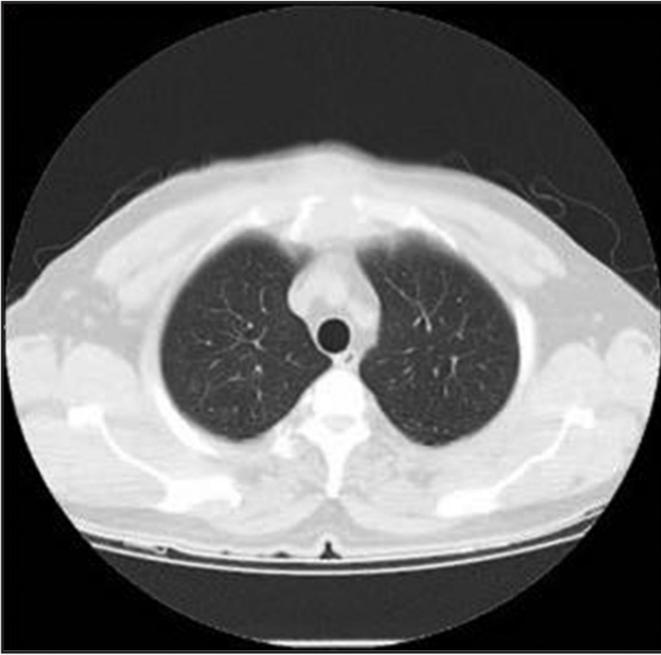


Figura 1 – Tomografia computadorizada do tórax, mostrando lesão lítica no osso esterno

À admissão possuía hemograma normal, sem evidências de anemia, proteínas totais (7,5 g/dL), globulina (2,9 g/dL), creatinina (0,9 g/dL), ureia (40 mg/dL), cálcio (8,2 mmol/L), sódio (140 mmol/L), potássio (4,3 mmol/L) e LDH (303 U/l). A eletroforese de proteínas plasmáticas mostrou albumina de 57,8%, alfa-1 globulina de 5%, alfa-2 globulina de 8,6%, beta globulina de 11,3%, gama globulina de 17,3%, todos dentro da normalidade.

A pesquisa de proteína de Bence Jones foi negativa. Realizada biópsia de medula óssea que foi normal. Telerradiografias do crânio, bacia e ossos longos não evidenciaram a presença de outras lesões líticas. A cintilografia óssea mostrou intensa hiperfixação do radioelemento, caracterizando aumento da atividade osteogênica na projeção do manúbrio esternal e borda lateral direita do terço proximal do esterno.

Sem evidências de doença sistêmica, isto é, de mieloma múltiplo, foi confirmada a hipótese de plasmocitoma solitário de esterno. O paciente foi encaminhado à Radioterapia, recebendo 3000 Gy em três semanas, com boa resposta, apresentando redução significativa da massa tumoral. No acompanhamento, um mês após a Radioterapia, apresentava ainda todos os exames laboratoriais dentro da normalidade e se encontrava assintomático.

## DISCUSSÃO

Os plasmocitomas solitários ósseos são tumores raros, representando 3% a 7% dos mielomas. Seu diagnóstico diferencial se faz, principalmente, com linfoma não-Hodgkin<sup>9,17</sup>. Um seguimento recente pareceu demonstrar maior incidência em negros, e menor em asiáticos tanto em sua forma

extramedular, quanto óssea, assim como, sua evolução para mieloma múltiplo<sup>18</sup>.

Não mais de 5% dos pacientes com plasmocitoma possuem um plasmocitoma ósseo solitário. Esse diagnóstico exige critérios que variam desde uma única área de destruição óssea por um clone plasmocitário, como uma medula óssea sem evidências de proliferação de clones plasmocitários, achados normais de outros locais ósseos, ausência de anemia, hipercalemia ou disfunção renal atribuída ao mieloma<sup>19</sup>.

A importância deste relato é definir aspectos fundamentais que caracterizam o plasmocitoma solitário ósseo, entidade rara, porém de conhecimento necessário, visto a sua evolução na maioria dos casos para mieloma múltiplo, doença de prognóstico sombrio.

No plasmocitoma solitário não se encontram evidências clínicas e radiológicas de outras afecções esqueléticas, o mielograma e a biópsia de medula óssea são normais e as análises laboratoriais de rotina não costumam apresentar alterações significativas<sup>17,20</sup>.

Cerca de 2/3 dos pacientes com plasmocitoma solitário ósseo desenvolverá mieloma múltiplo em algum momento da vida, em diferentes tempos de progressão, podendo ocorrer até mesmo muito tempo após o tratamento do plasmocitoma<sup>14</sup>.

Em estudo de coorte, conduzido na *Mayo Clinic*, acompanhando 46 pacientes, 77% progrediram para mieloma múltiplo em quatro anos, no entanto, ocorreu progressão em até 13 anos. Foram observados neste estudo: 54% de evolução para mieloma múltiplo, 11% de recorrência local, 2% de desenvolvimento de novas lesões, múltiplos plasmocitomas, na ausência de mieloma múltiplo<sup>5</sup>.

O diagnóstico do plasmocitoma se faz quando a biópsia cirúrgica demonstrar um tumor de células plasmáticas dentro ou fora do osso, com a proliferação destas células abaixo de 10% do total de células da medula óssea, e nenhuma lesão lítica detectada além do local do tumor<sup>12</sup>.

A presença ou ausência de proteína M no sangue no momento do diagnóstico do plasmocitoma solitário parece não ter um efeito maior sobre o desfecho da doença em longo prazo, no entanto, a persistência da proteína M no sangue após tratamento com radioterapia parece ser fator significativo para progressão para mieloma múltiplo<sup>21</sup>. Outros fatores preditores pra evolução para mieloma múltiplo são: tamanho da lesão solitária, presença de osteopenia, redução dos níveis de imunoglobulinas não envolvidas (por exemplo, baixos níveis de IgA ou IgG em pacientes com plasmocitoma IgG) e a alto grau de angiogênese na amostra tumoral<sup>14,22</sup>.

Na doença localizada sintomática não responsiva à radioterapia prévia, há indicação de ressecção cirúrgica<sup>23</sup>. A resposta local, com diminuição da massa tumoral, ocorre em mais de 80% a 90% e parece ser maior em tumores menores que 5 cm no seu diâmetro máximo<sup>15,23</sup>.

O tratamento cirúrgico pode ser a primeira opção para o plasmocitoma solitário ósseo, com boa resposta<sup>23</sup>. Não há

evidências consistentes que a quimioterapia adjuvante ou profilática reduza a progressão para mieloma múltiplo em portadores de plasmocitoma solitário ósseo<sup>24</sup>. Para alguns autores, no entanto, a quimioterapia adjuvante previne ou retarda o tempo de progressão para mieloma múltiplo<sup>21,24</sup>. Em estudo abrangendo 53 pacientes com plasmocitoma solitário ósseo, aleatorizados para receber radioterapia local associada à melfalan e prednisona por três anos ou apenas radioterapia isolada, observou-se após um seguimento de oito anos que 22 de 25 pacientes que receberam terapia combinada permaneceram vivos e livres da doença no período e apenas 13 de 28 pacientes que receberam radioterapia isolada permaneceram vivos e livres da doença no mesmo período<sup>24</sup>. No entanto, os estudos disponíveis acerca do assunto ainda são escassos e a literatura disponível ainda não ratifica o uso da terapia adjuvante no tratamento do plasmocitoma solitário ósseo<sup>10</sup>.

Após o tratamento radioterápico, os pacientes com plasmocitoma solitário ósseo devem realizar, inicialmente, hemograma completo, dosagem de cálcio e creatinina há cada quatro a seis meses por um ano e, posteriormente, anualmente. O rastreamento para metástases ósseas também deve ser feito anualmente ou mais precoce no caso do paciente que venha a apresentar proteína M no sangue, ou naquele em que a proteína M pré-existente aumente em magnitude<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

O plasmocitoma solitário apesar de raro deve ser lembrado como diagnóstico diferencial de outras afecções para que o tratamento correto seja instituído, objetivando controle precoce da doença e melhor sobrevida. A radioterapia é o tratamento padrão com resposta local em mais de 80% dos casos<sup>23</sup>. O atraso no diagnóstico pode acarretar sérias complicações e culminar com a morte do paciente.

## REFERÊNCIAS

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: ARC Press; 2001.
- Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124(6):717-26.
- Hughes M, Doig A, Soutar R. Solitary plasmacytoma and multiple myeloma: adhesion molecule and chemokine receptor expression patterns. *Br J Haematol* 2007;137(5):486-7.
- Shih LY, Dunn P, Leung WM, et al. Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone. *Br J Cancer* 1995;71(1):128-33.
- Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, et al. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):43-8.
- Pavithran K, Doval DC, Rao CR, et al. Pediatric solitary plasmacytoma. *Acta Oncol* 1997;36(1):83-4.
- Boos N, Goytan M, Fraser R, et al. Solitary plasma-cell myeloma of the spine in an adolescent. Case report of an unusual presentation. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(5):812-4.
- Kost KM. Plasmacytomas of the larynx. *J Otolaryngol* 1990;19(2):141-6.
- Segas J, Skoulakis H, Katrinakis G, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the oropharynx: a rare location. *Ear Nose Throat J* 1993;72(11):743-5.
- Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96(6):2037-44.
- Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 1981;48(3):845-51.
- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749-57]. *Br J Haematol* 2005;129(1):158-9; author reply 159-60 .
- Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81(5):693-703.
- Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2006;6:118-9.
- Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1):113-20.
- Atiq M, Ali SA, Dang S, et al. Pancreatic plasmacytoma presenting as variceal hemorrhage: life threatening complication of a rare entity. *JOP* 2009;10(2):187-8.
- Maniglia A, Xue JW. Plasmacytoma of the larynx. *Laryngoscope* 1983;93(6):741-4.
- Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009;144(1):86-94.
- De Filippo M, Pogliacomi F, Albisinni U, et al. Occult large epiphyseal solitary plasmacytoma at multidetector row computer tomography detected by magnetic resonance imaging. *Acta Biomed* 2008;79(3):240-5.
- Weissman JL, Myers JN, Kapadia SB. Extramedullary plasmacytoma of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1993;14(2):128-31.
- Galienu P, Cavo M, Avvisati G, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? *Ann Oncol* 1995;6(7):687-91.
- Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992;69(6):1513-17.
- Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother Oncol* 1990;17(4):293-303.
- Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):329-33.